

## Розділ 5

# ФАРМАКОЛОГІЯ І ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 616.36-002-02:615.2

### БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ І ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЇХ ЗМІНИ ЗА КОРИГУЮЧОГО ВПЛИВУ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ АЛЬТАН

Гордієнко А.Д., д. фарм. н., професор

Мажурна Н.В., магістрант ФВМ

Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків

**Анотація.** У статті наведено результати впливу поліфенольного препарату альтан (суми елаготанінів із шишок вільхи клейкої) на біохімічні показники сироватки і печінки при лікарському ураженні печінки щурів антимікробним препаратом ко-тримоксазол. Встановлено, що сумісне застосування альтану у дозі 1,0 мг/кг з антимікробним препаратом ко-тримоксазол у дозі 0,7 мг/кг попереджає прояви цитолітичного, холестатичного синдромів, нормалізує трансаміназну активність крові, знижує вміст білірубину, активність ЛФ у крові щурів, що свідчить про послаблення запального процесу в печінці та активацію регенерації органу. Досліджуваний препарат зменшував ПОЛ, підвищував вміст ВГ та нормалізував активність каталази у дослідних тварин. За впливом на метаболічні, цитолітичні процеси та за виразністю антиоксидантної дії альтан переважав кверцетин.

**Ключові слова:** лікарські ураження печінки, альтан, кверцетин, антиоксидантна дія, гепатопротекторна дія, ко-тримоксазол

**Актуальність проблеми.** В теперішній час для успішного лікування того чи іншого захворювання застосовуються численні лікарські засоби (ЛЗ), які поряд з високою ефективністю мають багато побічних ефектів, зокрема гепатотоксичність [1,2,3]. Лікарські ураження печінки частіше виникають при ентеральному застосуванні, що пов'язано з особливостями кровопостачання печінки і метаболізму в ній ЛЗ [3].

За даними літератури [4] ураження печінки можуть відбуватися як після тривалого лікування сульфаніламідними препаратами, так і при одноразовому їх використанні. Є дані про пряме токсичне ураження клітин печінки та реакцію підвищеної чутливості по відношенню до препарату, про порушення детоксикуючої функції печінки та утворенні нерозчинних ацетильованих сполук, які можуть викликати закупорку жовчних шляхів, не виключена й можливість розвитку аутоімунних процесів [5].

Незважаючи на достатньо широкий арсенал гепатопротекторних засобів, проблема ефективної терапії захворювань печінки, спричинених ксенобіотиками, залишається невирішеною, що обумовлює створення нових ефективних засобів, або використання уже відомих гепатопротекторів. З цієї точки зору привертає увагу поліфенольний препарат альтан, який представляє собою суму елаготанінів із шишок вільхи клейкої, як ефективний засіб при захворюваннях печінки [6,7].

**Метою** роботи було дослідження токсичного впливу антимікробного препарату ко-тримоксазол на печінку щурів та коригувальної дії поліфенольного препарату альтан (суми елаготанінів із шишок вільхи клейкої) за біохімічними показниками сироватки крові і печінки.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди проведено на 24 білих щурах-самцях масою 200–220 г. Під час експерименту тварини знаходилися в стандартних умовах за температури 18–24°C, вологості 50–60 %, природному світловому режимі «день-ніч», на збалансованому харчовому раціоні при вільному доступі до води. Усі маніпуляції з тваринами здійснювали згідно з принципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Strasburg, 1986 р.) та відповідно до норм GLP [8].

Тварин розподіляли на 4 групи по 6 тварин у кожній: група інтактного контролю (ІК),

контрольної патології (КП) та групи тварин, яким внутрішньошлунково вводили досліджувані засоби: альтан у дозі 1 мг/кг і препарат порівняння – кверцетин, гранули «Кверцетин» у дозі 100 мг/кг.

Вплив ко-тримоксазолу на функціональний стан печінки і ступінь ендогенної інтоксикації організму тварин досліджували при курсовому його введенні у дозі 0,7 мг/кг та коригуючого впливу на ці показники альтану в порівнянні з кверцетином. Альтан і кверцетин вводили тваринам сумісно з ко-тримоксазолом протягом 14 діб. На 15 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під хлороформним наркозом.

