



УДК 615:547.419.5

О. Л. Тимчишин, В. В. Годован

АНТИТОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ НОВОЇ ГЕРМАНІЙОРГАНІЧНОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ (МЕДГЕРМ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615:547.419.5

О. Л. Тимчишин, В. В. Годован

АНТИТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ГЕРМАНИЙОРГАНИЧЕСКОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА (МЕДГЕРМ) ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одеса, Украина

Целью исследования было изучение антитоксической активности германийорганического биологически активного вещества (медгерм) при экспериментальном гепатите. Установлено, что при остром токсическом гепатите происходит значительное увеличение среднемoleкулярных пептидов в сыворотке крови и в гомогенате печени крыс. Применение медгерма с лечебно-профилактической целью в дозе 0,4 мг/кг, на фоне острого токсического гепатита значительно увеличивало резистентность крыс к гепатотоксину и существенно уменьшало проявления острого токсического гепатита. Полученные результаты позволяют рассматривать медгерм как высокоактивное гепатопротективное биологически активное вещество, которое одновременно имеет антитоксическое действие.

Ключевые слова: медгерм, среднемoleкулярные пептиды, гепатит, синдром эндогенной интоксикации.

UDC 615:547.419.5

O. L. Tymchishin, V. V. Godovan

ANTITOXIC ACTIVITY OF A NEW GERMANIUM-ORGANIC BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE (MEDGERM) IN EXPERIMENTAL HEPATITIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Significant role in the emergence of local pathological effects of endogenous intoxication are playing protein toxins – medium-molecular peptides (MMP). The purpose of this study was to investigate the antitoxic activity of germanium-organic biologically active substance (medgerm) in experimental hepatitis. Hepatitis was caused by intraperitoneal administration of D-galactosamine based on a semi-lethal dose. The content of the MMP was determined by spectrophotometry measured at the wavelengths 245 and 280 nm in the blood serum (BS) and in the liver tissue homogenate (LT). It was found that acute toxic hepatitis leads to a significant increasing of MMP as in the BS, so in the LT homogenate of rats. The usage of medication medgerm on the background of hepatitis with a therapeutic and prophylactic goal at a dose of 0.4 mg/kg led to a significant normalization of the content of MMP, hence to the weakening of the syndrome of endogenous intoxication, not only in comparison with untreated rats, but also in comparison with animals administered by the well-known hepatoprotector – essential. Further monitoring of the animals made it possible to establish that on the seventh day of hepatitis only in rats, that received medgerm, the content of MMP of different fractions, both in BS and in LT homogenate, returned to the control values. In untreated animals and animals treated with essential, there were a slight decreasing in the content of MMP, however, they were far from control. Thus, it has been proved, that medgerm has a significant hepatoprotective effect. The usage of medgerm, against the background of acute toxic hepatitis, significantly increased the resistance of rats to hepatotoxic substance and significantly reduced the manifestations of acute toxic hepatitis. The obtained results make it possible to consider medgerm as a highly active hepatoprotective biologically active substance, which simultaneously has antitoxic effects.

Key words: medgerm, medium-molecular peptides, hepatitis, endogenous intoxication syndrome.



Вступ

Ендогенна інтоксикація є типовим системним патологічним процесом, схильним до прогресування. Вона, як правило, супроводжує основне захворювання і може виникати внаслідок поєднання багатьох чинників. До деяких з них належать: зміщення обміну речовин в сторону катаболізму і накопичення в організмі великої кількості вторинних метаболітів; посилення утворення продуктів тканинного розпаду з подальшою їх резорбцією; зменшення функціональної активності систем природної детоксикації; утруднене виведення і затримка тканинних екскретів, порушення процесів елімінації з організму кінцевих продуктів метаболізму та ін. [1; 2].

Рівень ендогенної інтоксикації є одним з важливих критеріїв тяжкості стану хворих. Вважаю, що значну роль у виникненні місцевих патологічних ефектів ендогенної інтоксикації відіграють білкові токсини — середньомолекулярні пептиди (СМП). До них зараховують ендогенні компоненти, молекулярна маса яких становить 500–2000 дальтон (Д), що утворюються, як правило, у процесі протеолізу в ушкоджених тканинах, а також у самій плазмі при виході в кров протеолітичних ферментів.

