

УДК [615.277.3+615.065]: 615.32

## КОРЕКЦІЯ ДОКСОРУБІЦИНІНДУКОВАНОЇ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИМИ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЯМИ З КВЕРЦЕТИНОМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ

*І.А.Зупанець, К.В.Ветрова, Т.С.Сахарова, Р.В.Деркач*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: доксорубіцин; гепатотоксичність; похідні глюкозаміну; кверцетин*

### CORRECTION OF DOXORUBICIN-INDUCED HEPATOTOXICITY BY GLUCOSAMINE DERIVATIVES AND THEIR COMBINATIONS WITH QUERCETIN IN RATS

*I.A.Zupanets, K.V.Vetrova, T.S.Sakharova, R.V.Derkach*

*National University of Pharmacy*

*Key words: doxorubicin; hepatotoxicity; glucosamine derivatives; quercetin*

*The article presents the results of the pharmacological study of glucosamine derivatives and their combinations with flavonoid quercetin as correctors of hepatotoxicity of anthracycline antibiotics, particularly doxorubicin. As the test compounds substances of glucosamine hydrochloride in conventionally therapeutic doses of 50 mg/kg, and the combination of aminosugars of glucosamine hydrochloride and N-acetylglucosamine with flavonoid quercetin in the ratio of 3:1 equivalent to glucosamine hydrochloride in a conventionally therapeutic dose of 82 mg/kg have been studied. Quercetin was used in the dose of 20.5 mg/kg as a reference medicine. To assess the degree of liver damage and severity of the hepatoprotective activity of the objects selected a number of biochemical parameters (the level of TBA-reactants of the serum and the liver homogenate, the activity of indicator enzymes of ALT, AST cytolysis, the content of the total protein, glucose, urea in the serum) have been determined; the the histomorphologic study of liver tissue has been conducted. According to the experimental results it has been found that all tested compounds have the ability to reduce the toxic effects of doxorubicin in relation to the liver. With respect to overall rating of the parameters studied a combination of aminosugars of glucosamine hydrochloride and N-acetylglucosamine with quercetin has shown the most significant hepatoprotective effect, and it can be explained by a synergistic action of its individual components directed to inhibition of free radical processes and cytolysis, inhibition of inflammation, urea formation function, protein synthesis in the liver, normalization of the carbohydrate metabolism and decrease of hypoplastic changes in the liver tissue. The results of the study experimentally substantiate the use perspectiveness of a combination of aminosugars of glucosamine hydrochloride and N-acetylglucosamine with quercetin for pharmacological correction of toxic effects of anthracycline antibiotics during anticancer therapy.*

Лікарські ураження печінки залишаються однією з важливих проблем сучасної фармакотерапії. До лікарських засобів, що чинять гепатотоксичну дію, відносяться і протипухлинні препарати [6, 8]. Як відомо, активація і розпад більшості протипухлинних лікарських засобів здійснюється в печінці, що веде до активації процесів перекисного окиснення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту та обумовлює побічні токсичні ефекти, у тому числі і пошкодження органів гепатобіліарної системи [3, 6, 7, 8, 14]. У зв'язку з цим актуальним є пошук ефективних лікарських засобів для корекції гепатоток-

сичності цитостатиків, які будуть не тільки ефективними, але й безпечними по відношенню до печінки. Перспективними сполуками, що чинять гепатотропну дію, є переважно засоби природного походження, серед яких окреме місце посідають аміноцукри (похідні глюкозаміну) та біофлавоноїди [15, 16]. Ендогенний глюкозамін є важливим компонентом біомембран і виявляє мембраностабілізуючу дію, що відіграє важливу роль у механізмі гепатотропної дії [17, 24]. Кверцетин (Кв) – один з найпоширеніших рослинних біофлавоноїдів. Він нейтралізує вільні радикали та стабілізує клітинні мембрани, у тому числі

гепатоцитів, що може обумовлювати його захисну дію під час проведення протипухлинної терапії [9, 21, 22].

З огляду на вищезазначене метою нашої роботи стало фармакологічне вивчення похідних глюкозаміну та їх комбінацій з кверцетином як можливих коректорів гепатотоксичної дії протипухлинного антрациклінового антибіотика доксорубіцину в експерименті на щурах.

