

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКА ДЕРЖАВНА ЗООВЕТЕРИНАРНА АКАДЕМІЯ**

**ВЕТЕРИНАРІЯ,  
ТЕХНОЛОГІЇ ТВАРИННИЦТВА  
ТА ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ**

**Науково-практичний журнал  
№1**

Харків – 2018



functional state of the liver allowed to make the conclusion that due to the action of paracetamol at the dose 2,5 g/kg severe acute damage of the liver was detected that was manifested by the inhibition of bioenergetic processes.

The results of the investigation have shown that altan as well as sylibor exerted the stabilizing influence on the development of experimentally-induced hepatitis. The administration of the tablets of altan at the dose of 1,0 mg/kg to the animals normalized protein-synthetic and glycogen-formation function of the liver that was proved by the significant increase in the content of the total protein in the blood serum and glycogen content in the liver tissue. From the side of the bile formation function the positive tendency of the restoration of the processes of cholato- and cholesterinogenesis, bile secretion rate as well as the decrease in the activity of LF to the level of intact animals was observed. Preservation of high values of the activity of marker enzymes AlAT and Ac AT in the conditions of the use of altan and sylibor was, possibly, due to the intensification of protective and compensatory mechanisms of the organ.

Thus, the conducted investigations allow to make the conclusion that altan, a new polyphenol drug of the plant origin, exerts hepatoprotective action that is similar to hepatoprotective activity of the drug sylibor. The use of altan tablets at toxic hepatitis caused by paracetamol leads to the normalization of carbohydrate, protein, lipid metabolisms and the restoration of the processes of bile formation and bile secretion.

**Key words:** altan, sylibor, hepatoprotective action, paracetamol.

## ВПЛИВ АЛЬТАНУ НА МЕТАБОЛІЗМ ПЕЧІНКИ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ ВИКЛИКАНОГО ПАРАЦЕТАМОЛОМ

А. Д. Гордієнко<sup>1</sup>, А. С. Карнау<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківська державна зооветеринарна академія, Харків, Україна

У статті наведено результати впливу поліфенольного препарату таблеток альтан (суми елаготанінів із шишок вільхи клейкої) на біохімічні показники печінки і сироватки крові при ураженні печінки щурів парацетамолом. Встановлено, що альтан нормалізує показники вуглеводного, білкового, ліпідного обміну, відновлює процеси жовчоутворення і жовчовиділення. За впливом на метаболічні, цитолітичні процеси та за функціональною активністю печінки альтан не поступався препарату силібор.

**Ключові слова:** альтан, силібор, гепатопротекторна дія, парацетамол.

### Вступ

У теперішній час внаслідок широкого використання лікарських препаратів в медичній практиці спостерігається тенденція до збільшення частоти уражень печінки лікарського генезу. Накопичений великий матеріал про ліки, за певних умов здатних чинити ушкоджуючу дію на печінку [1, 2]. До таких препаратів відноситься парацетамол (ацетамінофен) – жарознижувачий і безпечний засіб, що широко застосовується в медицині. Попри те, що парацетамол є відносно безпечним анальгетиком, при тривалому застосуванні він може призводити до розвитку масивного некрозу паренхіми печінки [1, 2]. При вивченні гепатопротекторної дії нових лікарських препаратів в експериментальній фармакології часто використовують моделі токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном і парацетамолом [1, 2, 3].

Гепатотоксична дія лікарських препаратів у тому числі парацетамолу, пов'язана із стимуляцією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і ушкодженням мембранних структур гепатоцитів [4]. Близько 5,0% введеної дози парацетамолу окиснюється цитохромом P-450 з утворенням вільних радикалів і електрофільних метаболітів. Ці продукти знешкоджуються кон'югацією з відновленим глутатіоном. При надходженні в організм парацетамолу в токсичній дозі функція систем кон'югації виявляється недостатньою, тому значна частина молекул перетворюється в токсичні речовини, найбільш активним з яких є N-ацетіл-p-бензохінонімін [4,5].

У зв'язку з цим для лікування лікарських уражень печінки доцільним є пошук гепатопротекторів у ряді антиоксидантів [6,7].

Ця робота присвячена експериментальному вивченню препарату поліфенольної природи альтану, який виявляє високі антиоксидантні

властивості, чинить гепатопротекторну дію на різних моделях гострої і хронічної патології печінки [6,7].

Метою роботи було дослідження гепатозахисних властивостей поліфенольного препарату таблеток альтан на моделі експериментального ураження печінки щурів парацетамолом за біохімічними показниками печінки і сироватки крові.

### 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: таблетки альтан у дозі 1,0 мг/кг і препарат порівняння – таблетки силібору у дозі 100 мг/кг.

Вплив парацетамолу на функціональний стан печінки тварин вивчали при введенні парацетамолу у дозі 2,5 г/кг у 2% крохмальному клейстері протягом 2-х днів. Досліджувані препарати вводили тваринам перші два дня паралельно з парацетамолом, а потім ще один день. Через день тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під хлороформним наркозом.

