

tsevychnyy chasopys 2014; 2 (30): 84-87.

5. Zamorskii I.I., Goroshko O.M. Preparations of Quercetin as Promising Agents for Acute Renal Failure Correction. *Pidhotovka klinichnykh provizoriv v Ukraini: dosvid, problemy ta perspektyvy: materialy Vseukrainskoi naukovo-praktichnoi konferencii*. [Clinical pharmacists in Ukraine: experience, problems and prospects: materials Ukrainian Scientific Conference]. Chernivtsi: Bukovinian State Medical University 2007. p. 46.

6. Zeleniuk V.G. Interconnection of Renoprotective and Pleiotropic Properties of Statins under Ischemia-Reperfusion Acute Renal Failure. *Ukrainian Biopharmaceutical Medical Journal* 2014; 4 (33): 16-20.

7. Shtrygol S.Y., Lisovy V.M., Zupanets I.A. *Metody eksperymentalnoho modelyuvannya urazhennya nyrok pry farmakolohichnykh doslidzhennyakh: Metodychni rekomendatsiyi DF Ukrainy* [Methods of experimental modeling of kidney damage in pharmacological research: Guidelines of State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kiev, 2009. 210 p.

8. Nikolaev A.Yu., Milovanov Yu.S. *Lechenye pochechnoy nedostatochnosti: Rukovodstvo dlya vrachev*. [Treatment of renal failure: guidance for doctors]. Moscow, OOO Izdatelstvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo" 2011. 589 p.

9. Singh A.P., Muthuraman A., Jaggi A.S. [et al.] Animal models of acute renal failure. *Pharmacological Reports* 2012; 64: 31-44.

10. European convention for the protection of the vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.

11. Holmqvist G.N. Statins: indications and uses, safety and modes of action. N. Y., Nova Science Publishers, Inc. 2009. p. 73-84.

12. Larose E. Ganz P. Statins and endothelial dysfunction. *Seminars in Vascular Medicine* 2004; 4 (4): 333-346.

13. Antonopoulos A.S., Margaritis M., Lee R. [et al.] Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Current Pharmaceutical Design* 2012; 18 (11): 1519-1530.

Поступила 3.10.2014

УДК [615.277.3:615.275.2:612.017]:615.32

I. А. Зупанець, Т. С. Сахарова,  
К. В. Ветрова, Мухамед Ахмед Мусмари

## ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ МЕТОТРЕКСАТ-ІНДУКОВАНОЇ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК [615.277.3:615.275.2:612.017]:615.32

I. A. Zupanets, T. S. Sakharova, E. V. Vetrova, Muhamed Ahmed Musmari  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТОТРЕКСАТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

В статье представлены результаты фармакологического изучения комбинации аminosахаров глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина с флавоноидом кверцетином в качестве модификатора токсического действия антиметаболитных лекарственных средств, в частности метотрексата. Установлено, что введение в лечебно-профилактическом режиме исследуемой комбинации ограничивает иммуносупрессивное и гематотоксическое влияние метотрексата, что выражается восстановлением структурно-функционального состояния иммунокомпетентных и кроветворных органов. Результаты исследования экспериментально обосновывают перспективность использования комбинации аminosахаров глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина с кверцетином для фармакологической коррекции токсических эффектов лекарственных средств антиметаболитного типа действия при проведении противоопухолевой терапии.

**Ключевые слова:** метотрексат, цитотоксичность, производные глюкозамина, кверцетин.

UDC [615.277.3:615.275.2:612.017]:615.32

I. A. Zupanets', T. S. Sakharova, K. V. Vetrova, Muhamed Ahmed Musmari  
PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF METHOTREXATE-INDUCED CYTOTOXICITY IN THE EXPERIMENT

*The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

The negative effect of methotrexate on the immune and hematopoietic systems complicates its use in long-term courses and can reduce the effectiveness of anticancer therapy.

Thus, the aim of our work was pharmacological study of the combination of glucosamine derivatives with quercetin as a potential corrector of toxic effects on the blood and immunodepressive action of methotrexate in the experiment on rats.

**Materials and methods.** Protective effect on the hematopoietic and immune systems of the combination was evaluated by the following parameters: peripheral blood, weighting coefficients of the thymus, spleen, liver and the results of the morphological study of their tissues.

