

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 ендогенну 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–

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 [6].

Тварин розподіляли на 4 групи по 6 тварин у кожній: група інтактного контролю (ІК), контрольної патології та групи тварин, яким внутрішньошлунково 1 раз на 1 добу вводили досліджувані засоби: Ессенціале форте Н у дозі 100 мг/кг і препарат порівняння – силібор, капсули «Силібор» у дозі 100 мг/кг.

Експериментальний гепатит викликали внутрішньошлунковим введенням щурам тетрацикліну в дозі 500 мг/кг маси тіла у вигляді зависі на 1 % крохмальному клейстері щодня протягом 5 діб [7]. Досліджувані засоби вводили тваринам за 1 год до введення антибіотика протягом 7 діб. На 8 добу (через 3 доби після останнього введення тетрацикліну) тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під хлороформним наркозом. Функціональний стан печінки оцінювали за наступними біохімічними показниками у сироватці крові: активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), вмістом холестерину, тригліцеридів (ТГ) за допомогою тест-наборів фірми «Філісіт» (Україна). Для визначення ступеня ендогенної інтоксикації організму тварин при тетрацикліновому гепатиті в сироватці крові визначали вміст молекул середньої маси (СМ) та сечовини [8]. У печінці за реакцією з тіобарбітуровою кислотою визначали вміст вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-Р) [9], відновленого глутатіону [10], глікогену [11] та активність каталази [12].

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики [13]. Розраховували значення середніх арифметичних величин (M) і помилку середньостатистичного значення (m). Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Стюдента (t). Зміни показників вважали вірогідними при $t < 0,05$.

Результати дослідження. Тетрациклін належить до лікарських засобів прямої гепатотоксичної дії. З літературних джерел відомо [14], що при передозуванні антибіотика спостерігається зниження інтенсивності процесів окиснювального фосфорилування, порушення обміну речовин, пригнічення активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази. Одним із основних механізмів ураження печінки тетрацикліном є активація процесів ВРО [14,15].

Проведені експериментальні дані показали, що введення тетрацикліну призводило до розвитку цитолітичних процесів у печінці та пов'язаному з ними порушенню синтетичної функції органа. У сироватці крові щурів з групи контрольної патології спостерігали достовірне підвищення активності АЛТ, АСТ та вмісту холестерину в 1,5 разу порівняно з показниками тварин групи інтактного контролю (табл. 1).

Молекули середньої маси вважають провідним маркером ендогенної інтоксикації організму, які виявляють високу токсичність. При нормальному фізіологічному стані СМ у кровотоку відсутні або утворюються в невеликій кількості, що не чинить негативного впливу на загальний метаболічний стан організму. Збільшення СМ спостерігається за різних патологій у результаті порушень детоксикаційних та елімінаційних реакцій організму [16]. У крові тварин з групи контрольної патології спостерігали статистично достовірне підвищення пулу СМ відносно інтактного контролю. У поєднанні з підвищеними в 1,6 рази вмістом сечовини та активністю ЛФ у 1,5 рази, накопичення СМ у сироватці крові тварин свідчить про початкові порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендогенної інтоксикації, викликані введенням антибіотика (табл. 1)

.Таблиця 1

Вплив Ессенціале форте Н в дозі 100 мг/кг на біохімічні показники сироватки крові щурів за умов токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном у дозі 500 мг/кг ($M \pm m$), $n = 6$

Групи тварин	АЛТ, ммоль/л·го д	АСТ, ммоль/л·го д	Холестерол, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	ЛФ, мкмоль/л·с	Середні молекули, ум.од
Інтактний контроль	0,56±0,03	0,62±0,01	1,28±0,08	0,95±0,17	3,42±0,43	3,65±0,48	0,217±0,003
Гепатит (контрольн а патологія)	0,85±0,01*	0,92±0,04*	1,97±0,13*	0,87±0,06	5,52±0,41*	5,58±0,27*	0,248±0,004*

Гепатит+ Есенціале форте Н, 100 мг/кг	0,61±0,03**	0,65±0,01**	1,29±0,08**	1,01±0,0 7	3,65±0,85* *	5,20±0,32	0,220±0,003* *
Гепатит + Силібор Гепатит + 100 мг/кг	0,59±0,03**	0,61±0,02**	1,20±0,09**	1,02±0,0 4	3,69±0,12* *	5,10±0,40	0,221±0,002* *

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.