Функціональний стан печінки при введенні

парацетамолу оцінювали за біохімічними показниками у сироватці крові: активністю маркерних ферментів цитолізу (АЛТ і АСТ), ЛФ за допомогою тест-наборів фірми «Філісіт» (Україна). Вміст загального білку в сироватці крові за методом [9], У печінці за реакцією з тіобарбітуровою кислотою визначали вміст продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-Р) [10], відновленого глутатіону [11], глікогену [12]. Зовнішньосекреторну функцію печінки оцінювали за показниками швидкості секреції жовчі, вмісту жовчних кислот і холестерину в жовчі [13]. Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики, з використанням критерію Стюдента [14].

#### Результати та їх обговорення

Результати досліджень гепатопротекторної дії альтану в умовах гострого токсичного гепатиту у щурів, викликаного парацетамолом, представлені в таблиці. Як видно з таблиці,

ушкодження печінки парацетамолом супроводжувалося значним порушенням її функціонального стану. Так, підвищення активності ферменту АлАТ в 1,4 разу вказувало на розвиток цитолізу гепатоцитів. Разом з цим відзначалося також підвищення активності ЛФ в сироватці крові в 1,9 разу, що пов'язане з вивільненням ЛФ з пошкоджених гепатоцитів при захворюваннях печінки.

Парацетамол викликав пригнічення жовчоутворюючої функції. Показники швидкості секреції жовчі і вмісту жовчних кислот значимо зменшилися в 1,6 і 1,4 разу відповідно. Зміни з боку холестериногенезу були менш виражені. В результаті дії парацетамолу відбувалося порушення вуглеводного обміну, а саме, зменшення глікогену в печінці тварин в 2,4 рази в порівнянні з його вмістом в печінці інтактних тварин. Гостре ураження печінки також супроводжувалося пригніченням білково-синтетичної функції печінки.

Таблиця 1

#### Вплив таблеток альтану у дозі 1,0 мг/кг на біохімічні показники печінки щурів в умовах патології, викликаній парацетамолом, ( $M \pm m$ ; $n=7$ )

Досліджувані показники	Умови досліджу			
	інтактний контроль	контрольна патологія, парацетамол	парацетамол + альтан, 1,0 мг/кг	парацетамол + силібор, 100,0 мг/кг
Активність АлАТ, ммоль/год·л	0,93±0,08	1,31±0,12*	1,29±0,11	1,28±0,12
Активність АсАТ, ммоль/год·л	1,13±0,05	1,12±0,06	1,08±0,06	1,16±0,04
Лужна фосфатаза сироватки, мкмоль/с·л	6,29±0,09	11,72±1,04*	7,19±1,34**	6,68±1,07**
Загальний білок, г/л	67,09±7,36	37,81±2,60*	56,88±7,10**	62,80±5,39**
Глікоген печінки, мг/г	38,52±8,63	15,93±2,70*	34,41±8,75	44,80±6,78**
ТБК-реактивні продукти печінки, ммоль/г	81,20±0,43	92,7±13,8	97,40±8,25	98,70±5,06
ВГ печінки, ум. од.	59,07±14,98	73,60±17,31	78,6±14,60	79,80±8,42
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100	4,18±0,45	2,54±0,25*	3,85±0,46	3,79±0,44
Жовчні кислоти, г/л	4,73±0,82	3,37±0,44*	4,26±0,28	4,33±0,54
Холестерин жовчі, ммоль/л	0,44±0,04	0,35±0,04	0,40±0,04	0,41±0,06

Примітки: 1. \* - відмінності достовірні стосовно інтактного контролю,  $p < 0,05$ . 2.\*\*- відмінності достовірні в порівнянні з контрольною патологією,  $p < 0,05$ .

Вміст білку в сироватці крові достовірно знизився в 1,8 разу. Хоча вміст продуктів ПОЛ не показало значимих змін, проте порушення функціонального стану печінки дозволило зробити висновок, що в результаті дії парацетамолу в дозі 2,5 г/кг спостерігалось важке гостре ураження печінки, що проявилось гальмуванням біоенергетичних процесів.

Як видно з отриманих результатів альтану як і силібор чинив стабілізуючий вплив на розвиток експериментального гепатиту. Введення тваринам таблеток альтану достовірно нормалізувало білково-синтетичну і глікогенотворюючу функції печінки про що свідчить підвищення вмісту загального білку в сироватці крові і глікогену в тканині печінки. З боку функції жовчоутворення відзначалося позитивна тенденція відновлення

процесів холато- і холестериногенеза, швидкості секреції жовчі, а також зниження активності ЛФ майже до рівня інтактних тварин. Збереження високих показників активності маркерних ферментів АлАТ і АсАТ в умовах застосування альтану і силібору обумовлене, мабуть, посиленням захисно-компенсаторних механізмів органу.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що поліфенольний препарат рослинного походження альтан виявляє гепатозахисну активність, яка порівнювана гепатопротекторному ефекту препарату порівняння силібору. Застосування таблеток альтану при токсичному гепатиті, викликаному парацетамолом, призводить до нормалізації вуглеводного, білкового, ліпідного обміну і

відновленню процесів жовчоутворення і жовчовиділення.