**Results and discussion.** It was confirmed the toxic effect on the blood and immunosuppressive action of methotrexate. Introduction of the combination of glucosamine derivatives with quercetin pro-



duced a positive effect on the structural and functional state of the blood-forming organs at conditions of methotrexate-induced pathology. It was expressed certain positive changes of the parameters on peripheral blood relative to the control group animals, normalization of the weighting coefficients of the thymus, spleen, liver, and also improved the morphological pattern of these organs. Summary data of the experiment determined that the majority of the studied parameters of the combination of glucosamine derivatives with quercetin exerted an expressive protective effect than the referent remedy quercetin.

**Conclusions.** Obtained data determine the prospects of further study combination of glucosamine derivatives with quercetin as means for modification of toxic effects of antimetabolite drugs.

**Key words:** methotrexate, cytotoxicity, glucosamine derivatives, quercetin.

Згідно з сучасною класифікацією антибластомних лікарських засобів, метотрексат (МТ) належить до групи антиметаболітів, а саме антагоністів фолієвої кислоти. Синтезований ще у 1948 р., МТ і сьогодні залишається найефективнішим препаратом цієї групи та використовується не лише для лікування онкологічних захворювань, але й автоімунної патології. Механізм його дії полягає в конкурентному інгібуванні дигідрофолатредуктази та запобіганні утворенню тетрагідрофолату, внаслідок чого відбувається гальмування синтезу нуклеїнових кислот і поділу клітин у S-фазі клітинного циклу [1].

Проте висока протипухлинна ефективність препарату одночасно поєднується з тяжкими побічними ефектами, серед яких одними з найнебезпечніших вважаються імуносупресія та гематотоксичність. Такий негативний вплив на імунну і кроветворну системи ускладнює застосування препарату у довготривалих курсах та, як наслідок, може зменшувати ефективність протипухлинної терапії. Є дані, що застосування МТ призводить до смерті у 6 % випадків, при цьому 80 % з них зумовлені тяжкою мієлосупресією, наслідком якої є сепсис і геморагічний синдром [2]. Сьогодні у практичній медицині для корекції токсичних ефектів МТ використовують дуже обмежений арсенал лікарських засобів, як-от: кальцію фолінат (лейковорин), невеликі дози фолієвої кислоти — тому й досі тривають дослідження з пошуку безпечних і ефективних коректорів його токсичності [1; 2].

**Метою** нашої роботи стало фармакологічне вивчення ком-

бінації похідних глюкозаміну із кверцетином як потенційного коректора гематотоксичної й імуносупресивної дії метотрексату в експерименті на щурах.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 24 безпородних білих статевозрілих щурах масою 180–200 г. Усі тварини утримувались у стандартних умовах віварію, з вільним доступом до води та їжі. З метою відтворення патології всім групам тварин, за виключенням інтактної, на тлі застосування препаратів (на 8-му добу дослідження) вводили одноразово внутрішньоочеревинно МТ («Метотрексат «Ебеве»», Австрія) дозою 20 мг/кг [3]. Тварини були розділені на 4 групи по 6 тварин у кожній: 1-ша група — інтактна, 2-га група — контрольні тварини, які отримували МТ; 3-тя та 4-та групи — щури, які на тлі МТ у режимі лікувально-профілактичного введення отримували досліджувані об'єкти щодня протягом 10 діб: 3-тя — комбінацію аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином (КА + Кв) у співвідношенні 3 : 1 у перерахунку на глюкозаміну гідрохлорид в умовно-терапевтичній дозі 82 мг/кг [4]; 4-та — препарат порівняння кверцетин (Кв) дозою 20,5 мг/кг [4]. Усі втручання й евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986), V Національного конгресу з біоетики (Київ, 2013).

Через 24 год після останнього введення досліджуваних сполук (на 11-ту добу експерименту) у щурів брали кров для клінічного дослідження, виймали тимус, селезінку, печінку, визначали їх масу для розрахунку коефіцієнтів маси органів та брали зразки тканини для морфологічного дослідження. Вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Обробку результатів проводили за допомогою методів математичної статистики (критерій Стьюдента, методи варіаційної статистики та ін.) із використанням програми Statistica 6.0.