Функціональний стан печінки при курсовому введенні ко-тримоксазолу оцінювали за біохімічними показниками у сироватці крові: активністю маркерних ферментів цитолізу (АЛТ і АСТ), ЛФ, вмістом холестеролу, ТГ, загального білірубину за допомогою тест-наборів фірми «Філісіт» (Україна). Для визначення ступеню ендогенної інтоксикації організму тварин у сироватці крові визначали вміст середніх молекул (СМ) та сечовини [9]. У печінці за реакцією з тіобарбітуровою кислотою визначали вміст вторинних продуктів ПОЛ, продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-Р) [10], відновленого глутатіону [11], глікогену [12], та активність каталази [13].

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики, з використанням критерію Ст'юдента [14].

**Результати дослідження.** З отриманих даних видно, що введення ко-тримоксазолу викликало стійке підсилення ПОЛ, наслідком чого була лабілізація клітинних мембран та вивільнення з них маркерних ферментів, у результаті чого формується проявлення цитотоксичної дії препарату та, пов'язаному з цим, порушення синтетичної функції органу. У сироватці крові щурів з групи КП спостерігали вірогідне підвищення активності маркерних ферментів цитолізу – АЛТ і АСТ (табл.1). Поряд із цим спостерігали вірогідне зростання вмісту холестеролу, сечовини, білірубину, пулу СМ, підвищення активності ЛФ відносно ІК, що свідчить про порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендогенної інтоксикації (табл.1). У печінці тварин з групи КП відбувалося також порушення окисно-відновлювальних процесів, на що вказує вірогідне підвищення ТБК-Р у 2,3 рази, вірогідне зниження активності каталази та вмісту ВГ (табл.2).

Таблиця 1

**Вплив альтану у дозі 1 мг/кг на біохімічні показники сироватки крові щурів на тлі введення**

**ко-тримоксазолу в дозі 0,7 мг/кг ( $M \pm m$ ),  $n = 6$**

Групи тварин	АЛТ, ммоль/л·г од	АСТ, ммоль/л·г од	Холестерол, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	ЛФ, мкмоль/л·с	Загальний білірубин, мкмоль/л	Середні молекули, ум.од
Інтактний контроль	0,57±0,04	0,61±0,02	1,28±0,06	0,95±0,21	3,49±0,45	3,72±0,41	14,19±0,40	0,21±0,002
Гепатит (контроль на патологія)	1,00±0,03*	0,94±0,03*	2,15±0,13*	0,78±0,06	5,63±0,35*	6,13±0,33*	24,70±0,53*	0,25±0,005*
Гепатит+ альтан, 1 мг/кг	0,52±0,04**	0,58±0,01**	1,31±0,05*	1,02±0,07	3,56±0,27**	3,46±0,21**	15,75±0,36**	0,21±0,001**
Гепатит+ кверцетин, 100 мг/кг	0,64±0,03**	0,73±0,04**	1,36±0,05*	0,98±0,2	3,74±0,26**	3,44±0,25**	18,10±0,39	0,21±0,001**

Примітки:

1. \* – відмінності статистично значущі до групи інтактного контролю,  $P < 0,05$ ;
2. \*\* – відмінності статистично значущі до групи контрольної патології,  $P < 0,05$ ;
3.  $n$  – кількість тварин у групі.

Таблиця 2

**Вплив альтану у дозі 1 мг/кг на біохімічні показники гомогенату печінки щурів на тлі введення**

**ко-тримоксазолу в дозі 0,7 мг/кг ( $M \pm m$ ),  $n = 6$**

Групи тварин	ТБК-Р, мкмоль/г	ВГ, мкмоль/г	Каталаза, мккат/г	Глікоген, мг/г
Інтактний контроль	26,39±1,61	5,58±0,08	5,85±0,10	2850,14±295,12

Гепатит (контрольна патологія)	61,49±3,51*	4,41±0,05*	4,54±0,13*	2195,16±104,21
Гепатит + альтан, 1 мг/кг	30,22±2,90**	5,78±0,15**	5,83±0,10**	3080,70±105,71**
Гепатит+ кверцетин, 100 мг/кг	41,55±2,91**	5,61±0,07**	5,15±0,15**	2810,30±160,40**

Примітки:

1. \* – відмінності статистично значущі до групи інтактного контролю,  $P < 0,05$ ;
2. \*\* – відмінності статистично значущі до групи контрольної патології,  $P < 0,05$ ;
3. n – кількість тварин у групі.