#### Висновки

1. За результатами проведеного дослідження встановлено, що таблетки альтану (сума елаготанінів із шишок вільхи клейкої) виявляє виразну захисну дію від ураження печінки парацетамолом. Сумісне застосування альтану у дозі 1,0 мг/кг з парацетамолом у дозі 2,5 г/кг попереджає прояви цитолітичного, холестатичного

синдромів, нормалізує трансаміназну активність крові, знижує активність ЛФ у крові щурів, що свідчить про послаблення запального процесу. За впливом на метаболічні, цитолітичні процеси та за функціональною активністю печінки альтан не поступався препарату силібор.

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

#### References

1. Лекарственная токсикология : учебник-справочник / под ред. : С. М. Дроговоз, В. Д. Лукьянчука, Б. С. Шеймана. – Харьков : Титул, 2015. – 592 с.
2. Святковский А. В. Коррекция побочных эффектов фармакотерапии в клинической ветеринарной практике : учебное пособие / А. В. Святковский. – Санкт-Петербург : Лань 2008. – 256 с.
3. Яковлева Л. В. Оцінка протективного впливу капсул «Гепатісан» на моделі токсичного некрозу печінки у щурів при її ураженні парацетамолом / Л. В. Яковлева, О. В. Геруш, О. Б. Леницька // Вісник фармації. – 2011. – Вип. 64, № 4. – С. 60–63.
4. Венгеровский А. И. Механизмы гепатотоксичности парацетамола / А. И. Венгеровский, А. С. Саратиков // Фармакология и токсикология. – 1991. – № 1. – С. 76–80.
5. Kolacinski Z. Paracetamol: therapeutic action, pathogenesis and treatment of acute poisonings complicated by severe liver damage / Z. Kolacinski, P. Rusinski // Pizegl. Lek. – 2003. – V. 60, № 4. – P. 218–222.
6. Гордієнко А. Д. Нові гепатопротектори природного походження / А. Д. Гордієнко // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини : збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії. – Харків : РВВ ХДЗВА, 2013. – Вип. 26, ч. 2 «Ветеринарні науки». – С. 159–165.
7. Дегтярева И. И. Клиническая гастроэнтерология / И. И. Дегтярева. – Москва : Мед. информ. изд-во, 2004. – 850 с.
8. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
9. Колб В. Г. Клиническая биохимия / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1976. – 311 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. – Москва : Медицина, 1977. – 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. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В. П. Мирошниченко, Л. Л. Громашевская, М. Г. Касаткина [и др.] // Лабораторное дело. – 1978. – № 3. – С. 149–153.
14. Ашмарин И. П. Быстрые методы статистической обработки и планирования экспериментов / И. П. Ашмарин, Н. Н. Васильев, В. А. Амбросов. – Ленинград : Изд-во Ленингр. ун-та. – 1975. – 77 с.

UDC 615.244.616.36-002-099

## ANTIOXIDANT AND HEPARPROTECTOR ACTIVITY OF PHOSPHATEDILHOLIN COMBINATION FROM SOYA AND QUERCETIN

A. D. Gordienko<sup>1</sup>, G. O. Bastova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv State Zooveterinary Academy, Kharkiv, Ukraine

*In the article the results of research of antioxidant and hepatoprotector activity of phosphatedilholin (PhH) from soya, quercetin and their combination on the model of acute toxic lesion of liver of rats CCl<sub>4</sub> are determined.*

*The results confirm that PhH combination from soya and quercetin shows high antioxidant activity (by 2-3 times higher from PhH from soya and higher of quercetin by 1,7–2,0 times) at enzymatic and ascorbate dependent POL in intact microsomes in the system in vitro.*

*High antioxidant activity of combination can be explained due to the synergistic effect of quercetin and PhH from soya which combination contained. Higher antioxidant activity of quercetin compared to PhH from soya is caused by OH-groups and features of benzene ring of flavonoids which are included in its composition.*

*In the conditions of experimental toxic hepatitis caused by CCl<sub>4</sub> the speed of oxidative hydroxylation of amidopirin and consumption of oxygen at NADPH-dependent POL microsomes decreased that might be associated with the decrease of content of cytochrome P-450 and growth of speed of its inactivation, and also by the decline of content of phospholipids of membranes of microsomes.*

*PhH combination from soya and quercetin, possibly to greater extent than PhH from soya and quercetin separately that were injected to the rats in doses 100mg/kg on the background of CCl<sub>4</sub> pathology increased hydroxylase activity of microsomes compared to the animals with pathology. PhH combination from soya and*