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані експериментальні дані засвідчують імуносупресивну та гематотоксичну дію МТ, що узгоджується з літературними даними [5–7]. Як видно з табл. 1, у групі контрольної патології спостерігалось вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) коефіцієнтів маси тимуса і селезінки щодо групи інтактних щурів у 1,7 і 1,1 разу відповідно. Таке зменшення коефіцієнтів маси лімфоїдних органів, очевидно, зумовлюється зниженням їх функціональної дієспроможності, оскільки суттєвих змін у масі тіла тварин не відзначалося. Коефіцієнт маси печінки у групі тварин, що отримували МТ, підвищувався в 1,2 разу, що може спричинятися розвитком гемодинаміч-



**Вплив комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну та препарату порівняння кверцетину на коефіцієнти маси органів і гематологічні показники щурів з інтоксикацією метотрексатом, n=24**

Показник	Інтактна група	Контрольна група (МТ)	(КА + Кв) + МТ	Кв + МТ
<b>Коефіцієнти маси органів</b>				
Селезінка, %	0,42±0,02	0,37±0,01*	0,41±0,01**	0,40±0,01**
Тимус, %	0,22±0,03	0,13±0,01*	0,17±0,01**	0,15±0,01*
Печінка, %	3,01±0,13	3,59±0,14*	3,26±0,07**, #	3,49±0,09*
<b>Гематологічні показники</b>				
Еритроцити, ·10 <sup>12</sup> /л	5,47±0,09	5,30±0,08	5,39±0,08	5,29±0,04
Гемоглобін, г/л	153,90±3,98	174,87±1,34*	157,96±3,26**	165,21±3,58*, **
Лейкоцити, ·10 <sup>9</sup> /л	4,84±0,18	2,420±0,22*	3,65±0,17*, **, #	3,06±0,16*, **
Кольоровий показник	0,84±0,02	0,99±0,02*	0,88±0,02**, #	0,94±0,02*
<b>Лейкоцитарна формула</b>				
<i>Нейтрофіли</i>				
Паличкоядерні	0,00	1,00±0,78	0,8±0,2	1,20±0,49
Сегментоядерні	8,80±0,66	20,20±1,49*	14,40±1,03*, **	14,6±1,6*, **
<i>Гранулоцити</i>				
Еозинофіли	2,60±0,93	3,40±1,03	2,00±0,32	2,40±0,51
Моноцити	2,80±0,92	2,00±0,71	3,60±0,93	2,20±0,58
Лімфоцити	85,80±1,74	73,40±3,54*	79,80±2,04*, **	79,00±1,64*, **

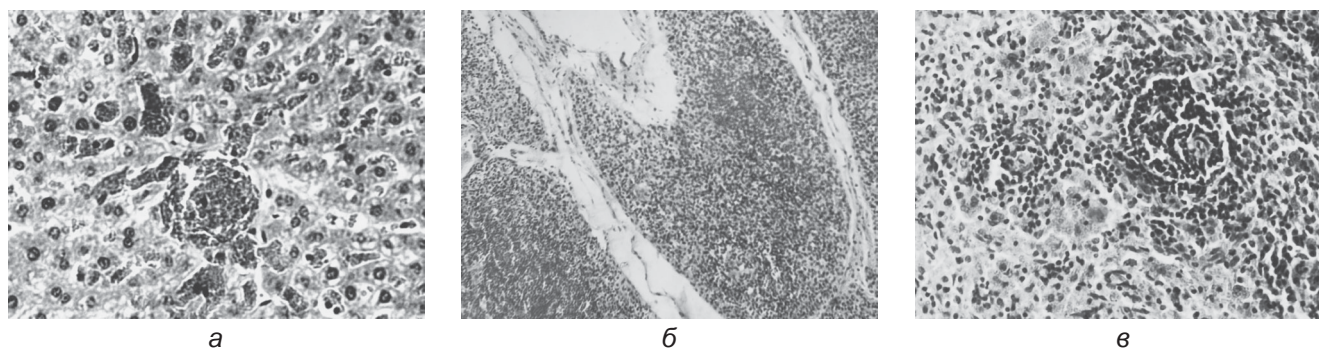
*Примітка.* Відхилення вірогідні: \* — щодо інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); \*\* — щодо контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); # — щодо групи препарату порівняння Кв ( $p \leq 0,05$ ); n — загальна кількість тварин.

них порушень і застійних явищ у паренхімі органа, які виявлені морфологічно (рис. 1, а).

