

кий, Біляївський, Білгород-Дністровський, Ізмаїльський, Болградський, Саратовський, Арцизький, Татарбунарський, відзначалося 2–5-кратне перевищення ГДК вмісту нітратів. Ці райони визначені як території ризику.

При дослідженні частоти перевищення нормативних значень вмісту нітратів у питній воді у різних за своїм характером джерелах питного водопостачання Одеської області встановлено, що більша частина нестандартних за вмістом нітратів проб належить до підземних джерел водопостачання. Викликають тривогу поодинокі випадки перевищення ГДК нітратів у водопровідній воді, зокрема в таких районах, як Котовський, Миколаївський, Роздільнянський, Великомихайлівський, Білгород-Дністровський, Овідіопольський і Фрунзівський.

При аналізі концентрацій солей азотної кислоти у питній воді встановлено, що вміст нітратів у водах, використовуваних для питного водопостачання в Одеській області, варіює у широких межах. У переважній більшості районів регулярно реєструються перевищення ГДК нітратів у воді підземних джерел питного водопостачання. Особливо несприятлива ситуація за цим показником склалася у Болградському — (38,1±3,3), Великомихайлівському — (39,1±2,3) та Котовському — (32,6±4,7) мг/л районах.

При розрахунку добового надходження нітратів із зазначеними продуктами при урахуванні існуючих даних про споживання овочевої продукції населенням і якість питної води встановлено, що рівень токсичного навантаження дорівнює від 500 до 1200 мг на добу, що значно перевищує безпечні рівні.

Висновки

1. Основним джерелом надходження нітратів в організм людини в умовах Півдня України є

овочева продукція (до 80 % від загального токсичного навантаження).

2. Водний фактор не є провідним у формуванні нітратного навантаження, однак у деяких районах, ендемічних щодо високого вмісту нітратів у питній воді, він може являти суттєву загрозу для здоров'я населення.

3. При розрахунку добового надходження нітратів із зазначеними продуктами при урахуванні існуючих даних про споживання овочевої продукції населенням і якість питної води, встановлено, що рівень токсичного навантаження дорівнює від 500 до 1200 мг на добу, що значно перевищує безпечні рівні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волкова Н. В. Гигиенические значения нитратов и нитритов в плане отдаленных последствий их действия на организм / Н. В. Волкова. – Вильнюс, 1990. – 252 с.
2. Опополь Н. И. Нитраты: гигиенические аспекты, проблемы / Н. И. Опополь, Е. В. Добрянская. – Кишинев, 1986. – 186 с.
3. Проблемы нормы в токсикологии / ред. И. М. Трахтенберг. – М. : Медицина, 1991. – 208 с.
4. Нитраты, нитриты и N-нитрозосоединения. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Женева : ВОЗ, 1981. – 118 с.
5. WHO (2003b). Safety Evaluation of Food Additives. Nitrate (WHO Food Additives Series No. 50; JECFA Monograph No 1058). – Geneva. – 56 p.
6. WHO (2003c). Safety Evaluation of Food Additives. Nitrite and Nitrate Intake Assessment (WHO Food Additives Series No. 50; JECFA Monograph No 1059). – Geneva. – 84 p.
7. Русакова Т. М. Содержание нитратов в меде / Т. М. Русакова, В. М. Мартынова // Пчеловодство. – 1996. – № 5. – С. 49–50.
8. Соколов О. А. Нитраты в окружающей среде / О. А. Соколов, В. М. Семенов, В. А. Агаев. – Пушино, 1990. – 317 с.
9. Проблема забруднення джерел питного водопостачання в Одеській області нітратами / Л. Г. Засипка, Ю. М. Ворохта, В. В. Бабієнко, А. М. Кільдишова // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 67–70.

УДК 615:547.419.5

О. Л. Тимчишин,

В. Й. Кресюн, чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, проф.,

В. В. Годован, д-р мед. наук, проф.

ВПЛИВ МЕДГЕРМУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615:547.419.5

О. Л. Тимчишин, В. И. Кресюн, В. В. Годован

ВЛИЯНИЕ МЕДГЕРМА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье представлены результаты изучения гепатопротекторных свойств нового комплексного соединения — купрум-оксиэтилидендифосфонатогерманата (лабораторный шифр — медгерм). Профилактико-лечебное введение медгерма дозой 0,4 мг/кг достоверно увеличивало количество выжив-

ших животных после введения галактозамина. Применение медгерма существенно уменьшало тяжесть течения острого токсического гепатита и сроки восстановления нарушенных функций печени. По выраженности гепатопротекторной активности медгерм не уступал препарату сравнения (эссенциале), а по некоторым показателям даже превосходил его.

Ключевые слова: купрум-оксиэтилендифосфонатогерманат, галактозаминный гепатит, гепатопротекторы.