Хімічний склад СМП дуже неоднорідний і об'єднує гетерогенну групу речовин. Важливу роль у розвитку ендотоксемії відіграє й активація процесів вільнорадикального окиснення, що також призводить до накопичення токсичних речовин — ендотоксинів. Підвищення в сироватці крові вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, а також збільшення активності ферментів детоксикації активних форм кисню є неспецифічними ознаками ендотоксикозу. Показано, що продукти метаболізму ліпідів (альдегіди, діальдегіди, епоксиди) шкідливо впливають

на різні структури клітини, а саме білки, нуклеїнові кислоти та інші субстрати. Перекисне ушкодження білкових речовин призводить до їх деградації та утворення токсичних фрагментів, у тому числі СМП.

Істотна особливість СМП полягає в їх чітко вираженій високій біологічній активності. Накопичення СМП є не тільки маркером ендоінтоксикації, у подальшому вони посилюють перебіг патологічного процесу, набувають значення вторинних токсинів, впливають на життєдіяльність усіх систем і органів. Багато СМП пригнічують процеси біосинтезу білка, мають нейротоксичну активність, здатні пригнічувати активність деяких ферментів, роз'єднують процеси окиснення і фосфорилування, порушують механізми регуляції синтезу аденілових нуклеотидів, змінюють транспорт іонів через мембрани, еритропоез, фагоцитоз, мікроциркуляцію, лімфодинаміку, викликають стан вторинної імунодепресії. Також СМП здатні з'єднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм і функції.

Визначення цих речовин має суттєве значення при запаленнях і токсикозах різного походження. Таким чином, сьогодні інтоксикацію організму розглядають як один з найбільш важливих критеріїв, що визначають тяжкість стану людини і тварин.

Як приклад наведемо патологію печінки. Відомо, що як при гострих, так і хронічних гепатитах різної етіології відбуваються значні патологічні зрушення в системі антиоксидантного захисту організму [3]. Це потребує особливих підходів до їх патогенетичної терапії. Нині в гепатології інтенсивно розробляються ефективні лікарські засоби — гепатопротектори, провідними властивостями яких, безумовно, є попередження або усунення однієї з провідних ланок механізму

ураження печінки — дестабілізації морфофункціонального стану мембран гепатоцитів.

Незважаючи на досить великий арсенал гепатопротекторів, розробка нових препаратів залишається актуальною проблемою гепатофармакології [4]. Виходячи з викладеного, дослідження фармакологічних властивостей германій-органічних сполук набуває особливої актуальності [5]. Проведені в нашій лабораторії доклінічні та клінічні випробування комплексних германійвмісних сполук виявили їх високу гепато-, нейро-, кардиопротекторну й антигіпоксичну дію [6; 7]. Особливий інтерес у цьому ряду становлять комплексні сполуки германію з різними біолігандами, серед яких особливу увагу привертає оксіетилідендифосфонова кислота. Вона має низьку токсичність, високу біологічну активність, її похідні досить широко застосовують у клінічній практиці як регулятори мінерального обміну, протипухлинні засоби, антидоти при отруєнні токсичними і радіоактивними елементами тощо. З цієї причини цілеспрямованим синтезом був створений новий клас біологічно активних речовин — оксіетилідендифосфонатогерманати. Як одну з перспективних речовин такого ряду розглянемо комплексну сполуку германію та оксіетилідендифосфонової кислоти з есенціальним мікроелементом міддю — купрум-оксіетилідендифосфонатогерманат (лабораторний шифр — медгерм).