Аналіз картини периферичної крові також підтверджував імуносупресивну дію МТ. У тварин групи контрольної патології спостерігали виражену лейкопенію (вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) кількості лейкоцитів удвічі щодо інтактної групи). Аналіз показників лейкоцитар-

ної формули виявив, що зменшення кількості лейкоцитів у щурів забезпечувалося переважно за рахунок вірогідного зниження кількості лімфоцитів у 1,2 разу та моноцитів у 1,4 разу щодо групи інтактного контролю, при цьому спостерігалася поява паличкоядерних форм і вірогідне збільшення сегментоядерних нейтрофілів (у 2,3 разу щодо інтактної гру-

пи). Спостерігалися зміни і з боку червоної крові: кількість еритроцитів невірогідно ( $p > 0,05$ ) зменшувалася, а вміст гемоглобіну і кольоровий показник вірогідно збільшувалися у 1,1 та 1,2 разу відповідно щодо інтактної групи. Такі зміни можна пояснити зневодненням організму щурів унаслідок діареї, що спостерігалася у групі контрольної патології після введення МТ [8].



*Рис. 1.* Морфологічна картина досліджуваних органів щурів групи контрольної патології: а — печінка: тромбоз вени, синусоїдальних капілярів ( $\times 200$ ); б — тимус: відсутність розподілу на шари ( $\times 100$ ); в — селезінка: зменшення чисельності та розміру лімфатичних структур, відсутність або виражене звуження В-залежної маргінальної зони ( $\times 200$ ). Забарвлення гематоксилін-еозином

Описані вище зміни, що засвідчують токсичну дію МТ, підтверджувалися результатами морфологічного дослідження. При обстеженні тимуса у щурів контрольної групи виявлялися виражена гіпоплазія його залозистої тканини та зменшення розміру часточок. Реактивні зміни у тимусі коливалися від інверсії шарів, вираженого зменшення щільності розташування тимоцитів як у корі, так і медулі та, як наслідок, відсутності розподілу на шари до значного заміщення залозистої тканини жировою (рис. 1, б).

Змін зазнавали і тимічні тільця: вони були перетворені на великі кістозно розширені утворення, що містили білковий секрет із включенням клітинного детриту. Усе це призводило до вираженого пригнічення функціональної активності залози, наслідком чого було зниження лімфопоезу та секреторної функції тимічного ретикулоепітелію. Такі морфологічні зміни відповідали 4–5-й фазі акцидентальної трансформації.

Під час морфологічного дослідження селезінки у щурів була виявлена виражена атрофія білої пульпи, зменшення лімфатичних вузликів за чисельністю та розміром, редукція лімфатичних муфт. У всіх лімфатичних структурах була виражено звужена або відсутня В-залежна маргінальна зона (рис. 1, в). Відомо, що саме маргінальна зона білої пульпи бере участь у імунній відповіді, бо саме вона є місцем «захоплення» імунних комплексів, змінених клітин крові тощо. Часто не визначалися гермінативні центри, виявлялася тільки Т-залежна періартеріальна зона. Межа між білою та червоною пульпами була затушована. Виразено зменшувалася насиченість ядерними формами клітин червоної пульпи, серед них були відсутні мегакаріоцити і зменшена кількість макрофагів. У морфологічній картині печінки щурів на тлі інтоксикації МТ спостерігались

ознаки порушення місцевої гемодинаміки, що узгоджувалося зі встановленим фактом підвищення коефіцієнта маси печінки (див. табл. 1). Стаз еритроцитів і тромбоз відмічались не лише у збиральних венах, а й у навколишніх синусоїдальних капілярах. Круглоклітинна інфільтрація зон триад мала тенденцію до «розтікання» між тяжами гепатоцитів.

Доволі часто у різних місцях часточок відмічались різного розміру осередки некрозу гепатоцитів, які у тому чи іншому ступені інфільтровані/заміщені лімфоцитарно-макрофагальними елементами. Виявлялися вакуольна дистрофія гепатоцитів різної вираженості з переважно перипортальною локалізацією, набряк клітин, затушованість міжклітинних меж, втрата балкового рисунка цих зон. Збільшувалися чисельність і розмір осередків екстрамедулярного кровотворення, простежувалася не тільки активація клітин Купфера, а й дрібні проліферати цих клітин, що є маркером елімінації надлишку антигену.

Введення досліджуваних об'єктів зменшувало токсичний вплив МТ на кровотворні органи. На тлі введення комбінації КА + Кв мало місце вірогідне зростання масових коефіцієнтів тимуса і селезінки щодо групи контрольної патології та наближення їх значень до інтактних показників (див. табл. 1). У групі тварин, які отримували Кв, коефіцієнт маси селезінки вірогідно збільшувався ( $p < 0,05$ ), а коефіцієнт маси тимуса не мав вірогідно значущих розбіжностей з аналогічним показником групи контрольної патології. Коефіцієнт маси печінки у групі тварин, які на тлі МТ отримували комбінацію КА + Кв, вірогідно зменшувався щодо групи контрольної патології (в 1,1 разу), причому за вираженістю змін цей показник вірогідно відрізнявся від такого у групі препарату порівняння, що може

бути свідченням більш вираженого зменшення гемодинамічних розладів у паренхімі органа щурів, які отримували досліджувану комбінацію.