UDC 615:547.419.5

O. L. Tymchishin, V. Y. Kresyun, V. V. Godovan

THE INFLUENCE OF MEDGERM ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER AT ACUTE TOXIC HEPATITIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The results of hepatoprotector properties of a new complex compound — cuprum-oxiethylendiphosphonatogermanate — (laboratory code — Medgerm) are presented in the article. Prophylactic-curative Medgerm introduction (by dose 0.4 mg/kg) really raised the amount of survived animals after galactosamine introduction. The symptoms of acute toxic hepatitis and terms of renewal of the broken liver's functions were diminished substantially after Medgerm application. Medgerm's hepatoprotector activity was not lower than that one of the preparation of comparison (Essentiale), but had better characteristics by some parameters.

Key words: cuprum-oxiethylendiphosphonatogermanate, galactosamine hepatitis, hepatoprotectors.

Бурхливий розвиток побутової та промислової хімії, зростаючий синтез лікарських засобів хімічної природи збільшують вірогідність підвищення кількості токсичних уражень печінки [1]. Як гострий, так і хронічний вплив гепатотоксинів здійснює порушення функціонування ферментних систем печінки, обмінних процесів, морфофункціонального стану гепатоцитів, що може стати причиною токсичного гепатиту [2]. Незважаючи на досить великий арсенал гепатопротекторів, вони не завжди є ефективними [3], тому розробка нових високоефективних і безпечних препаратів гепатозахисної дії — актуальна проблема гепатофармакології.

Кінець ХХ ст. характеризувався значним розвитком досліджень фармакотерапевтичних властивостей германійорганічних сполук. Встановлено, що значна кількість германію міститься у соєвих бобах, часнику, пшениці, чаї тощо, а також у деяких цілющих травах — таких як чага, алое, женьшень. Це стало однією з підстав для пильного розгляду германію як біологічно активного мікроелемента з метою його використання як лікарського засобу [4; 5]. Проведені доклінічні та клінічні випробування різних органічних і комплексних германійвмісних сполук показали, що вони позитивно впливають на організм, маючи різносторонні фармакодинамічні властивості (нейро-, кардіо-, гепатопротекторну, антигіпоксичну та ін.) [6; 7].

Особливий інтерес викликають комплексні сполуки германію з різними біолігандами [8]. Серед речовин із високими комплексотвірними властивостями одне з провідних місць посідає оксіетилідендифосфонова кислота (ОЕДФ), яка, поряд із низькою токсичністю, має високу біологічну активність, а її похідні широко застосовують у клінічній практиці як регулятори мінерального обміну, протипухлинні засоби, антидоти при отруєнні токсичними і радіоактивними елементами тощо [9; 10]. Сполукам германію й ОЕДФ також притаманна мембраностабі-

лізувальна дія [4; 6], тому цілеспрямованим синтезом було створено новий клас біологічно активних речовин (БАР) — оксіетилідендифосфонатогерманатів. Однією з перспективних речовин у цьому класі можна вважати комплексну сполуку германію — ОЕДФ з есенціальним мікроелементом купрумом — купрум-оксіетилідендифосфонатогерманат (лабораторний шифр — медгерм).

Інтерес до купруму зумовлений тим, що він має велике значення для підтримки морфофункціональної структури мієлінових оболонок нервів, кровоносних судин, легеневих альвеол тощо [11; 12]. Крім того, він впливає на вуглеводний обмін, процеси кровотворення, сприяє засвоєнню заліза, входить до складу багатьох найважливіших ферментів — таких як цитохромоксидаза, тирозиназа, аскорбіназа тощо, має протизапальні й імуномодуляторні властивості. У метаболізмі купруму велику роль відіграє печінка, де синтезується купрумвмісний білок церулоплазмін, якому притаманні різноманітні біологічні властивості [13].

Усе це і визначило мету даного дослідження — вивчення гепатопротекторної активності медгерму за умов гострого галактозамінового гепатиту.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили згідно з біоетичними вимогами на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г розведення віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Тварин утримували в звичайних умовах на стандартному харчовому раціоні. Гострий токсичний гепатит у щурів викликали шляхом внутрішньочеревинного (в/ч) введення галактозаміну з розрахунку 400 мг/кг у вигляді 20%-го водного розчину. Ця доза дорівнювала ЛД₅₀ гепатотоксину. Доцільність указаної моделі підтверджується тим, що ураження печінки виникає в ранні

терміни від моменту введення галактозаміну в організм.

Для вивчення гепатопротекторної активності медгерму спочатку проведено вибір дозового режиму введення БАР за показниками виживаності тварин. Для цього щури були розподілені на 4 групи. Тварини I (контрольної) групи (n=6) отримували тільки гепатотоксикант — D-галактозамін; II групи (n=18) — медгерм профілактично, тобто за 7 діб до введення галактозаміну; III групи (n=18) — медгерм лікувально, тобто протягом 7 діб після введення гепатотоксину; IV групи (n=18) — медгерм за 7 діб до і протягом 7 діб після введення галактозаміну, тобто профілактично-лікувальним курсом. Кожна з дослідних груп, у свою чергу, підрозділялася на 3 підгрупи по 6 щурів, яким БАР вводили в/ч відповідно трьома дозами: 0,79; 0,40 та 0,20 мг/кг, що відповідало 1/80; 1/160 та 1/320 ЛД₅₀.