Інтерес до міді зумовлений тим, що вона відіграє значну роль у підтримці морфофункціональної стабільності мієлінових оболонки нервів, кровеносних судин, легеневої альвеол тощо. Крім того, мідь впливає на вуглеводний обмін, процеси кровотворення, сприяє засвоєнню заліза, входить до складу багатьох важливих ферментів, таких як Cu/Zn-супероксиддисмутаза (Cu/Zn-



СОД), цитохромоксидази, тирозинази, аскорбінази та ін., має протизапальні й імунотонічні властивості [8]. У метаболізмі міді велику роль відіграє печінка, де синтезується білок, що містить мідь, — церулоплазмін, який має різноманітні біологічні властивості [9].

Мета дослідження — вивчити антитоксичну активність германійорганічної біологічно активної речовини (медгерм) при експериментальному гепатиті.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на щурах-самцях масою тіла 180–220 г, отриманих з віварію Одеського національного медичного університету. Тварин утримували в звичайних умовах на стандартному харчовому і водному раціоні. Досліди проводилися відповідно до вимог good laboratory practice (GLP), методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [10], загальних принципів Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, прийнятих І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Гострий токсичний гепатит у щурів викликали внутрішньоочеревинним (в/о) введенням D-галактозаміну з розрахунку 400 мг/кг у вигляді 20 % водного розчину (напівлетальна доза) [10].

Експериментальні тварини були розподілені на чотири групи: перша група (n=10) — інтактні тварини, яким в/о вводили протягом усього часу спостереження 0,9 % розчин натрію хлориду (контрольна група); друга група (n=40) — тварини, які отримували тільки D-галактозамін; третя група (n=40) — щури, яким в/о вводили медгерм дозою 0,4 мг/кг протягом 7 діб до введення і 7 діб після введення D-галак-

тозаміну. Четверта група (n=40) — це щури, яким у такому ж режимі в/о вводили препарат порівняння Есенціале® Н («Авентіс Фарма Дойчланд ГмБХ», «Гей. Наттерман енд Сайі ГмБХ», Німеччина) дозою 5 мг/кг.

Дозу медгерму і схему його введення було визначено на початковому етапі. У результаті встановлено, що найбільш ефективним виявилось профілактично-лікувальне (за 7 діб до і протягом 7 діб після застосування гепатотоксиканту) застосування медгерму дозою 1/160 ЛД₅₀ (0,4 мг/кг), оскільки при цьому виживаність тварин сягала 100 %.

Дослідження СМП проводили на першу, третю і сьому добу після введення гепатотоксинів у сироватці крові та супернатанті гомогенату тканини печінки. Середньомолекулярні пептиди визначали за методом Н. І. Габріелян [11]. Суть методу полягає в тому, що під дією трихлороцтової кислоти відбувається осадження великомолекулярних білків, які випадають в осад, а надосадова рідина містить речовини низької та середньої молекулярних мас, які реєструються при довжині хвилі 254 (Д254) і 280 (Д280) нм.

Показник Д254 розглядається як інтегральний критерій вмісту УФ-поглинаючих речовин низької та середньої молекулярної маси від 500 до 5000 Д, до яких, крім пептидів, належать близько 200 сполук нормального й аномального метаболізму. Крім того, Д254 — це СМП, зумовлені накопиченням проміжних продуктів інтенсивного протеолізу — токсична фракція, а Д280 — це СМП, зумовлені накопиченням біологічно активних речовин — катаболічна фракція ендотоксинів [12]. Результати вимірювань виражалися в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од.). При визначенні СМП у гомогенаті тканини печінки враховували масу тканини печін-

ки та ступінь розведення, а вміст виражали в ум. од./г_{тк}. Вимірювання проводили на спектрофотометрі СФ-26. Статистичну обробку отриманих даних проводили, використовуючи програму Microsoft Excel, методом обчислення середнього арифметичного і рівня його статистичної значущості за критерієм достовірності Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

На першу добу гострого гепатиту у тварин усіх дослідних груп встановлено значне підвищення вмісту СМП Д254- і Д280-фракцій як у сироватці крові, так і в гомогенаті тканини печінки (табл. 1, 2).