Введення комбінації КА + Кв і препарату порівняння на тлі дії МТ супроводжувалося відновленням лейкоцитарного ростка кровотворення, що підтверджувалося вірогідним збільшенням кількості лейкоцитів у 1,4 і 1,3 разу відповідно щодо контрольної групи тварин. Зміни у показниках лейкоцитарної формули групи тварин, які отримувала комбінацію КА + Кв, характеризувалися зменшенням рівня паличкоядерних ( $p > 0,05$ ) і сегментоядерних нейтрофілів ( $p < 0,05$ ), а також підвищенням кількості моноцитів ( $p > 0,05$ ) і лімфоцитів ( $p < 0,05$ ) щодо значень показників контрольної групи щурів. Такі зміни можна тлумачити як стимуляцію адаптаційних процесів в умовах стресової реакції на введення МТ. При введенні Кв зміни лейкоцитарної формули мали аналогічний характер.

Попри зазначене, введення досліджуваної комбінації не чинило вірогідно значущого впливу на кількість еритроцитів щодо контрольної групи тварин, а вміст гемоглобіну і кольоровий показник вірогідно зменшувалися (у 1,1 разу) порівняно з групою щурів, які отримували тільки цитостатик, та вірогідно не відрізнялися від таких значень в інтактній групі. У групі тварин, які отримували Кв, також не спостерігалось вірогідно значущих змін у кількості еритроцитів, проте зменшення вмісту гемоглобіну і кольорового показника відбувалося менш динамічно, ніж на тлі досліджуваної комбінації, та їх значення вірогідно перевищували ( $p \leq 0,05$ ) такі в інтактних тварин.

За результатами морфологічного дослідження під впливом комбінації КА + Кв у тимусі щурів збільшувався об'єм залозистої тканини у часточках та зберігався чіткий розподіл її



на шари, були відсутні зміни у стані тимічних тілець (рис. 2, а). У всіх тварин у відповідь на антигенну стимуляцію у корі спостерігалася картина «зоряного неба». Загалом, мікроскопічна картина реактивних змін у тимусі цих тварин відповідала 1-й фазі акцидентальної трансформації, тобто початковим змінам, що розвинулись у відповідь на токсичну дію МТ. У селезінці щурів, які отримували комбінацію КА + Кв на тлі дії МТ, у переважній більшості лімфатичних вузликів В-залежна маргінальна зона виражено збільшувалася, гермінативні центри перебували в активованому стані (рис. 2, б). У червоній пульпі помітно збільшувались ядерні форми клітин.

У печінці щурів, яким у лікувально-профілактичному режимі вводили комбінацію КА + Кв на тлі МТ, були відсутні дистрофічні зміни гепатоцитів та осередки некрозу клітин (рис. 2, в). Повнокровність збиральних вен і кровоносних судин триад була у межах норми. Виразно збільшувався пул двоядерних гепатоцитів і анізонуклеоз. Осередки екстрamedулярного кровотворення були зменшені у чисельності. Круглоклітинна інфільтрація у зоні триад була відсутня. Клітини Купфера залишалися в активованому стані, але проліферації клітин не було помічено.

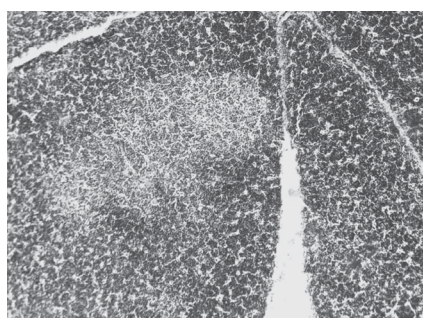
При введенні препарату порівняння Кв у тимусі щурів спостерігався неоднорідний стан залозистої тканини. У цілому об'єм лімфоїдної тканини збільшувався. В одних часточках розподіл на кору і медулу був збережений, але площа мозкової речовини розширювалася, у корі спостерігалася картина «зоряного неба» (1-ша фаза акцидентальної трансформації). В інших часточках розподіл тканини на кору і медулу було затушовано, спостерігалися невеликі осередки розрідження лімфоцитів. Сполучнотканинні прошарки між часточками були більш помітними.