### Матеріали та методи

Досліди проведені на 75 безпородних білих щурах масою 200-250 г. Усі тварини утримувались у стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та їжі. Для отримання статистично достовірних результатів групи формувалися з 15-ти тварин кожна. Всім дослідним

Таблиця

**Вплив досліджуваних сполук на біохімічні показники сироватки крові та гомогенату печінки щурів (n=58)**

Умови досліджу	АсАТ, ммоль/годхл	АлАТ, ммоль/годхл	Загальний білок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	ТБК-реактанти сироватки крові, мкмоль/л	ТБК-реактанти печінки, мкмоль/г
Інтактна група	0,26±0,07	0,36±0,01	74,2±1,0	6,0±0,2	7,3±0,2	2,4±0,08	63,0±4,8
Контрольна група	0,57±0,03*	0,71±0,05*	60,5±1,3*	7,3±0,2*	5,7±0,2*	4,3±0,26*	140,2±5,7*
DOX + ГА г/х	0,36±0,01**/**	0,46±0,03**/**/**	66,4±1,3**/**	6,6±0,2**/**	6,5±0,2**/**	3,5±0,15**/**	93,4±6,8**/**
DOX + КА + Кв	0,27±0,02**/**/**	0,40±0,02**/**/**	68,9±1,1**/**/**	6,5±0,2**	6,9±0,2**	3,5±0,10**/**	79,3±5,4**/**/**
DOX + Кв	0,44±0,04**/**	0,57±0,04**/**	65,5±1,0**/**	6,7±0,2**/**	6,4±0,2**/**	3,7±0,08**/**	97,6±6,5**/**

Примітки:

- 1) \* –  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин;
- 2) \*\* –  $p \leq 0,05$  відносно групи контрольної патології;
- 3) \*\*\* –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, які отримували Кв;
- 4) n – загальна кількість тварин на кінець експерименту.

тваринам, окрім інтактних, один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів внутрішньоочеревинно вводили «Доксорубіцин-КМП» (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) у дозі 5 мг/кг маси тіла [13]. Тварини були розділені на 5 груп: 1 група – інтактна, 2 група – контрольні тварини, які отримували тільки доксорубіцин (DOX) за схемою; 3, 4, 5 групи – щури, що на тлі DOX отримували досліджувані об'єкти щоденно протягом чотирьох тижнів (3 – глюкозаміну гідрохлорид (ГА г/х) в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг [4]; 4 – комбінацію аміноцукрів ГА г/х і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином у співвідношенні 3:1 в перерахунку на ГА г/х (КА + Кв) в умовно-терапевтичній дозі 82 мг/кг [5]; 5 – препарат порівняння кверцетин у дозі 20,5 мг/кг [5]). Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) IV-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2010).

Гепатотропну дію оцінювали після завершення введення досліджуваних сполук (на 29 день експерименту) за такими біохімічними показниками: рівень ТБК-реактивності у сироватці крові та гомогенаті печінки [17], активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), вміст загального білка, глюкози, сечовини у сироватці крові, а також за результатами морфологічного дослідження печінки. При проведенні біохімічних досліджень використовували набори реактивів фірми «Lachema» (Чехія). Для морфологічного дослідження зразки печінки фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдинпарафін. Зрізи фарбували гематоксином та еозином [10]. Мікроскопічне вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопами Mikros 400 (Австрія), Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровим фотоапаратом Nikon Col Pix 4500, цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за до-

помогою програм Nicon View 5, Tour View.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Стьюдента та методів варіаційної статистики за допомогою програми Statistika 6.0.