Найбільше підвищення вмісту СМП Д254-фракції на першу добу гострого галактозамінового гепатиту виявлено у щурів, які не отримували лікування. Вміст пептидів цієї Д254-фракції у сироватці крові нелікованих щурів був в 4,8 рази вищим, ніж у контрольній групі, а в гомогенаті тканини печінки — у 5,4 рази. У цей проміжок часу вміст СМП Д280-фракції також підвищувався — у сироватці крові та гомогенаті печінки більш ніж у 5 та 4 рази відповідно. Ці дані достовірно відрізнялися як від контролю, так і від аналогічних показників у тварин, що одержували медгерм і есенціале (p<0,05) (рис. 1, 2; див. табл. 1, 2).

У тварин, які не одержували лікування, як у сироватці крові, так і у гомогенаті печінки вміст СМП Д254-фракції був значно більшим, ніж у щурів, що отримували медгерм (у 2,4 і в 1,7 рази відповідно). Вміст СМП Д280-фракції у цій же групі тварин збільшувався в сироватці крові утричі, а в гомогенаті — на 70,0 %. Вміст СМП у щурів, які не одержували лікування, достовірно (p<0,05) відрізнявся від аналогічних показників у тварин, які одержували медгерм (див. табл. 1, 2).



Таблиця 1

Показники ендогенної інтоксикації в сироватці крові при гострому токсичному гепатиті на тлі різних схем лікування, ум. од., М±m

Група тварин	Доба спостереження		
	перша	третя	сьома
Д254-фракція			
Контрольна група	0,260±0,013	0,260±0,013	0,260±0,013
Друга група (гепатит)	1,243±0,062 p ₁ <0,05	0,756±0,038 p ₁ <0,05	0,421±0,021 p ₁ <0,05
Третя група (гепатит + медгерм)	0,512±0,026 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,369±0,018 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,248±0,017 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Четверта група (гепатит + есенціале)	0,627±0,029 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,498±0,023 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,463±0,022 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Д280-фракція			
Контрольна група	0,300±0,015	0,300±0,015	0,300±0,015
Друга група (гепатит)	1,876±0,103 p ₁ <0,05	1,443±0,079 p ₁ <0,05	0,894±0,049 p ₁ <0,05
Третя група (гепатит + медгерм)	0,464±0,016 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,311±0,011 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,231±0,008 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Четверта група (гепатит + есенціале)	0,570±0,029 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,451±0,023 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,335±0,017 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітка. У табл. 1, 2 достовірність відмінностей порівняно: p₁ — з контрольною групою; p₂ — з групою тварин, які не лікувалися; p₃ — з групою тварин, які одержували медгерм.

Таблиця 2

Показники ендогенної інтоксикації у тканині печінки при гострому токсичному гепатиті на тлі різних схем лікування, ум. од./Г_{тк}, М±m

Група тварин	Доба спостереження		
	перша	третя	сьома
Д254-фракція			
Контрольна група	0,432±0,021	0,432±0,021	0,432±0,021
Друга група (гепатит)	2,343±0,117 p ₁ <0,05	2,118±0,106 p ₁ <0,05	1,753±0,088 p ₁ <0,05
Третя група (гепатит + медгерм)	1,378±0,069 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,246±0,062 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,443±0,022 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Четверта група (гепатит + есенціале)	1,913±0,090 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	1,315±0,062 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,582±0,027 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Д280-фракція			
Контрольна група	0,300±0,015	0,300±0,015	0,300±0,015
Друга група (гепатит)	1,544±0,085 p ₁ <0,05	1,050±0,058 p ₁ <0,05	1,518±0,083 p ₁ <0,05
Третя група (гепатит + медгерм)	0,909±0,032 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,618±0,022 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,305±0,011 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Четверта група (гепатит + есенціале)	1,516±0,076 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	0,956±0,048 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	0,762±0,038 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Відповідно до контролю у тварин, які отримували медгерм, як у сироватці крові, так і у гомогенаті печінки вміст СМП Д254-фракції також підвищувався, однак значно меншою мірою, ніж у нелікованих тварин (в 1,9 і 3,9 разу відповідно). На тлі застосування медгерму вміст СМП Д280-фракції, порівняно з контролем, також був більшим у сироватці крові та в гомогенаті печінки (на 62,7 % і удвічі відповідно), але ці зміни були менш виражені, ніж у щурів другої групи. Вміст СМП достовірно (p<0,05) відрізнявся від показників у щурів контрольної групи, у тварин, які не одержували лікування, і у щурів, що одержували есенціале (див. табл. 1, 2).