Для дослідження гепатопротекторної активності медгерму на тлі галактозамінового гепатиту тварини були розподілені також на 4 групи: I (контрольна) група (n=10) — інтактні тварини, яким вводили протягом усього часу спостереження фізіологічний розчин натрію хлориду у відповідному для медгерму об'ємі; II група (n=40) — особини, які отримували гепатотоксикант; III група (n=40) — щури, які в/ч отримували медгерм на тлі гострого галактозамінового гепатиту (доза і режим введення визначалися попередньою серією експериментів — протягом 7 діб до і 7 діб після введення галактозаміну дозою 0,40 мг/кг); IV група (n=40) — щури, які у такому ж режимі в/ч отримували препарат порівняння есенціале® Н (Авентіс Фарма Дойчланд ГмбХ, Ей. Наттерман енд Сайі ГмбХ, Німеччина) дозою 5 мг/кг.

Досліджування показників функціонального стану печінки проводили на 1, 3, 5 та 7-му добу після введення гепатотоксину. У біоматеріалі (сироватка крові — СК і супернатант гомогенату тканини печінки — ТП), підготовка якого виконувалася згідно з [14], визначали вміст загального білка за біуретовою реакцією [15], сечовини ферментативним уреазним методом за реакцією з саліцилатгіпохлоритом [15], загального білірубину методом Малоя — Евеліна [15], загального холестерину методом Ілька [15], глюкози глюкозооксидазним методом [15]. Крім того, функціональний стан печінки оцінювали в СК і ТП за активністю ферментів цитолізу — аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) за методом S. Reitman, S. Frankel [15] та ферментів холестеразу — гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) за кінетичним спектрофотометричним методом ІФСС [15], лужної фосфатази (ЛФ) за Кіндом і Кінгом [15]. При розрахунках вмісту аналітів та активності ферментів у ТП враховували масу тканини печінки та міру розведення гомогенату. Ці дослідження були проведені у лабораторному відділенні університетської клініки

ОНМедУ на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Mira Plus біохімічними наборами фірми BioSystems S. A. (Іспанія). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel за методом обчислення середнього арифметичного та його рівня значущості за t-критерієм вірогідності Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень і наступного аналізу виявлена важлива закономірність впливу курсового введення медгерму різними дозами на виживаність тварин при гострому галактозаміновому гепатиті. Уведення галактозаміну щурам контрольної групи призводило до загибелі 50,0 % тварин. У щурів, що залишилися живими, через 24 год розвивався гострий гепатит, підтверджений як патоморфологічними, так і біохімічними дослідженнями. У тварин різко знижувалася рухова активність, зменшувалося споживання води та їжі. При введенні медгерму дозою 0,2 мг/кг різними схемами (профілактична, лікувальна і профілактично-лікувальна) смертність тварин не відрізнялася від такої в контрольній групі щурів і становила більше 50,0 %. Збільшення дози медгерму вдвічі (0,4 мг/кг) підвищувало виживаність тварин до 83,3 % при усіх трьох схемах його введення. Профілактичне та профілактично-лікувальне в/ч введення БАР дозою 0,79 мг/кг підвищувало відсоток тварин, що вижили, у середньому до 67,7 %. При лікувальному введенні речовини цією дозою смертність тварин не відрізнялася від контролю. Таким чином, найбільш ефективним було профілактично-лікувальне застосування медгерму дозою 0,4 мг/кг. Тому цей алгоритм введення БАР був використаний для подальшого дослідження її гепатозахисної активності.

Результати вивчення профілактично-лікувального введення медгерму свідчать, що він здійснює істотний вплив на розвиток гострого токсичного гепатиту. Так, при застосуванні медгерму зміни вмісту інтегральних біохімічних показників функціонального стану печінки як у СК, так і ТП щурів були менш виразними, ніж у щурів при довільному перебігу гепатиту (рис. 1). Якщо у тварин II групи вміст загального білка у СК на 1-шу добу гепатиту вірогідно відносно контролю зменшувався на 63,0 %, то у щурів, які одержували медгерм, зменшення цього показника було менш виразним (34,8 %). Водночас у ТП щурів II групи вміст загального білка підвищувався більш ніж на 160,1 %, а у особин III групи — тільки на 69,2 % (p<0,05). У тварин, які одержували есенціале, вміст загального білка у СК також зменшувався, а у ТП підвищувався відповідно на 52,4 і 80,8 % (p<0,05). При подальшому спостереженні відновлення даного показника відмічалось у різні терміни (див. рис. 1). У щурів, яким