Отже, результати дослідження доводять, що препарат ко-тримоксазол чинить гепатотоксичну дію. Сумісне застосування альтану з ко-тримоксазолом у профілактично-лікувальному режимі суттєво обмежувало його гепатотоксичні прояви та знижувало розвиток функціонально-біохімічних порушень у печінці щурів. Альтан попереджав прояви цитолітичного, холестатичного синдромів, нормалізуючи трансаміназну активність крові, знижуючи вміст білірубину та активність ЛФ у крові щурів (табл.1).

Альтан інгібував процеси ПОЛ, нормалізував стан антиоксидантної системи, вірогідно підвищуючи вміст ВГ та активність каталази, які є маркерними показниками антиоксидантного захисту. Отже, сумісне застосування альтану у дозі 1 мг/кг з антимікробним препаратом ко-тримоксазол у дозі 0,7 мг/кг сприяло підтриманню показників сироватки крові (АЛТ, АСТ, ЛФ, ТГ, холестеролу, сечовини, білірубину, СМ) та гомогенату печінки (ТБК-Р, ВГ, каталази, глікогену) у межах норми (табл.1, табл.2).

Динаміка біохімічних показників на тлі застосування препарату порівняння кверцетину в цілому була аналогічною динаміці, яку спостерігали в групі тварин, яким вводили альтан. Проте, за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та за антиоксидантною дією препарат порівняння поступався альтану.

#### Висновки

1. За результатами проведеного дослідження встановлено, що поліфенольний препарат альтан (сума елаготанінів із шишок вільхи клейкої) виявляє виразну захисну дію від ураження печінки антимікробним препаратом ко-тримоксазол. Сумісне застосування альтану у дозі 1,0 мг/кг з антимікробним препаратом ко-тримоксазол у дозі 0,7 мг/кг попереджає прояви цитолітичного, холестатичного синдромів, нормалізує трансаміназну активність крові, знижує вміст білірубину, активність ЛФ у крові щурів, що свідчить про послаблення запального процесу в печінці та активацію регенерації органу. Альтан зменшував активність ПОЛ, підвищував вміст ВГ та нормалізував активність каталази у дослідних тварин. За впливом на метаболічні, цитолітичні процеси та за виразністю антиоксидантної дії альтан переважав кверцетин.

2. Отримані дані є підґрунтям для поглибленого фармакологічного вивчення альтану для профілактики та лікування гепатитів, спричинених ксенобіотиками.

#### Література

1. Святковский А.В. Коррекция побочных эффектов фармакотерапии в клинической ветеринарной практике: Учебное пособие. – СПб.: Издательство "Лань". –2008. –256с.
2. Лекарственная токсикология: учебник-справочник. Под редакцией: Дроговоз С.М., Лукьянчука В.Д., Шеймана Б.С. –Х.:Титул. –2015. –592с.
3. Байкова И. Е. Лекарственное поражение печени / И. Е. Байкова, И. Г. Никитин // Російський медичний журнал. –2013. –С. 13–18.
4. Screening of antibacterial activity of different brands of co-trimoxazole paediatric suspension / H. Mujahid, H. Fouzia, S. Baqar et al. // Pakistan Journal of Pharmacology. – 2006. – Vol. 23. – № 2. – P. 37–40.
5. Cotrimoxazole plasma levels, dialyzer clearance and total removal by extended dialysis in a patient with acute kidney injury: risk of under-dosing using current dosing recommendations / C. Clajus, W. N. Kühn-Velten, J. J. Schmidt et al. // BMC Pharmacology and Toxicology. – 2013. – P. 14–19.
6. Гордієнко А.Д. Нові гепатопротектори природного походження / А.Д. Гордієнко // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: зб.наук. праць ХДЗВА. –Х.: РВВ ХДЗВА. –2013. – Вип.26, ч.2.(Ветеринарні науки). – С.159–165.