Поряд з цим у печінці тварин з групи контрольної патології відбувалося порушення окисно-відновлювальних процесів, на що вказує підвищення вмісту вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів (ТБК-Р) у 2,2 рази, зниження вмісту ВГ у 1,2 рази та зниження активності каталази у 1,26 рази (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив Есенціале форте Н в дозі 100 мг/кг на біохімічні показники гомогенату печінки щурів за умов токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном у дозі 500 мг/кг (M ± m), n = 6

Групи тварин	ТБК-Р, мкмоль/г	ВГ, мкмоль/г	Каталаза, мккат/г	Глікоген, мг/г
Інтактний контроль	26,68±1,72	5,60±0,10	5,85±0,10	2940,13±290,15
Гепатит (контрольна патологія)	58,29±3,20*	4,57±0,05*	4,65±0,15*	2350,14±50,21
Гепатит + Есенціале форте Н, 100 мг/кг	41,98±2,90**	5,60±0,14**	5,45±0,08**	2930,20±100,25**
Гепатит + Силібор, 100 мг/кг	42,80±3,09**	5,63±0,14**	5,50±0,08**	2950,17±101,30**

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.

Уведення препарату на основі есенціальних фосфоліпідів Есенціале форте Н сумісно з тетрацикліном суттєво знижувало гепатотоксичні властивості антибіотика. Під впливом Есенціале форте Н знижувалася виразність цитолітичних процесів та ознак ендогенної інтоксикації, відновлювалися синтетична та детоксикаційна функції печінки (табл.1), зберігався про/антиоксидантний баланс (табл.2).

Динаміка біохімічних показників на тлі застосування препарату порівняння силібору була аналогічною динаміці, яку спостерігали в групі тварин, яким вводили Есенціале форте Н. За впливом на метаболічні, цитолітичні процеси та за виразністю антиоксидантної дії ефективність Есенціале форте Н була практично однаковою з силібором.

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що механізм гепатопротекторної дії Есенціале форте Н пов'язаний з репарацією мембран клітин печінки, за рахунок ненасичених фосфоліпідів, які входять до складу препарату, а силібору, як поліфенольного препарату – в інгібуванні активованих процесів ПОЛ в клітинах печінки в зв'язку з інтоксикацією деяких ксенобіотиків, в тому числі тетрацикліном [17].

Висновки

За результатами проведеного дослідження встановлено, що препарат на основі есенціальних фосфоліпідів Есенціале форте Н виявляє виразну захисну дію від ураження печінки тетрацикліном. Сумісне застосування Есенціале форте Н з тетрацикліном призводило до відновлення синтетичної та детоксикаційної функції печінки та сприяло збереженню про/антиоксидантного балансу. За впливом на метаболічні, цитолітичні процеси та за виразністю антиоксидантної дії ефективність Есенціале форте Н була практично однаковою з силібором.

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: Дрогвоз С.М., Лукьянчука В.Д., Шеймана Б.С. –Х.:Титул. –2015. – 592 с.
3. Байкова И. Е. Лекарственное поражение печени / И. Е. Байкова, И. Г. Никитин // Російський медичний журнал. – 2013. – С. 13–18.
4. Скаун Н.П. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Н.П. Скаун, В.В. Шманько, Л.М. Охримович – Тернополь. : Збруч, 1995. – 272 с.
5. Гордієнко А.Д. Нові гепатопротектори природного походження // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: зб.наук праць ХДЗВА.- Х.: РВВ ХДЗВА, 2013.- Вип.26, ч. 2 (Ветеринарні науки). - С.159-165 .
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003.– Т. 8, № 1.– С. 142–145.
7. Баган Н. Ю. Функционально-биохимическая характеристика и экспериментальная фармакотерапия тетрациклиновых поражений печени: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Баган Н. Ю. – К., 1991. –28 с.
8. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. проф. В. С. Камышникова. – [6-е изд., перераб.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 736 с.
9. 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.
10. Bentler E. D. Colorimetric method for the determination of serum transaminases oxalatic glutaminic pyruvic transaminases / E. D.Bentler, Q.Duron, B.M.Kelly // J. Laboratories Clinical Medicine. – 1963. –V. 61, № 5. – P. 882.
11. Seifter S. The estimation of glycogen with the antrone reagent / S. Seifter // Arch.Biochem. – 1950. – Vol. 51, № 25. – P. 191–195.
12. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И.Иванова, И. Г. Майорова, В. Е.Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
13. 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.
14. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity / C. Shen, Q. Meng, E. Schmelzer, A. Bader // Toxicol Appl Pharmacol. – 2009. – V. 15, № 238 (2). – P. 178–187.
15. Cellular imaging predictions of clinical drug-induced liver injury / J. J. Xu, P. V. Henstock, M. C. Dunn [et al.]// Toxicol Sci. – 2008. – V. 105 (1). – P. 97–105.
16. Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3–13.
17. Експериментальне обґрунтування створення нових гепатопротекторів на основі есенціальних фосфоліпідів та поліфенолів. Автореф. дис. докт. фарм. наук. – Харків. – 2011. – 36 с.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭСSENЦИАЛЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ КРЫС ТЕТРАЦИКЛИНОМ