У деяких часточках спостерігалися кістозно перероджені тимічні тільця, тяжі проліфератив ретикулоепітеліальних клітин. Загалом картина відповідала реактивним змінам 3–4-ї фаз акцидентальної трансформації. Неоднозначний був і вплив Кв на стан білої пульпи селезінки різних щурів. В одних він відновлювався до стану, близького до інтактного, у решти — зберігалися ознаки гіпоплазії. У печінці 50 % щурів, яким вводили Кв на тлі МТ, відзначалася слабка вакуольна дистрофія гепатоцитів. Досить часто мали місце дрібні осередки некрозу клітин і помірна круглоклітинна інфільтрація у зоні портальних трактів. Зберігалися відносна мономорф-

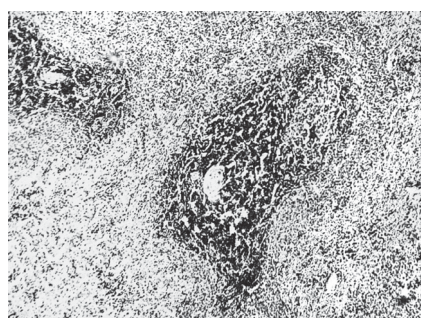
ність ядер гепатоцитів, активація клітин Купфера та зниження кількості двоядерних клітин.

Таким чином, введення комбінації КА + Кв чинило позитивний вплив на структурно-функціональний стан кровотворних органів в умовах метотрексат-індукованої патології, що виражалось нормалізацією коефіцієнтів маси тимуса, селезінки, печінки, певними позитивними змінами показників периферичної крові щодо групи контрольної патології, а також покращанням морфологічної картини кровотворних органів щурів цієї групи. Узагальнені дані експерименту показали, що за більшістю вивчених показників комбінація КА + Кв чинила більш виражений захисний вплив, ніж референт-препарат Кв.

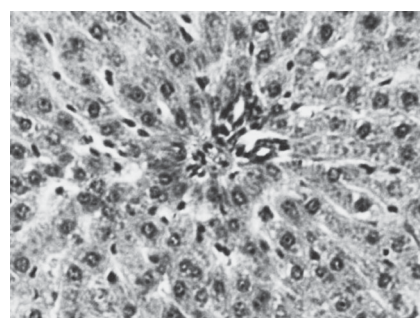
Виходячи з відомих даних літератури, можна прогнозувати вплив діючих компонентів комбінації практично на всі ланки патогенезу метотрексат-індукованої патології. Як відомо, механізм протипухлинної дії МТ є комплексним і включає кілька процесів: конкуренцію з фізіологічними фолатами за транспорт всередину клітини та внутрішньоклітинну поліглютамацію; пряме інгібування дигідрофолатредуктази з подальшим виснаженням внутрішньоклітинного пула тетра-



а



б



в

Рис. 2. Морфологічна картина досліджуваних органів щурів, які на тлі метотрексану отримували комбінацію КА + Кв: а — тимус: збільшення об'єму залозистої тканини у часточках, чіткий розподіл на кору і медулу, картина «зоряного неба» у кірковій речовині ( $\times 100$ ); б — селезінка: збільшення маргінальної В-зони у лімфатичних вузликах, більша насиченість ядерними формами клітин червоної пульпи ( $\times 100$ ); в — печінка: відсутність розладів місцевої гемодинаміки, дистрофії гепатоцитів, нормальний стан триад ( $\times 250$ ). Забарвлення гематоксилін-еозином

гідрофолатів; інгібування поліглютаміновими формами МТ багатьох ферментів, що веде до порушення синтезу ДНК, РНК, тимідину і білка [2]. У таких умовах відбувається пригнічення росту не тільки злоякісних, а й здорових клітин. Ще одним важливим фактором у механізмі загальнотоксичної дії МТ на організм, зокрема на імунну і кровотворну системи, є його здатність індукувати оксидативний стрес та активізувати вільнорадикальне окиснення у клітинних мембранах та інших складових клітини [3; 9].

Відомо, що глюкозамін є невід'ємним компонентом біомембран, він вбудовується у пошкоджені фрагменти і таким чином може сприяти їх відновленню, нормалізації міжклітинних взаємодій, виявляючи мембранотропну дію. Також глюкозамін виявляє антиоксидантну активність, нейтралізуючи вільні радикали й окиснювальні агенти, що є важливим в умовах розвиненої вільнорадикальної патології [4]. До того ж складовою механізму цитопротекторної дії глюкозаміну є стимуляція анаболічних і регенераторних процесів, що важливо в умовах метотрексат-індукованої імуносупресії, коли відбувається переважання катаболічних процесів над синтетичними. У свою чергу, Кв чинить мембраностабілізуючу дію шляхом взаємодії з клітинними мембранами та вбудовуванням у їх гідрофобний шар.