### Результати та їх обговорення

Отримані результати підтверджують гепатотоксичну дію DOX, що за картиною ушкодження печінки узгоджується з даними літератури [1, 2, 11, 12, 21, 23]. Як видно з таблиці, у групі контрольної патології спостерігали активацію процесів переокисного окиснення ліпідів, про що свідчило вірогідне збільшення вмісту ТБК-реактивності у сироватці крові та гомогенаті печінки в 1,8 та 2,2 рази відповідно до групи інтактних тварин. Також про токсичний вплив DOX свідчило достовірне підвищення активності індикаторних ферментів цитолізу: активність АлАТ зростала у 2 рази, активність АсАТ – у 2,2 рази (табл.). Введення DOX негативно позначалося на білоксинтезуючій функції печінки: спостерігалось ві-

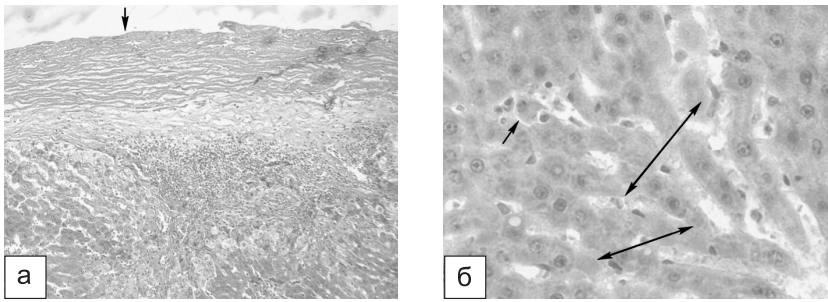


Рис. 1. Печінка щурів після введення DOX: а – капсула виразно потовщена (стрілка), зовнішня межова пластинка зруйнована, крововилив (x100); б – гепатоцити з різною стадією лізису ядер (двоголові стрілки), тільце Каунсилмена (стрілка), розширення та повнокровність синусоїдальних капілярів (x200).  
Гематоксилін-еозин

рогідне зниження рівня загального білка в 1,2 рази відносно групи інтактних тварин. Це підтверджує той факт, що продукти ліпопероксидації, що утворюються при введенні DOX, через свою високу прооксидантну активність посилюють розпад білків та зменшують їх синтез [19]. Концентрація сечовини сироватки крові щурів контрольної групи вірогідно знижувалася в 1,3 рази відносно групи інтактних тварин, що є свідченням порушення сечовинотворюючої функції печінки. На тлі DOX порушувався вуглеводний обмін, що проявлялось гіперглікемією в групі контрольної патології: рівень глюкози був вірогідно вищим у 1,2 рази відносно інтактної групи тварин.

Отримані біохімічні дані підтверджувалися результатами морфологічного дослідження. Так, після введення DOX у щурів спостерігалась виразно потовщена сполучнотканинна капсула печінки (рис. 1). Зовнішня межова пластинка зруйнована, місцями під нею були видні крововиливи. Дифузно по всіх часточках спостерігали виразне порушення гемодинаміки у вигляді повнокровності синусоїдальних капілярів, центральних і портальних вен. Зоряні ретикулоендотеліоцити гіпертрофовані, вільно лежить у просвіті гемокapілярів. Дифузно по часточках виявлено і цитоліз гепатоцитів (як одиничних клітин, так

і дрібних груп) з різною стадією лізису ядер та цитоплазми. В частині гепатоцитів було чітко видно дрібнокрапельну інфільтрацію цитоплазми. Частина гепатоцитів знаходилася у стані некрозу – від стадії, що передує некрозу (ацидофільна дегенерація – об'єм клітини зменшено, цитоплазма щільна, інтенсивно еозинофільна, ядро пікнотичне), до стадії «муміфікації» (тільця Каунсилмена – виштовхування ацидофільної, зморщеної клітини у просвіт капіляра) (рис. 1). Зорво було відмічено зниження пулу двоядерних гепатоцитів в більшості гепатоцитів на різних ділянках часточок (ядра виразно одного розміру з однаковим станом хроматинової субстанції, містили одне ядерце). Лише поодинокі клітини мали значно збільшене ядро з 2-4 ядерцями. Все це було свідомством певної «виснаженості» клітин. Скрізь простежувались прояви екстрамедулярного кровоутворення – у просвіті розширених синусоїдальних капілярів містилися дрібні осередки кровотворних клітин та їх бластні форми. Відмічено також проліферацію дуктулярного епітелію в частині триад.

Таким чином, дані проведеного дослідження засвідчили, що на тлі патології, індукованої DOX, активізувалися процеси перекисного окиснення ліпі-

дів (підвищення ТБК-реактивів сироватки крові та гомогенату печінки відносно інтактної групи), спостерігалися цитолітичний синдром (виражена гіперферментемія трансаміназ відносно інтактної групи), гіперглікемія, пригнічувались білок- та сечовиносинтезуюча функції печінки, морфологічно виявлялися ознаки гіпопластичних змін, що є характерним для дії DOX.