У тварин, що одержували есенціале, порівняно з контролем, на першу добу гострого гепатиту виявлено значне зростання вмісту СМП Д254-фракції (у сироватці крові в 2,4 і у гомогенаті в 4,32 разу). Вміст СМП Д280-фракції у тварин, що одержували есенціале, щодо контролю був більшим і в сироватці крові, і в гомогенаті печінки (на 100,0 % і у 4 рази). Такі зміни були значно меншими, ніж у нелікованих тварин, однак значно більшими, ніж у тварин, які одержували медгерм (див. табл. 1, 2 і рис. 1, 2).

Дані, наведені у табл. 1 та 2 і на рис. 1 та 2, характеризують динаміку показників, що вивчались протягом семи діб. У тварин усіх дослідних груп зміни вмісту СМП різних фракцій у сироватці крові та гомогенаті печінки були позитивними.

Вміст СМП Д254-фракції у сироватці крові щурів, які не одержували лікування, хоча і зменшувався, однак до сьомої доби включно був достовірно підвищеним, порівняно з контролем на 61,9 %. Схожа картина спостерігалася і у щурів, які одержували есенціале (вміст був підвищений на 78,2 %). Водночас вміст СМП Д254-фракції



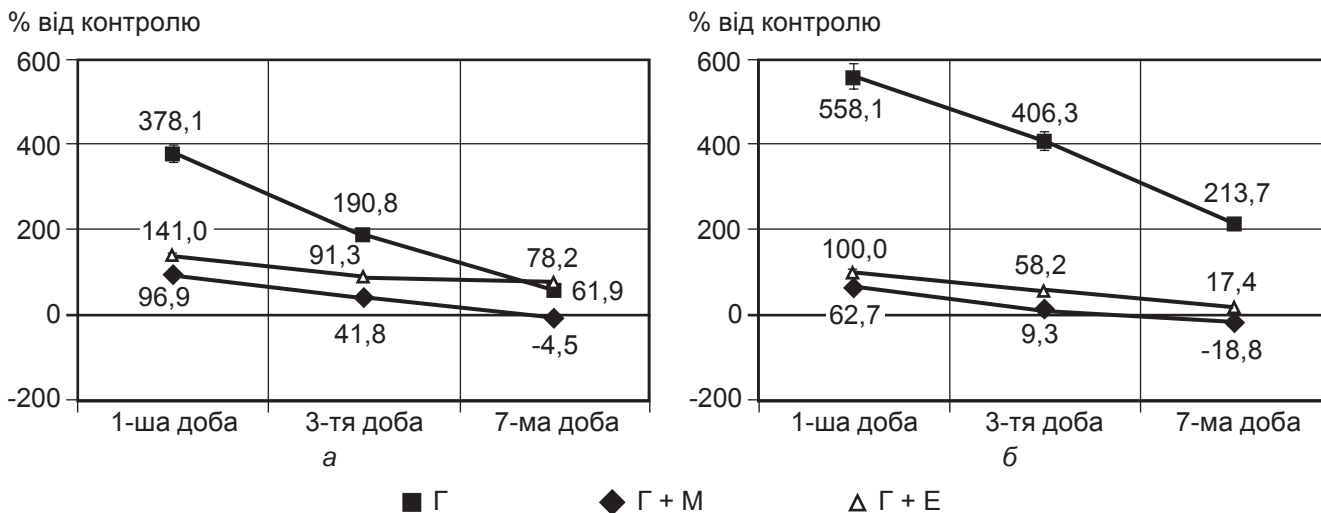


Рис. 1. Спрямованість зміни вмісту середньомолекулярних пептидів у сироватці крові при гострому токсичному гепатиті на тлі різних схем лікування. На рис. 1, 2: а — середньомолекулярні пептиди Д254-фракції; б — середньомолекулярні пептиди Д280-фракції; Г — нелікований гепатит; Г + М – гепатит на тлі медгерму; Г + Е — гепатит на тлі есенціале