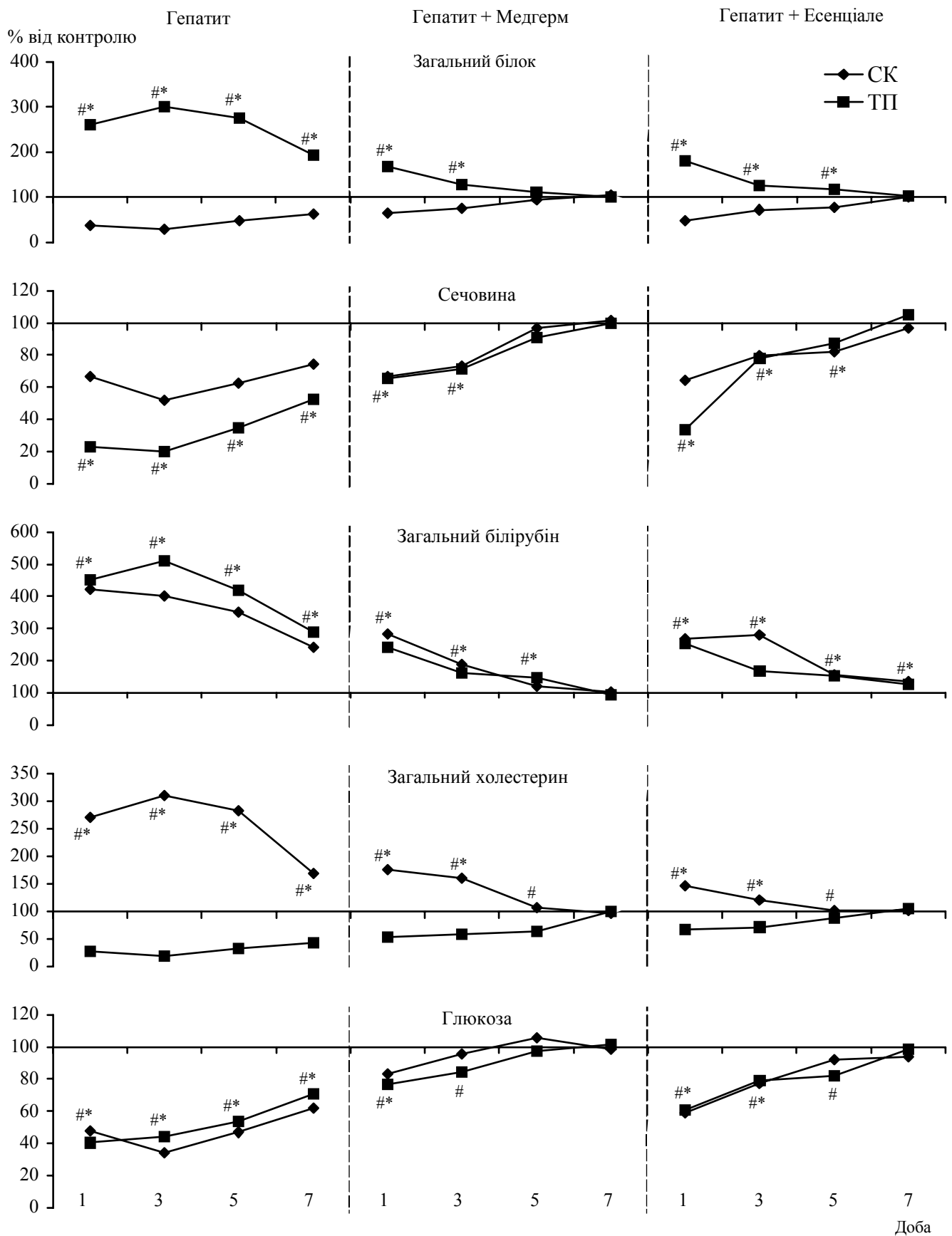


Рис. 1. Спрямованість і виразність зміни вмісту інтегральних показників у сироватці крові (СК) і тканині печінки (ТП) щурів із гострим галактозаміновим гепатитом. На рис. 1–2: * — відмінності показників у СК вірогідні щодо контрольної групи ($p < 0,05$); # — відмінності показників у ТП вірогідні щодо контрольної групи ($p < 0,05$)

вводили медгерм, вміст загального білка як у СК, так і в ТП уже на 5-ту добу майже не відрізнявся від контролю. У тварин, яким застосовували референс-препарат, відновлення досліджуваного показника відбувалося на 7-му добу гепатиту. У нелікованих щурів і на 7-му добу було виявлено вірогідне відносно контролю (при $p < 0,05$) зменшення вмісту загального білка у СК (на 36,9 %) і значне підвищення його вмісту у ТП (на 93,5 %).