7. Гордієнко А.Д. Вплив альтану на токсичне ураження печінки / А.Д. Гордієнко // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: зб.наук праць ХДЗВА. – Х.: РВВ ХДЗВА.–2014. – Вип.29, ч.2. (Ветеринарні науки). – С.110–112.
8. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія.–2003. –Т.8, №1. – С.142–145.
9. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. проф. В. С. Камышникова. – 6-е изд., перераб. – М. : МЕДпресс-ин форм. –2013. –736 с.
10. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / Под ред. В. А. Ореховича. – М: «Медицина». – 977. –С. 44–46.
11. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes / R. Masella, R.D. Benedetto, R.Vari et al. // J. Nutr. Biochem. – 2005. –Vol.16. – P. 577–586.
12. Seifter S. The estimation of glycogen with the antrone reagent / S. Seifter // Arch.Biochem. – 1950. – Vol. 51, № 25. – P. 191–195.
13. Метод определения активности каталазы / М.А.Корольук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
14. Ашмарин И.П. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов / И.П. Ашмарин, Н.Н. Васильев, В.А. Амбросов – Л. : изд-во Ленингр. ун-та. –1975. – 77 с.

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ГЕПАТИТЕ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ КОРРИГИРУЮЩЕМ ВЛИЯНИИ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО ПРЕПАРАТА АЛЬТАН**

Гордиенко А.Д., доктор фарм.наук., профессор,  
Мажурная Н.В., магистрант ФВМ

Харьковская государственная зооветеринарная академия, г.Харьков

Аннотация. В статье приведены результаты влияния полифенольного препарата альтан (суммы эллаготаннинов из шишек ольхи клейкой) на биохимические показатели сыворотки и печени при лекарственном поражении печени крыс антимикробным препаратом ко-тримоксазол. Установлено, что совместное применение альтана в дозе 1,0 мг/кг с антимикробным препаратом ко-тримоксазолом в дозе 0,7 мг/кг предупреждает проявления цитолитического, холестатического синдромов, нормализует трансаминазную активность крови, снижает содержание билирубина, активность ЩФ в крови крыс, что свидетельствует о послаблении воспалительного процесса в печени и активации регенерации органа. Исследуемый препарат уменьшал ПОЛ, повышал содержание ВГ и нормализовал активность каталазы у опытных животных. За влиянием на метаболические, цитолитические процессы и за выразительностью антиоксидантного действия альтан преобладал кверцетин.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, альтан, кверцетин, антиоксидантное действие, гепатопротекторное действие, ко-тримоксазол

**BIOCHEMICAL PARAMETERS OF SERUM AND LIVER OF RATS AT MEDICAMENTOUS HEPATITIS AND THEIR CHANGES DUE TO THE EFFECT OF POLYPHENOL PREPARATION ALTAN**

Gordienko A.D., doctor of pharmacological science, professor  
Mazhurina N.V., Master degree student, faculty of veterinary medicine  
Kharkiv state zooveterinary medicine, Kharkiv

Summary. The results of the study of the toxic influence of antimicrobial preparation co-trimoxazole on the liver of rats and the correction effect of polyphenol preparation Altan (the sum of elagotheranines produced from the cones of sticky alder) by biochemical indices of blood serum and liver have been given in the article.

It has been found out that the administration of the antimicrobial preparation co-trimoxazole caused the persistent intensification of POL that resulted in labilization of cellular membranes and the removal of marker enzymes from them due to that the appearance of the cytotoxic action of the preparation was formed and associated with it the disorder of the synthetic function of the organ. The significant increase in the activity of marker enzymes of cytolysis – ALT and ACT was detected in the blood serum of the rats from the group of control pathology. At the same time the significant increase in the content of cholesterol, urea, bilirubin, MM pool, the increase in the activity of AP as for the intake control that indicated about the disorder of the detoxic function of the liver and the presence of endogenic intoxication. The damage of the oxidative and restorative processes occurred in the liver of the animals from the group of the control pathology, it was proved by the significant increase of TBA-R by 2,3 times,

the significant decrease in the activity of catalase and RG content. Thus, the results of the investigation prove that the preparation co-trimoxazole exerts hepatotoxic action.