Обрані для дослідження об'єкти аміноцукор ГА г/х та КА + Кв нівелювали гепатотоксичну дію DOX, хоча із різним ступенем вираженості. Досліджувані сполуки пригнічували процес перекисного окиснення ліпідів, що виявлялося у достовірному зниженні рівня ТБК-реактивів сироватки крові та гомогенату печінки відносно групи контрольної патології: ГА г/х знижував ці показники в 1,2 та 1,5 рази, а КА + Кв – в 1,2 та 1,8 рази відповідно. Препарат порівняння Кв знижував рівень ТБК-реактивів сироватки крові та гомогенату печінки в 1,1 та 1,4 рази відповідно. Під впливом усіх досліджуваних сполук відмічалось зниження активності ферментів АлАТ та АсАТ у сироватці крові щурів (табл.). Введення КА + Кв тваринам призводило до вірогідного зниження активності АлАТ та АсАТ відповідно в 1,8 та 2,1 рази, а введення ГА г/х – в 1,5 та 1,6 рази відносно групи контрольної патології. У групі тварин, які отримували препарат порівняння Кв, рівень АлАТ був в 1,2, а рівень АсАТ в 1,3 рази нижчим, ніж у групі контрольної патології. Вміст загального білка сироватки крові у групах тварин, які отримували досліджувані сполуки та препарат порівняння, достовірно зростав в 1,1 рази відносно групи контрольної патології, що свідчило про певне відновлення білоксинтезуючої функції печінки. Також спостерігали відновлення сечовиносинтезуючої функції печінки у групах тварин,

які отримували ГА г/х, КА + Кв та Кв: концентрація сечовини була вищою відповідно в 1,1, 1,2, 1,1 рази відносно групи контрольної патології. Вміст глюкози у сироватці крові щурів у групі тварин, які одержували КА + Кв, не відрізнявся від групи інтактних тварин. У групах тварин, які отримували ГА г/х та Кв, спостерігалось вірогідне зниження вмісту глюкози в 1,1 рази відносно групи контрольної патології.

Введення щурам досліджуваних сполук позитивно вплинуло також і на морфофункціональний стан печінки. У печінці більшості тварин, які отримували КА + Кв, були виразно зменшені цитолітичні зміни гепатоцитів, ознаки моноцелюлярного некрозу відсутні, збережена зовнішня межа пластинка, зменшені гемодинамічні розлади. Помітно зростала виразність анізонуклеозу, чисельність двоядерних клітин (рис. 2). У ядрах часто була збільшена кількість ядерців до 2-3. Всі ці морфологічні ознаки свідчили про певну активацію під впливом КА + Кв компенсаторних процесів в органі. У печінці щурів, яким вводили ГА г/х, були помітні ознаки лізису ядер, дрібнокрапельної вакуолізації цитоплазми гепатоцитів, моноцелюлярного некрозу клітин, порушення гемодинаміки спостерігали у 50% досліджуваних тварин. Спостерігались дещо підвищені прояви екстремедулярного кровоутворення. Меншими була виразність анізонуклеозу, вміст двоядерних клітин (рис. 3). У решти тварин зміни носили більш поміркований характер. Слід зазначити, що виразність протективної дії ГА г/х була дещо вищою за таку у Кв. Втім і ГА г/х, і Кв порівняно з КА + Кв чинили менший позитивний вплив на прояви токсичної дії DOX у печінці.