у сироватці крові щурів, які одержували медгерм, на сьому добу не мав достовірних відмінностей від контролю. На сьому добу спостереження, порівняно зі щурами, які одержували медгерм, у нелікованих тварин і у тварин, які одержували есенціале, вміст СМП Д254-фракції у сироватці крові залишався достовірно вищим (у 1,7 і у 1,9 разу відповідно) порівняно з контролем.

Вміст СМП Д280-фракції у сироватці крові щурів, що не одержували лікування, до сьомої доби включно був досто-

вірно вищим, порівняно з контролем у 2,1 разу. Схожа картина спостерігалася і у щурів, яким вводили есенціале (вміст залишався підвищеним на 17,4 % при $p < 0,05$). Водночас вміст СМП Д280-фракції у сироватці крові щурів, які одержували медгерм, уже на третю добу спостереження не відрізнявся від контролю. Проте на сьому добу спостереження у нелікованих тварин вміст СМП Д280-фракції у сироватці крові залишався у 3,9 разу вищим, а у тварин, що одержували есенціале, у 1,5 рази

вищим порівняно з тваринами, що одержували медгерм (див. табл. 1).

Вміст СМП Д254-фракції у гомогенаті печінки нелікованих щурів і тварин, що одержували есенціале, до сьомої доби включно був достовірно вищим, ніж у контролі (утричі і на 34,6 %). Тим же часом вміст пептидів цієї фракції у гомогенаті печінки щурів, які одержували медгерм, на сьому добу не мав достовірних відмінностей від контролю. У гомогенаті печінки нелікованих щурів і таких, що одержували есен-

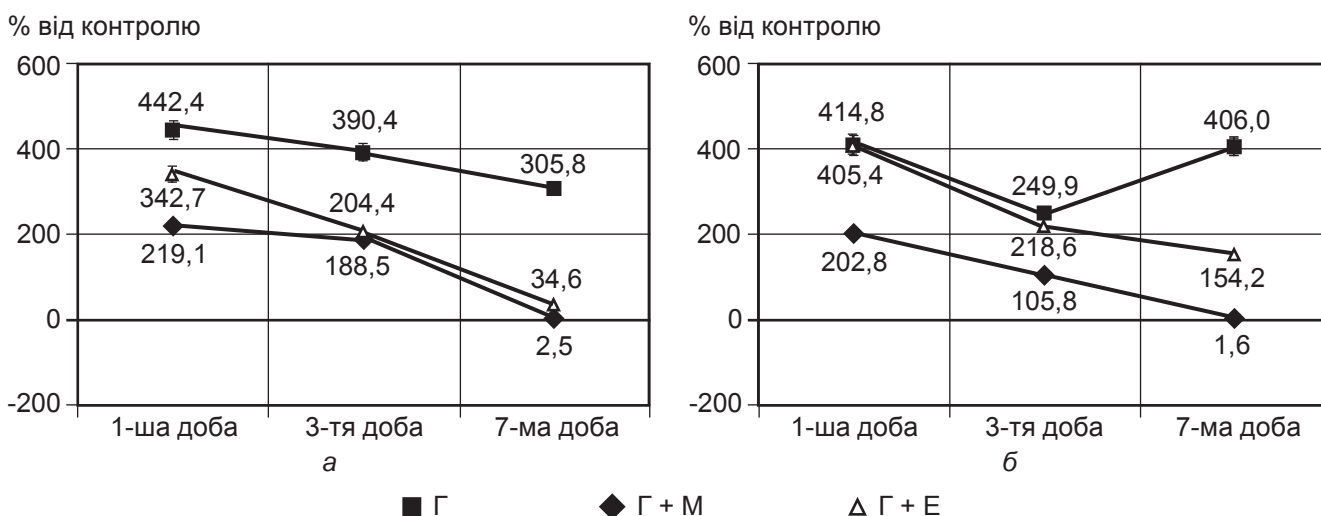


Рис. 2. Спрямованість зміни вмісту середньомолекулярних пептидів у гомогенаті тканини печінки при гострому токсичному гепатиті на тлі різних схем лікування



цјале, вміст СМП Д254-фракції був вищим у 3,9 і 1,3 разу відповідно (див. табл. 2, рис. 2, а).