Динаміка зміни вмісту сечовини у СК та у ТП щурів на тлі гострого гепатиту мала такі особливості (див. рис. 1). У тварин II і III груп вміст сечовини у СК на 1-шу добу зменшувався в середньому на 33,3 %, а у ТП — відповідно на 76,9 і 34,6 % ($p < 0,05$). Тимчасом у щурів IV групи вміст сечовини у СК і в ТП також вірогідно відносно контролю зменшувався (відповідно на 35,7 і 66,7 %). Подальше спостереження показало, що у тварин із нелікованим гепатитом відновлення даного показника було повільнішим, ніж у лікованих особин III і IV груп: на 3-тю добу гепатиту вміст сечовини у СК і у ТП продовжував вірогідно відносно контролю ($p < 0,05$) знижуватися (відповідно на 48,3 і 79,8 %), і тільки на 5-ту добу направленість змін вмісту цього показника у СК і в ТП набула позитивного характеру. Однак навіть на 7-му добу у тварин даної групи було виявлено вірогідне порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) зменшення вмісту сечовини як у СК, так і в ТП (відповідно на 25,8 і 47,5 %). При введенні медгерму вже на 3-тю добу гепатиту динаміка змін вмісту сечовини у СК і ТП набула позитивної тенденції, а на 5-ту добу даний показник не відрізнявся від контролю (див. рис. 1). Подібна картина змін вмісту сечовини у СК і ТП спостерігалася при застосуванні есенціале, однак нормалізація цього показника відбулася тільки на 7-му добу.

На тлі гострого гепатиту відмічалось суттєве збільшення вмісту загального білірубину у СК і ТП щурів (див. рис. 1). Особливо значним воно було на 1-шу добу. Так, вміст загального білірубину у СК і ТП вірогідно відносно контролю ($p < 0,05$) підвищувався у тварин II групи відповідно на 320,7 і 351,0 %, III групи — 183,8 і 141,6 %, IV групи — 168,9 і 153,1 %. У подальшому спостерігалось зменшення досліджуваного показника. Нормалізація вмісту загального білірубину у СК настала у тварин III групи на 7-му добу. У нелікованих особин і щурів IV групи і на 7-му добу даний показник у СК був значно підвищений відносно контролю (відповідно на 141,7 і 36,1 %, $p < 0,05$). У ТП вміст загального білірубину при введенні медгерму на 7-му добу майже не відрізнявся від контролю, а у щурів II і IV груп цей показник і на 7-му добу був вірогідно підвищеним порівняно з контрольною групою (відповідно на 187,9 і 25,3 %, $p < 0,05$).

На 1-шу добу гострого гепатиту в СК щурів значно підвищувався і вміст загального

холестерину: у II групі — на 170,6, III — на 75,7 і IV — на 46,3 % відносно контролю (див. рис. 1). Водночас вміст загального холестерину у ТП суттєво зменшувався: у II групі — на 72,7, III — на 46,5 і IV — на 33,2 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). При повільному перебігу гепатиту вміст загального холестерину у СК на 3-тю добу вірогідно до контролю ($p < 0,05$) продовжував збільшуватися (на 210,3 %) і тільки на 5-ту добу починалося його зниження. На 7-му добу у СК тварин цієї групи вміст загального холестерину був вірогідно підвищеним на 67,9 % відносно контролю ($p < 0,05$). У щурів III і IV груп вміст загального холестерину у СК, починаючи з 3-ї доби, неухильно зменшувався, а на 5-ту добу — не відрізнявся від контролю. Позитивна тенденція вмісту загального холестерину у ТП тварин II групи проявлялася тільки з 5-ї доби спостереження, а на тлі введення медгерму і референс-препарату — з 3-ї доби. На відміну від СК, у ТП щурів III і IV груп вміст загального холестерину майже не відрізнявся від контролю на 7-му добу. У ТП особин із нелікованим гепатитом у цей термін зберігалось вірогідне відносно контролю ($p < 0,05$) зменшення цього показника (на 56,9 %).

Вміст глюкози у СК і ТП щурів на тлі гострого гепатиту значно зменшувався (див. рис. 1). Так, на 1-шу добу виявлено вірогідне порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) зменшення вмісту глюкози у СК щурів II групи на 52,4; III групи — на 16,7; IV групи — на 40,8 %. У нелікованих тварин на 3-тю добу зменшення даного показника продовжувало зростати (на 65,8 % порівняно з контролем, $p < 0,05$) і тільки на 5-ту добу виявлено його підвищення. Однак і на 7-му добу нелікованого гепатиту спостерігалось вірогідне відносно контролю зменшення вмісту глюкози у СК (на 37,9 %). При застосуванні медгерму вміст глюкози у СК уже на 3-тю добу майже не відрізнявся від контролю, а у тварин, які отримували есенціале, нормалізація вмісту глюкози відбувалася на 5-ту добу експерименту. Вміст глюкози у ТП на 1-шу добу гепатиту у щурів II групи зменшувався на 59,6; III групи — на 23,1 і IV групи — на 39,2 % порівняно з контролем ($p < 0,05$). На 5-ту добу тільки у тварин III групи вміст глюкози у ТП майже не відрізнявся від рівня у контрольних щурів (див. рис. 1). У особин IV групи нормалізація вмісту глюкози у ТП настала тільки на 7-му добу, а у нелікованих щурів і на 7-му добу гепатиту вміст глюкози у ТП був вірогідно нижчим, ніж у щурів контрольної групи (див. рис. 1).