Отже, введення ГА г/х та КА + Кв докорінно змінювало картину доксорубіцинової ін-

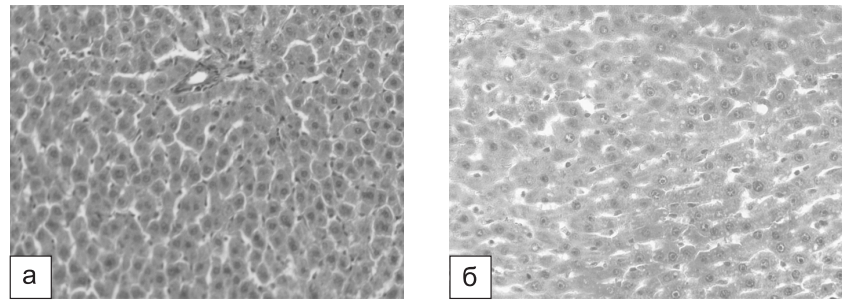


Рис. 2. Печінка щурів, які на тлі DOX отримували КА+Кв: а – нормальна структура печінкових балок, відсутність гемодинамічних розладів, проліферації дуктулярного епітелію жовчного протоку (x200); б – дуже дрібні вакуольки у цитоплазмі частини гепатоцитів, збільшення анізонуклеозу (x250). Гематоксилін-еозин

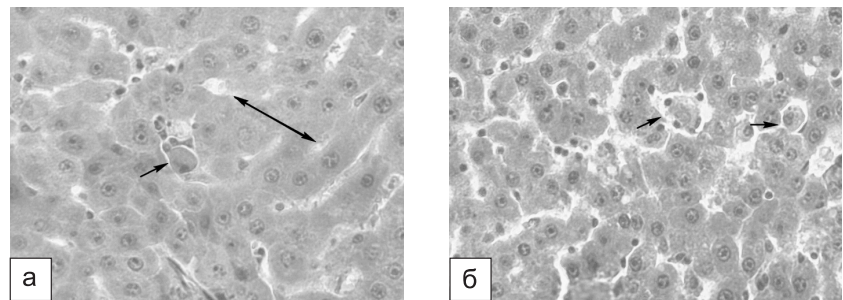


Рис. 3. Печінка щурів, які на тлі DOX отримували ГА г/х (а) та Кв (б): а – лізис ядер гепатоцитів (двоголові стрілки), тільки Клаунсилмена (стрілка) (x200); б – тільки Клаунсилмена у просвіті розширених гемокапілярів (стрілка, x250). Гематоксилін-еозин

токсикації. Обидві сполуки чинили гепатотропну дію, яка виражалася у гальмуванні процесу перекисного окиснення ліпідів (зниження ТБК-реактивних сироватки крові та гомогенату печінки відносно групи контрольної патології), стабілізації клітинних мембран (зниження активності АЛАТ та АСАТ відносно групи контрольної патології), активації білок- та сечовиносинтезуючої функції печінки, а також нормалізації морфофункціонального стану печінки щурів. Узагальнені дані експерименту визначили, що як ГА г/х, так і препарат порівняння Кв поступалися аналогічній дії КА + Кв. Це може пояснюватися комплексною дією компонентів КА + Кв на перебіг доксорубіцин-індукованого ураження печінки, насамперед, наявністю антиоксидантної, антицитолітичної та мембраностабілізуючої активності. Даний спектр фармакологічної активності, в цілому, обумовлює ви-

ражену гепатотропну дію, що дозволяє вважати КА + Кв перспективним засобом для подальшого вивчення як коректора гепатотоксичності антрациклінових антибіотиків.

#### ВИСНОВКИ

1. Введення щурам доксорубіцину у сумарній дозі 20 мг/кг призводить до розвитку токсичного пошкодження печінки, яке проявляється підвищенням рівня ТБК-реактивних у сироватці крові та гомогенаті печінки, активності ферментів АЛАТ та АСАТ, пригніченням білок- та сечовиносинтезуючої функції печінки, розвитком стану гіперглікемії, а також порушенням морфофункціонального стану печінки щурів з ознаками гіпопластичних процесів.

2. Досліджувані сполуки – аміноцукор глюкозаміну гідрохлорид та комбінація аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином – зменшували вираженість проявів токсичного пошко-

дження печінки доксорубіцином, що підтверджувалося нормалізацією досліджуваних біохімічних показників сироватки крові та гомогенату печінки, а також результатами морфологічного дослідження.

3. Узагальнення отриманих даних показало, що за сумарним

рейтингом досліджених показників найбільш значущу гепатотропну дію виявила комбінація аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином, що обумовлюється синергізмом фармакологічної дії її окремих компонентів.