Гордиенко А.Д., доктор фарм.наук., профессор,
Запорожец А.Д., магистрант ФВМ

Харьковская государственная зооветеринарная академия, г.Харьков

Аннотация. В работе приведены результаты гепатопротекторного действия препарата Эссенциале форте Н в сравнении силибором при лекарственном поражении печени крыс тетрациклином. Установлено, что совместное применение Эссенциале форте Н в дозе 100,0 мг/кг с тетрациклином в дозе 500,0 мг/кг предупреждает проявления цитолитического синдрома, нормализует трансаминазную активность крови, снижает эндогенную интоксикацию, что свидетельствует о послаблении патологического процесса в печени и активации регенерации органа. Исследуемый препарат уменьшал ПОЛ, повышал содержание ВГ, нормализовал активность каталазы и повышал содержание гликогена в печени у опытных животных. За влиянием на метаболические, цитолитические процессы и за выразительностью антиоксидантного действия эффективность Эссенциале форте Н была практически одинакова с силибором.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, Эссенциале форте N, силибор, антиоксидантное действие, гепатопротекторное действие, тетрациклин.

HEPARPROTECTOR EFFECT OF ESSENTIALE AFTER EXPERIMANAL LIVER LESION OF RATS WITH TETRACYCLINE

A.D. Gordienko, doctor of pharmaceutical science, professor

A.D. Zaporozhets, Master's degree student of FVM

Kharkiv state zooveterinary academy, Kharkiv

Summary. The results of heparprotector effect of Essentiale forte N on comparison to siliborum after medical liver lesion of rats with tetracycline are defined.

It is experimentally proved that the use of tetracycline for animals leads to the activation of POL, as a result, labilization of cell membranes is observed and marker enzymes are released. When the cytotoxic action of preparation is formed, lesion of synthetical function of organ can be observed. The increase of activity of marker enzymes of cytolysis ALT and AST in blood serum of rats of control pathology group was discovered. Moreover the increase of cholesterol content in 1.5 times, urine in 1.6 times, the increase of activity of LF in 1.5 times in relation to intact control were observed. It confirmed the abnormality of function of detoxication of liver and the occurrence of endogenous intoxication. Animals of control pathology group had abnormalities of oxygen resuming process in liver, that was indicated with the increase of TBA-R in 2.2 times and with the decrease of catalase activity in 1.26 times and the content of RG in 1.2 times. Therefore, the results of the research prove that the preparation co-trimoksazol causes heparotoxic action.

Infiltration of Essentiale forte N with tetracycline limited considerably its heparotoxic features and decreased the rate of functional and biochemical abnormalities of liver in rats.

Under the influence of Essentiale forte N cytolytic processes and features of endogenous intoxication were decreased, synthetical and detoxication functions of liver were resumed, oxidizing and antioxidizing balances were saved.

The dynamics of biochemical indicators on comparison to the use of siliborum corresponded the dynamics that had been observed in the group of animals, that had obtained Essentiale forte N. Regarding the influence on metabolic, cytolytic processes, expression of antioxidizing action, the effectiveness of Essentiale forte N was similar to the effectiveness of siliborum.

The analysis of obtained data allows to assume that the mechanism of heparprotector action of Essentiale forte N correlates with reparation of cell membranes of liver due to desaturated phospholipids that are included to the preparation. Siliborum as a polyphenolic preparation inhibits activated processes of POL in liver cells due to intoxication of some xenobiotics, including tetracycline.

Key words: medical liver lesion, Essentiale forte N, siliborum, antioxidizing effect, heparprotector effect, tetracycline.

УДК 615.212.276

ИЗУЧЕНИЕ АНТИНОЦИПЕПТИВНОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЕЙ ПРОИЗВОДНЫХ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-*п*-ЭТОКСИФЕНОКСИ-)ПРОПИЛ 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНОВ

Корниенко В.И., д.биол.н., доцент, kafedra.farmakologii@yandex.ru

Пономаренко Н.Г., аспирант,

Ладогубец Е.В., к.биол.н., доцент,

Гаркуша И.В., к.вет.н., ассистент,

Дученко Е.А., ассистент,

Пономаренко О.В., к.вет.н., старший викладач

Харьковская государственная зооветеринарная академия, г. Харьков

Аннотация. На экспериментальных моделях исследования антино-цицептивной и противовоспалительной активностей проведено изучение впервые синтезированных производных 7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксид)-пропил-8-аминозамещенных 3-метилксантина. Выраженную антиноцицеп-тивную и противовоспалительную активностипроявило соединение 5 – 7-(2-гидрокси-3-*п*-этоксифеноксид)пропил-8-диетиламинотеофиллин, которое вызывало уменьшение развития экспериментальных корчей на 43,3 % и угне-тение каррагенинового отека лапки у крыс на 44,1%.