Завдяки доведеним імунomodуючим властивостям, Кв підвищує неспецифічну резистентність організму за рахунок збільшення фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів та стимулює природну активність клітин-кілерів, що має значення на тлі імуносупресії. Не позбавлений Кв і антиоксидантних властивостей: крім нейтралізації вільних радикалів, він має здатність активізувати ферменти власного антиоксидантного захисту та підвищувати рівень нефер-

ментних антиоксидантів у крові, що важливо в умовах пригнічення власних захисних сил організму [10]. Наявність вищеперелічених фармакологічних властивостей у складових компонентів дослідженої комбінації зумовлює їхній фармакодинамічний синергізм, який має потенційований характер.

## Висновки

1. Одноразове внутрішньочеревинне введення метотрексату (20 мг/кг) щурам призводить до пригнічення гемопоезу, імуносупресії, гемодинамічних зрушень та формування запальної реакції, що досягають максимуму на 4-ту добу.

2. Лікувально-профілактичне введення комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином обмежує імуносупресивний і гематотоксичний вплив метотрексату, що позначається поновленням структурно-функціонального стану імункомпетентних і кровотворних органів.

3. Механізм гематопротекторної й імунокоригувальної дії комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну є комплексним і зумовлюється синергізмом (потенціюванням) дії її складових, які виявляють мембранотропну, антиоксидантну, імунomodуючу та анаболічну дію.

4. Отримані дані зумовлюють перспективність подальшого вивчення комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином як засобів для модифікації токсичних ефектів антиметаболічних препаратів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз застосування середніх та високих доз метотрексату в програмному лікуванні гострої лімфобластної лейкемії у дітей / Р. С. Поліщук, О. О. Трояновська, І. П. Цимбалюк-Волошин [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2008. – № 4. – С. 10–14.

2. Кулева С. А. Замедленная элиминация метотрексата после высокодозной инфузии / С. А. Кулева

// Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 126–131.

3. Protective effect of b-carotene on methotrexate-induced oxidative liver damage / N. Vardi, H. Parlakpinar, A. Cetin [et al.] // Toxicologic Pathology. – 2010. – Vol. 38. – P. 592–597.

4. Експериментальне дослідження функціонального стану міокарда під впливом комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну за умов розвитку фуразолідон-ізадринного міокардиту / Е. А. Ахмад, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, О. О. Тарасенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 3. – С. 65–69.

5. Милиацин предотвращает депрессию иммунитета к столбнячному анатоксину, индуцированную метотрексатом / А. Д. Железнова, Т. В. Панфилова, М. В. Скачков [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 1. – С. 53–59.

6. Калинина О. В. Сравнительная оценка защитного действия милиацина на гепатотоксичность метотрексата и его депрессивное влияние на костномозговое кроветворение / О. В. Калинина // Вестник ОГУ. – 2011. – № 16. – С. 284–285.

7. Лисенко Д. А. Зниження токсичності метотрексату і підвищення його ефективності при ревматоїдному артриті / Д. А. Лисенко, І. І. Данилюк // Therapia. – 2013. – № 6. – С. 61–62.

8. Altındağ Özlem. Intoxication Due to High Dose Methotrexate in a Patient with Rheumatoid Arthritis: A Case Report / Özlem Altındağ, Birsev Küzükoğlu // The Archives of Rheumatology. – 2011. – Vol. 26, Issue 1. – P. 58–60.

9. Железнова А. Д. Экспериментальное обоснование применения милиацина для коррекции иммуносупрессии, индуцированной метотрексатом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» / А. Д. Железнова. – Пермь, 2010. – 22 с.

10. Зупанець К. О. Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування похідних глюкозаміну з кверцетином при різних варіантах перебігу остеоартриту : дис. ... канд. фарм. наук : спец. 14.03.05 / К. О. Зупанець. – Харків, 2011. – 183 с.

## REFERENCES

1. Polishchuk R.S., Troyanovs'ka O.O., Tsimbalyuk-Voloshin I.P., Dorosh O.I., Kupchak O.I., Skoropad L.L., Kozlova O.I., Glins'ka O.V., Dubey L.Ya. Analysis of the use of medium and high-dose methotrexate in the treatment of acute lymphoblastic software leukemia in children. *Ukrains'kyi zhurnal gematologii ta transfuziologii* 2008; 4: 10-14.