4. Виявлені властивості обґрунтовують доцільність подальшого вивчення комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином у якості ефективного коректора гепатотоксичної дії антрациклінових антибіотиків.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бессергенева Е.П., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В. // Сибирский онкол. журн. – 2011. – №6. – С. 41-46.
2. Гордієнко Ю.А., Бакланова Я., Коваленко М.В. та ін. // Біологія тварин. – 2012. – Т. 14, №1/2. – <http://aminbiol.com.ua/2012pdf/8.pdf>
3. Ермолаева Л.А. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов растительного происхождения паклитаксела и этопозида и ее фармакологическая коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25, 14.00.14; ГУ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН. – Томск, 2008. – 22 с.
4. Зупанец І.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Дис. ... д-ра мед. наук (в форме научного доклада). – Купавна, 1993. – 90 с.
5. Зупанець К.О., Отрішко І.А. // Вісник фармації. – 2010. – №1. – С. 69-71.
6. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Данилевская Н.Н., Маевская Е.А. // Фарматека. – 2012. – №8. – С. 37-44.
7. Ким Т.В., Грек О.Р., Толстикова Т.Г. и др. // Вестник новых мед. технол. – 2010. – Т. 17, №1. – С. 174-175.
8. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. // Новости медицины и фармации. – 2010. – №11/12. – <http://www.mif-ua.com/archive/article/12893>
9. Кубишкін А.В., Мальченко О.А., Мандрик Ю.В. // Эксперимент. та клінічна фізіол. і біохімія. – 2013. – №4. – С. 12-19.
10. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
11. Микуляк Н.И., Митрошин А.Н., Микуляк А.И. // Вестник новых мед. технол. – 2008. – Т. XV, №4. – С. 30-33.
12. Молодых О.П., Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Непомнящих Л.М. // Бюл. эксперимент. биол. и медицины. – 2006. – Т. 141, №5. – С. 579-585.
13. Пат. Российской Федерации №2285532 «Способ коррекции токсических поражений, вызванных доксорубицином» МПК А 61 К 31/704; А 61 К 31/4196; А 61 Р 35/00 / И.С.Чекман, Н.А.Горчакова, Т.С.Трофимова и др.; заявитель и патентообладатель ООО «НПО «Фарматрон» (UA); НМУ им. А.А.Богомольца (UA). – №2004131489/14. Заявл.: 28.10.2004. Оpubл.: 20.10.2006. – 5 с.
14. Полунина Т.Е., Маев И.В. // Мед. совет. – 2010. – №11/12. – С. 83-84.
15. Пятница-Горпинченко Н. // Здоров'я України. – 2011. – №18. – С. 74.
16. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2009. – №3. – С. 3-9.
17. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2009. – №2. – С. 3-8.
18. Чернадчук С.С., Федорко Н.Л., Захариева З.Е. и др. Методические указания для выполнения экспериментальных исследований по большому специальному практикуму «Методы оценки состояния оксидантной и антиоксидантной систем биологических объектов». – Одесса, 2010. – 52 с.
19. Яковлева Л.В., Силаев А.О., Лар'яновська Ю.Б. та ін. // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, №2. – С. 47-51.
20. Mohan M., Kamble S., Satyanarayana J. et al. // Intern. J. of Drug Development & Res. – 2011. – №3. – P. 131-138.
21. Park H.K., Kim S.J., Kwon D.Y. et al. // Life Sci. – 2010. – Vol. 87, №5/6. – P. 181-186.
22. Pavanato A., Tunon M.J., Sanchez-Campos S. et al. // Digestive Dis. and Sci. – 2003. – Vol. 48, №4. – P. 824-829.

23. Pieniżek A., Czepas J., Piasecka-Zelga J. et al. // *Advances in Medical Sci.* – 2013. – Vol. 58, Issue 1. – P. 104-111.
24. Yang Yan, Liu Wanshun, Han Baoqin et al. // *Hepatol. Res.* – 2006. – Vol. 35, Issue 3. – P. 178-184.