Наступною серією експериментів проводили оцінку впливу медгерму на функціональний стан печінки при гострому галактозаміновому гепатиті за визначенням активності ферментів цитолізу і холестази (рис. 2). У 1-шу добу після введення токсиканту в СК щурів активність ферментів цитолізу (АЛТ і АсАТ) була підвищеною і вірогідно відрізнялася від контролю

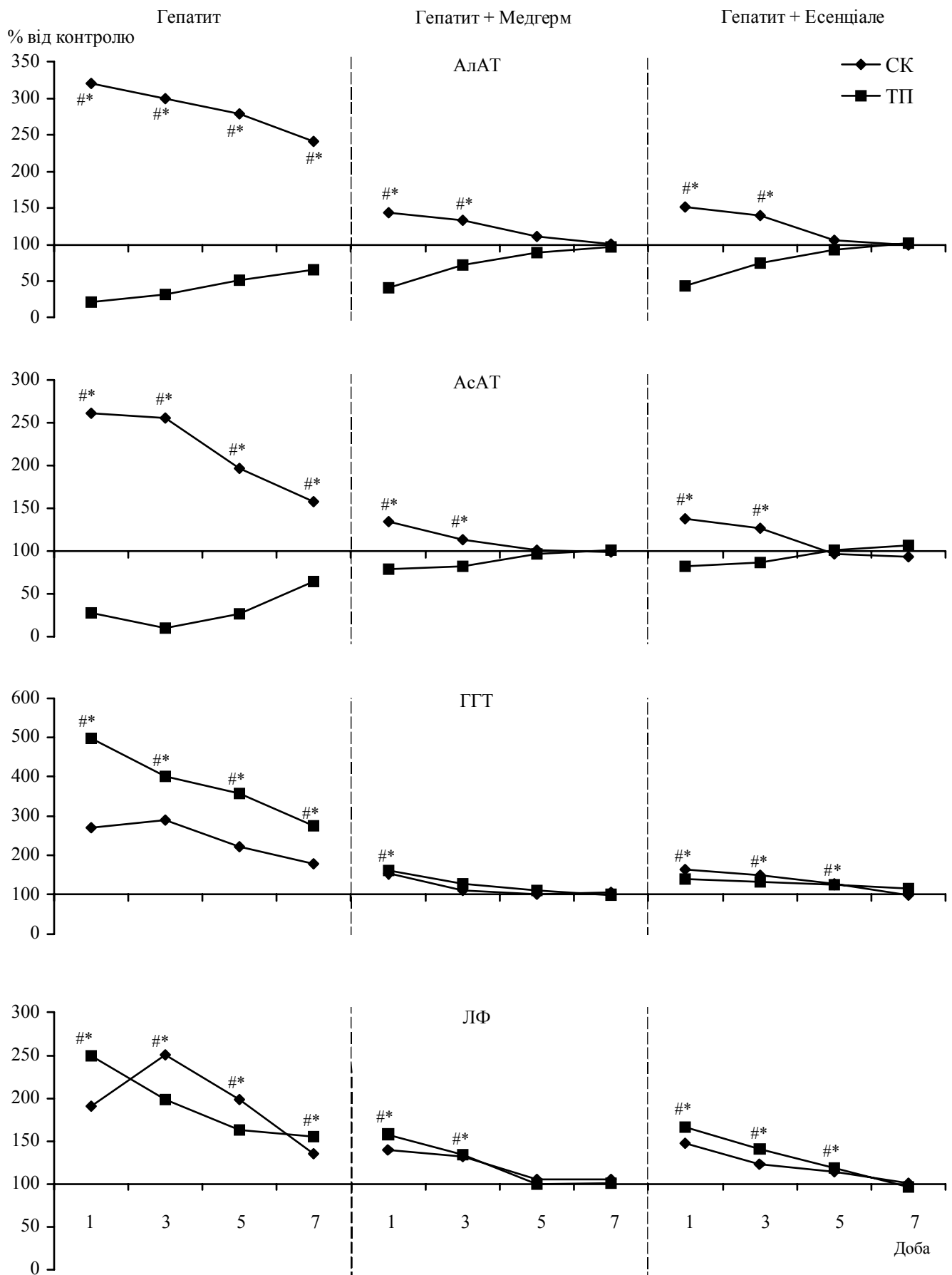


Рис. 2. Спрямованість і виразність зміни активності маркерних ферментів у сироватці крові і тканині печінки щурів із гострим галактозаміновим гепатитом

($p < 0,05$) відповідно: у нелікованих щурів — на 220,3 і 160,2 %, у тварин, які отримували медгерм, — на 43,5 і 34,5 %, і на тлі введення референс-препарату — на 51,2 і 37,8 %. Далі активність цих показників у СК щурів зменшувалася, і вже на 5-ту добу активність ферментів цитолізу у тварин III і IV груп майже не відрізнялася від контролю (див. рис. 2). Водночас у нелікованих особин і на 7-му добу гепатиту зберігалися вірогідні відносно контролю підвищення активності АлАТ і АсАТ СК. У ТП щурів на тлі гепатиту виявлено значне зменшення активності обох показників. Так, на 1-шу добу активність АлАТ і АсАТ відповідно у особин II групи зменшувалася на 78,8 і 72,5 %, III групи — на 58,6 і 21,2 % і у тварин IV групи — на 57,0 і 18,1 % відносно контролю ($p < 0,05$). Починаючи з 3-ї доби, у ТП щурів III і IV груп виявлена позитивна динаміка активності ферментів цитолізу, а до 5-ї доби активність цих показників майже не відрізнялася від контролю. У нелікованих тварин активність АлАТ у ТП почала відновлюватися з 3-ї доби, а активність АсАТ — з 5-ї доби, однак на 7-му добу їх активність все ж таки була вірогідно меншою відносно контролю ($p < 0,05$) відповідно на 35,1 і 36,2 % (див. рис. 2).