2. Kuleva S.A. Slowed down elimination of methotrexate after high infu-



sion. *Voprosy onkologii* 2013; 1 (59): 126-131.

3. Vardi N., Parlakpınar H., Cetin A., Erdogan A., Cetin Ozturk I. Protective effect of  $\beta$ -carotene on methotrexate-induced oxidative liver damage, *Toxicologic Pathology* 2010; 38: 592-597.

4. Akhmad E.A., Zupanets I.A., Shebeko S.K., Tarasenko O.O. Experimental study of the functional state of the myocardium under the influence of a combination of quercetin and derivatives of glucosamine in the conditions of furazolidone-izadrine myocarditis. *Ukrains'kyi biofarmatsevtichnyy zhurnal* 2012; 3: 65-69.

5. Zheleznova A.D., Panfilova T.V., Skachkov M.V., Kalinina O.V., Borisov S.D., Frolov B.A. Miliatsin prevents depression of immunity to tetanus toxoid

induced by methotrexate. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2009; 1: 53-59.

6. Kalinina O.V. Comparative evaluation of the protective action of miliatsin hepatotoxicity of methotrexate and its depressive effect on bone marrow hemopoiesis. *Vestnik OGU* 2011; 16: 284-285.

7. Lysenko D. A., Danylyuk I. I. Reducing toxicity of methotrexate and increase its effectiveness in rheumatoid arthritis. *Therapia* 2013; 6: 61-62.

8. Altındağ Özlem, Küzükoğlu Birsev Intoxication Due to High Dose Methotrexate in a Patient with Rheumatoid Arthritis: a Case Report. *Archives of Rheumatology* 2011; 1 (26): 58-60.

9. Zheleznova A.D. *Eksperymental'noe obosnovanie primeneniya milia-*

*tsina dlya korrektsii immunosupressii, indutsirovannoy metotreksatom. Avtoref. dis. kand. med. nauk.* [Experimental substantiation of application for correction miliatsin immunosuppression induced by methotrexate]. Candidate's dissertation (Clinical Immunology, Allergy) Thesis. Perm', 2010, 22 p.

10. Zupanets K.O. *Eksperymental'ne obg'runtuvannya kombinovanogo zastosuvannya pohidnyh glyukozaminu z kvartetynom pry riznykh variantah perebigu osteoartrytu. Dis. kand. farm. nauk.* [Experimental study of the combined use of glucosamine derivatives of quercetin in different variants of osteoarthritis]. Candidate's dissertation (Pharmacology), Kharkiv, 2011, 183 p.

Надійшла 28.10.14

УДК 616.24-056.1-081.4

В. Й. Кресюн, В. В. Годован, В. Б. Пиндус<sup>1</sup>

## ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНОЇ Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ В УМОВАХ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет  
ім. Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.24-056.1-081.4

В. И. Кресюн, В. В. Годован, В. Б. Пиндус<sup>1</sup>

### ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ АЛЬВЕОЛИТЕ В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

Установлено, що експериментальний алергический альвеоліт в умовах адреналінового пошкодження міокарда супроводжується поступовим зростанням вмісту дієвих кон'югатів і малонового діальдегіда в 1, 7, 14, 24-е сутки і збільшенням активності супероксиддисмутази і каталази в крові в 1-е і 7-е сутки експеримента з поступовим зниженням їх активності в пізні періоди (14-е і 24-е сутки) розвитку цих моделей захворювання. Приміненіє тіотриазоліна викликало зниження рівня дієвих кон'югатів і малонового діальдегіда і зростання активності ферментів — супероксиддисмутази і каталази в крові при експериментальному алергическому альвеоліті і адреналіновому пошкодженні міокарда.

**Ключевые слова:** експериментальний алергический альвеоліт, адреналінове пошкодження міокарда, пероксидне окислення ліпідів.

UDC 616.24-056.1-081.4

V. Y. Kresyun, V. V. Godovan, V. B. Pyndus<sup>1</sup>

### IMPACT OF TIOTRIAZOLINE ON PERFORMANCE OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN BLOOD DURING EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS WHILE THE ADRENAL MYOCARDIAL DAMAGE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Introduction.** Exogenous allergic alveolitis (AA) leads to such complications as fibrosis, respiratory failure, causes invalidity and temporary or permanent disability, especially during the abnormality