The combined use of altan and co-trimoxazole for prevention and treatment greatly restricted its hepatotoxic effects and reduced the development of the functional and biochemical disorders in the liver of rats. Altan prevented the appearance of cytolytic, cholestatic syndromes normalizing transaminase activity of blood, reducing the content of bilirubin and the activity of AP in the blood of the rats. The preparation inhibited the processes of POL, normalized the state of antioxidant system, trustworthily increased the content of RG and the activity of catalase that are the marker parameters of antioxidant protection. Altan exceeded quercetin by the manifestation of the effect on metabolic, cytolytic processes and by the antioxidant action.

The results obtained are the basis for thorough pharmacological study of the preparation altan for prevention and treatment of hepatitis caused by xenobiotics.

Key words: medicamentous disorder of liver, altan, quercetin, antioxidant action, hepatoprotective action, co-trimoxazole.

УДК 615.017:616.079

## ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ЕСЕНЦІАЛЕ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ТЕТРАЦИКЛІНОМ

Гордієнко А.Д., д. фарм.н., професор  
Запорожець А.Д., магістрант ФВМ

Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків

**Анотація.** У роботі наведені результати гепатопротекторної дії препарату Есенціале форте Н в порівнянні з силібором при лікарському ураженні печінки щурів тетрацикліном. Встановлено, що сумісне застосування Есенціале форте Н у дозі 100,0 мг/кг з тетрацикліном у дозі 500,0 мг/кг попереджає прояви цитолітичного синдрому, нормалізує трансаміназну активність крові, знижує ендogenous інтоксикацію, що свідчить про послаблення патологічного процесу в печінці та активацію регенерації органу. Досліджуваний препарат зменшував ПОЛ, підвищував вміст ВГ, нормалізував активність каталази та підвищував вміст глікогену в печінці у дослідних тварин. За впливом на метаболічні, цитолітичні процеси та за виразністю антиоксидантної дії ефективність Есенціале форте Н була практично однаковою з силібором.

**Ключові слова:** лікарські ураження печінки, Есенціале форте Н, силібор, антиоксидантна дія, гепатопротекторна дія, тетрациклін

**Актуальність проблеми.** Майже всі препарати, які поступають в кров попадають в печінку, яка приймає на себе «перший удар»любих речовин, в тому числі і ліків [1,2,3]. Саме печінка в першу чергу уражається при отруєнні солями важких металів, 4-хлористим вуглецем і багатьма іншими сильнодіючими речовинами [1,2]. При цьому як правило, спочатку виникає жирова дегенерація, а потім розвивається некроз печінки. Навіть вітаміни, наприклад ретинол і ергокальциферол, в завищених дозах і при довготривалому використанні можуть викликати дегенерацію печінки. З антибіотиків найбільш виражений гепатотоксичний ефект виявляють тетрацикліни і макроліди [1,2]. Подібну негативну дію антибактеріальні препарати проявляють навіть в терапевтичних дозах, але тільки при довготривалому (більш 10 днів) використанні.

Проблема ефективної терапії захворювань печінки і корекції побічних ефектів фармакотерапії в гепатології залишається не достатньо вирішеною, що зумовлює актуальність створення нових ефективних гепатопротекторів і використання уже існуючих. З цієї точки зору привертають увагу лікарські препарати на основі есенціальних фосфоліпідів і рослинних поліфенолів, які застосовуються при захворюваннях печінки і жовчного міхура [4,5].

**Завдання дослідження** – вивчення гепатопротекторної дії препарату Есенціале форте Н в порівнянні з силібором при експериментальному гепатиті в щурів, викликаного тетрацикліном.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди проведено на 24 білих щурах-самцях масою 200–