Динаміка активності ферментів холестази при гострому гепатиті на тлі профілактично-лікувального введення медгерму мала такі особливості (див. рис. 2). Як у СК, так і в ТП щурів на 1-шу добу після введення гепатотоксину активність ГГТ і ЛФ підвищувалась і вірогідно відрізнялася від контролю ($p < 0,05$). Найбільш значне підвищення активності спостерігалось з боку ГГТ. Так, у щурів II групи активність ГГТ у СК підвищувалася на 170,6, а у ТП — на 396,3 % відносно рівня контрольних тварин. На тлі застосування медгерму підвищення активності ГГТ було менш виразним і становило відповідно 152,8 і 161,7 %, а при введенні препарату порівняння — відповідно 162,6 і 139,1 % порівняно з контролем ($p < 0,05$). Починаючи з 3-ї доби у тварин III і IV груп і з 5-ї доби у нелікованих щурів, спостерігалось відновлення активності ГГТ у СК. Уже на 3-тю добу в особин, які отримували медгерм, активність даного показника майже не відрізнялася від контролю, а у щурів IV групи його відновлення сталося тільки на 7-му добу. На тлі нелікованого гепатиту і на 7-му добу активність ГГТ у СК була підвищена на 78,5 % відносно контролю ($p < 0,05$). У ТП щурів на тлі гострого гепатиту динаміка активності ГГТ мала схожий з динамікою у СК характер (див. рис. 2). Позитивні зміни активності ГГТ у ТП усіх тварин почалися з 3-ї доби гепатиту. У щурів III групи на 5-ту і в особин IV групи на 7-му добу активність ГГТ у ТП майже не відрізнялася від контролю. Тільки у тварин II гру-

пи на 7-му добу гострого гепатиту активність ГГТ була вірогідно підвищеною на 174,5 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Підвищення активності ЛФ не було настільки значним, як ГГТ (див. рис. 2). У СК щурів II групи активність ЛФ підвищувалася відносно контролю на 90,2, а у ТП — на 149,3 % ($p < 0,05$). На тлі введення медгерму підвищення цього показника становило відповідно 39,7 і 58,1 %, а при застосуванні есенціале — 47,3 і 66,8 % ($p < 0,05$). Починаючи з 3-ї доби у тварин III і IV груп і з 5-ї доби в особин II групи, спостерігалось відновлення активності ЛФ у СК (див. рис. 2). На 5-ту добу у щурів III групи і на 7-му у тварин IV активність ЛФ у СК і ТП майже не відрізнялася від контролю, а в особин II групи на 7-му добу активність ЛФ була підвищеною відповідно на 35,8 і 55,6 % ($p < 0,05$).

У результаті проведених досліджень встановлено, що профілактично-лікувальне застосування нової БАР (в/ч, 0,4 мг/кг) чинить позитивний вплив на функціональний стан печінки, порушений введенням гепатотоксину. У тварин, які не одержували лікування, активність інтегральних і маркерних ферментів як у СК, так і в печінці у 1-шу добу токсичного гепатиту була значно вищою, ніж у тварин, яким вводили медгерм, позитивні зміни їх активності відбувалися пізніше, нормалізація їх активності навіть на 7-му добу гепатиту не наставала. Таким чином, по-перше, виразність патологічних змін при гострому галактозаміновому гепатиті на тлі застосування медгерму значно менша, ніж при його довільному перебігу. По-друге, при введенні досліджуваної БАР швидше відбувається відновлення інтегральних і маркерних показників у печінці, ніж у тварин, яких не лікували.

Слід відмітити, що направленість дії медгерму схожа з такою відомого гепатопротектора есенціале. Однак, порівняно з есенціале, медгерм здійснює більш виразну дію на деякі показники функціонального стану печінки, що приводить до більш раннього їх відновлення до рівня контролю. Так, у СК тварин, яким вводився медгерм, відновлення більшості досліджуваних інтегральних показників у печінці (загальний білок, сечовина, загальний холестерин) наставало вже на 5-ту добу спостереження. Вміст глюкози у СК щурів на тлі введення медгерму нормалізувався вже на 3-тю добу, і тільки вміст загального білірубіну відновився на 7-му добу. Водночас при застосуванні есенціале відновлення у СК вмісту загального білка і сечовини настало тільки на 7-му добу, загального холестерину і глюкози — на 5-ту добу, а загального білірубіну — і на 7-му добу вміст був вірогідно відносно контролю підвищеним (див. рис. 1). Аналогічна тенденція впливу медгерму на досліджувані показники виявлена й у тканині печінки. Уже на 5-ту добу вміст загально-