#### **КОРЕКЦІЯ ДОКСОРУБІЦИНІНДУКОВАНОЇ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИМИ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЯМИ З КВЕРЦЕТИНОМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ**

**І.А.Зупанець, К.В.Ветрова, Т.С.Сахарова, Р.В.Деркач**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* доксорубіцин; гепатотоксичність; похідні глюкозаміну; кверцетин

Наведені результати фармакологічного вивчення похідних глюкозаміну та їх комбінацій з флавоноїдом кверцетином у якості коректорів гепатотоксичності антрациклінових антибіотиків, зокрема доксорубіцину. В якості досліджуваних сполук вивчалися субстанції глюкозаміну гідрохлориду в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг та комбінація аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з флавоноїдом кверцетином у співвідношенні 3:1 в перерахунку на глюкозаміну гідрохлорид в умовно-терапевтичній дозі 82 мг/кг. У якості препарату порівняння використовували кверцетин у дозі 20,5 мг/кг. Для оцінки ступеня ураження печінки та вираженості гепатотропної дії обраних об'єктів визначали низку біохімічних показників (рівень ТБК-реактантів сироватки крові та гомогенату печінки, активність індикаторних ферментів цитолізу АлАТ, АсАТ, вміст загального білка, глюкози, сечовини у сироватці крові), а також проводили гістоморфологічне дослідження тканини печінки. За результатами дослідження встановлено, що всі досліджувані сполуки проявили здатність до зменшення токсичних проявів доксорубіцину по відношенню до печінки. За сумарним рейтингом досліджених показників найбільш значущу гепатотропну дію виявила комбінація аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином, що може пояснюватися синергічною дією її окремих компонентів, спрямованою на інгибування вільнорадикальних процесів і цитолізу, пригнічення запалення, відновлення сечовиноутворюючої, білоксинтезуючої функцій печінки, нормалізацію вуглеводного обміну та зменшення гіпопластичних змін у тканині печінки. Результати дослідження експериментально обґрунтовують перспективність використання комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином для фармакокорекції токсичних ефектів антрациклінових антибіотиків при проведенні протипухлинної терапії.

#### **КОРРЕКЦИЯ ДОКСОРУБИЦИНІНДУЦИРОВАННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫМИ ГЛЮКОЗАМИНА И ИХ КОМБИНАЦИЯМИ С КВЕРЦЕТИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ**

**І.А.Зупанець, Е.В.Ветрова, Т.С.Сахарова, Р.В.Деркач**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключевые слова:* доксорубіцин; гепатотоксичність; производные глюкозамина; кверцетин

Приведены результаты фармакологического изучения производных глюкозамина и их комбинаций с флавоноидом кверцетином в качестве корректоров гепатотоксичности антрациклиновых антибиотиков, в частности доксорубицина. В качестве исследуемых соединений изучались субстанции глюкозамина гидрохлорида в условно терапевтической дозе 50 мг/кг и комбинация аминсахаров глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина с флавоноидом кверцетином в соотношении 3:1 в пересчете на глюкозамина гидрохлорид в условно терапевтической дозе 82 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали кверцетин в дозе 20,5 мг/кг. Для оценки степени поражения печени и выраженности гепатотропного действия выбранных объектов определяли ряд биохимических показателей (уровень ТБК-реактантов сыворотки крови и гомогената печени, активность индикаторных ферментов цитоллиза АлАТ, АсАТ, содержание общего белка, глюкозы, мочевины в сыворотке крови), а также проводили гистоморфологическое исследование ткани печени. По результатам опыта установлено, что все исследуемые соединения проявили способность к уменьшению токсических проявлений доксорубицина по отношению к печени. По суммарному рейтингу исследованных показателей наиболее значимое гепатотропное действие проявила комбинация аминсахаров глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина с кверцетином, что может объясняться синергическим действием ее отдельных компонентов, направленным на ингибирование свободнорадикальных процессов и цитоліза, угнетение воспаления, восстановление мочевинообразующей, белоксинтезирующей функций печени, нормализацию углеводного обмена и уменьшение гипопластических изменений в ткани печени. Результаты исследования экспериментально обосновывают перспективность использования комбинации аминсахаров глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина с кверцетином для фармакокоррекции токсических эффектов антрациклиновых антибиотиков при проведении противоопухолевой терапии.

Адреса для листування:  
61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.  
Тел. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@ukrfa.kharkov.ua.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 25.04.2014 р.