Динаміка вмісту СМП Д280-фракції у гомогенаті печінки щурів з нелікованим токсичним гепатитом була неоднозначною. Якщо на третю добу спостерігалось значне зменшення їх вмісту майже в 1,5 рази, то на сьому добу їх вміст знову зростав і був достовірно вищим, порівняно з контролем у 4 рази ($p < 0,05$). У щурів, які отримували есенціале, вміст СМП Д280-фракції в гомогенаті печінки, порівняно з контролем, був підвищеним у 1,5 рази, проте у щурів, яким вводили медгерм, вміст СМП Д280-фракції на сьому добу спостереження не відрізнявся від контролю (див. табл. 2, рис. 2, б). У цей проміжок часу, порівняно зі щурами, що одержували медгерм, у нелікованих тварин і таких, що одержували есенціале, вміст СМП Д280-фракції був вищим у 4,9 і 2,5 рази відповідно (див. табл. 2).

Результати даного дослідження дозволяють стверджувати, що при гострому токсичному галактозаміновому гепатиті розвивається виражений синдром ендогенної інтоксикації. Це підтверджується тим, що у всіх тварин, які отримували гепатотоксин, уже на першу добу спостереження значно зростав вміст СМП різних фракцій як у сироватці крові, так і у гомогенаті тканини печінки. Формування системного ендотоксикозу певною мірою підтверджується нашими попередніми дослідженнями, у яких показано, що і в сироватці крові, і в гомогенаті тканини печінки відбуваються значні патологічні зміни показників, які характеризують функціональний стан печінки. Так, встановлено, що при галактозаміновому гепатиті значно порушується активність як ферментів цитолізу (аланіламініотрансфераза й аспартатамініотрансфераза), так і ферментів холестази (гамма-глутамілтрансфераза і

лужна фосфатаза) [13]. Крім того, у розвитку синдрому ендогенної інтоксикації виникають значні порушення неферментативної та ферментативної ланок антиоксидантного захисту організму [14]. Зміни функціонального стану антиоксидантної системи захисту однозначно призводять до появи, а потім і накопичення СМП. Все це, у свою чергу, обтяжує перебіг гепатиту.

Застосування на тлі гострого гепатиту медгерму дозою 0,4 мг/кг з лікувально-профілактичною метою приводило до суттєвої нормалізації вмісту середньомолекулярної фракції пептидів, а отже, до послаблення синдрому ендогенної інтоксикації не тільки порівняно з нелікованими щурами, а й з тваринами, яким вводили есенціале. Таким чином, вміст СМП у сироватці крові та гомогенаті тканини печінки щурів при гепатиті є критерієм оцінки його перебігу й ефективності фармакотерапії. Подальше спостереження за тваринами дозволило встановити, що на сьому добу гепатиту тільки у щурів, які отримували медгерм, вміст СМП різних фракцій як у сироватці крові, так і в гомогенаті тканини печінки повертався до показників контролю. У нелікованих тварин і тварин, яким вводили есенціале, спостерігалось деяке зниження вмісту пептидів, проте показники були далекими від контролю.

Таким чином, було доведено, що медгерм надає значної гепатозахисної дії. Застосування медгерму на тлі гострого токсичного гепатиту значно збільшувало резистентність щурів до гепатотоксину і суттєво зменшувало прояви гострого токсичного гепатиту.