го білка, сечовини, глюкози у печінці практично не відрізнявся від контролю. Вміст загального білірубину і загального холестерину нормалізувався на 7-му добу. Водночас при застосуванні есенціале відновлення до рівня контролю вмісту загального білка, сечовини, загального білірубину і глюкози у печінці було повільнішим (див. рис. 1). Активність більшості маркерних ферментів печінки у СК тварин відновлювалася під впливом медгерму вже на 5-ту добу, а активність ГГТ нормалізувалася вже на 3-тю добу. Водночас при застосуванні есенціале відновлення активності ГГТ відбулося тільки на 7-му добу (див. рис. 2). Аналогічна тенденція виявлена й у тканині печінки. Під дією медгерму відновлення активності всіх досліджуваних ферментів цитолізу і холестази у ТП настало вже на 5-ту добу. У тварин, які отримували референс-препарат, активність АлАТ і АсАТ у печінці нормалізувалася на 5-ту, а активність ГГТ і ЛФ — на 7-му добу гострого гепатиту (див. рис. 2). Усе це свідчить про те, що медгерм має виразнішу гепатопротекторну активність, ніж препарат порівняння.

Висновки

1. За показниками виживаності тварин на тлі гострого галактозамінового гепатиту найбільш ефективним було профілактично-лікувальне застосування нової БАР медгерму дозою 0,4 мг/кг, що в подальшому використано як алгоритм її введення для вивчення гепатопротекторної активності.

2. Профілактично-лікувальне введення медгерму вірогідно підвищувало стійкість щурів до гепатотоксину, про що свідчать менш виразні зміни інтегральних біохімічних показників, маркерних ферментів цитолізу і холестази у сироватці крові і тканині печінки щурів на тлі застосування нової БАР у 1-шу добу гострого галактозамінового гепатиту.

3. Застосування медгерму суттєво зменшувало тяжкість перебігу гострого токсичного гепатиту і терміни відновного періоду.

4. За виразністю гепатопротекторної активності нова БАР не поступалася препарату порівняння есенціале, а за деякими досліджуваними показниками навіть його перевершувала.

5. Результати дослідження свідчать про значні гепатопротекторні властивості медгерму і диктують доцільність подальшого поглибленого вивчення купрум-оксіетилідендифосфонато-германату як нової перспективної гепатопротекторної біологічно активної речовини.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ивашкин В. Т.* Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // РЖГГК. – 2007. – Т. 18, № 1. – С. 4–8.

2. *Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита / Я. И. Гонский, М. М. Корда, И. Н. Клищ, Л. С. Фира // Клиническая фармация и экспериментальная терапия. – 1996. – № 2. – С. 43–45.*

3. *Ушкалова Е. А.* Проблемы применения гепатопротекторов / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2004. – № 4. – С. 45–55.

4. *Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевич, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович [и др.]. – Рига : Зинатне, 1990. – 191 с.*

5. *Massey P. B.* Dietary supplements / P. B. Massey // Med. Clin. North. Am. – 2002. – Vol. 86, N 1. – P. 127–147.

6. *Anti-inflammatory effect of germanium-concentrated yeast against paw oedema is related to the inhibition of arachidonic acid release and prostaglandin E production in RBL 2H3 cells / J. H. Lee, K. W. Kim, M. Y. Yoon [et al.] // Auton Autacoid Pharmacol. – 2005. – Vol. 25, N 4. – P. 129–134.*

7. *Годован В. В.* Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з білігандами : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.05 / Годован Владлена Володимирівна. – Одеса, 2008. – 452 с.

8. *Thiele D. J.* Integrating trace element metabolism from the cell to the whole organism / D. J. Thiele // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133, N 5. – P. 1579–1580.

9. *Юрьева Э. А.* О биофосфонатах как о лекарственных соединениях (по материалам международного конгресса в Нидерландах 2001 г.) / Э. А. Юрьева, Т. А. Матковская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 3. – С. 59.

10. *Glorieux F. H.* Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta / F. Y. Glorieux // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, N 2. – P. 163–165.

11. *Мазепа А. І.* Роль міді та цинку в розвитку патології сполучної тканини / А. І. Мазепа, І. В. Мазепа // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 71–76.

12. *Дзюба А. Н.* Лечение рассеянного склероза и динамика антиоксидантного статуса / А. Н. Дзюба, Ю. Н. Сорокин // Український медичний часопис. – 2008. – № 1. – С. 79–82.

13. *Ващенко В. И.* Церулоплазмин — от метаболита до лекарственного средства / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, вып. 3. – С. 1254–1269.

14. *Тимчишин О. Л.* Вплив медгерму на функціональний стан печінки інтактних щурів / О. Л. Тимчишин, В. В. Годован, Л. А. Полукарова // Інтегративна антропология. – 2010. – № 2. – С. 23–27.

15. *Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 363 с.*