Висновки

Отримані результати дозволяють розглядати медгерм як високоактивну гепатопротективну біологічно активну речо-

вину, яка водночас викликає антитоксичні ефекти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бількевич Н. А. Деякі маркери ендогенної інтоксикації при негоспітальній пневмонії: значення для клінічного застосування / Н. А. Бількевич // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1. – С. 57–62.
2. Виткина Т. И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите / Т. И. Виткина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – № 56. – С. 70–72.
3. Павелкина В. Ф. Сравнительная эффективность гепатотропной активности ремаксоло и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах / В. Ф. Павелкина, Н. П. Амплеева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 12. – С. 17–21.
4. Гепатопротекторні властивості нової комплексної сполуки германію з купрумом (медгерму) при експериментальному токсичному гепатиті / О. Л. Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован, А. І. Даниленко // Досягнення біології та медицини. – 2011. – № 2. – С. 64–69.
5. Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевич, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович [и др.]. – Рига: Зинатне, 1990. – 191 с.
6. Годован В. В. Вплив нових БАР – похідних дифосфонату германію – на серцевий ритм та артеріальний тиск *in vivo* / В. В. Годован // Буковинський медичний вісник. – 2005. – № 4. – С. 89–92.
7. Годован В. В. Дифосфонат германия с никотиновой кислотой в коррекции галактозаминовых поврежденных мембран / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // IV читання ім. В. В. Подви́соцького : наук. конф. Одеса, 26–27 трав. 2005 р. – Одеса, 2005. – С. 31–32.
8. Клинико-экспериментальное применение супероксиддисмутазы в медицине / А. В. Стефанов, Л. В. Деримедведь, И. В. Чурилова [и др.] – Х. : Изд-во НФау ; Золотые страницы, 2004. – 288 с.
9. 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.
10. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2002. – 567 с.
11. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред.



Л. А. Даниловой. – СПб. : Питер. – 2003. – С. 183–186.

12. Налетов А. В. Биохимические маркеры синдрома эндогенной интоксикации при эрозивно-язвенных заболеваниях двенадцатиперстной кишки у детей / А. В. Налетов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 41–44.

13. Тимчишин О. Л. Вплив медгерму на функціональний стан печінки при гострому токсичному гепатиті / О. Л. Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован // Інтегративна антропологія. – 2011. – № 2. – С. 66–73.

14. Тимчишин О. Л. Гепатопротективна активність нового германійорганічного біологічно активного речовини (медгерм) при експериментальному гепатиті / О. Л. Тимчишин // Казанський медичинський журнал. – 2013. – № 5. – С. 628–632.

REFERENCES

1. Bil'kevich N. A. Some markers of endogenous intoxication in community acquired pneumonia: importance for clinical use. *Tuberkul'oz, legenevi khvoroby, VII-infektsiya* 2013; 1: 57-62.

2. Vitkina T. I. Average molecules in assessing the level of endogenous intoxication in chronic non-obstructive bronchitis. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* 2014;56: 70-72.

3. Pavelkina V.F., Ampleeva N.P. Comparative efficacy of hepatotropic activity of remaxol and Essential H in chronic viral hepatitis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2014; 77(12): 17-21.

4. Timchishin O.L., Kresyun V.J., Godovan V.V., Danilenko A.I. Hepatoprotecting authorities of the new complex agent of Germanium with kuprum (medgerm) with experimental toxic hepatitis. *Dosyagnennya biologii ta medytyny* 2011; 2: 64-69.

5. Lukevits E.Ya., Gar T.K., Ignatovich L.M. *Biologicheskaya aktivnost' soedineniy germaniya* [The biological activity of compounds of germanium] Riga, Zinatne., 1990. 191 p

6. Godovan V. V. The impact of the new BAR — derivatives of germanium diphosphonate — on heart rate and blood pressure *in vivo*. *Bukovyns'kyi medichnyi visnyk* 2005; 4: 89-92.

7. Godovan V.V., Kresyun N.V. Diphosphonate germanium with nicotinic acid in the correction of galactosamine membrane damage. *IV chitannya im. V. V. Podvisots'kogo: nauk. konf. Odesa*: 2005, p 31-32.

8. Stefanov A.V., Derimedved' L.V., Churilova I.V. et al. *Kliniko-eksperimental'noe primeneniye superoksiddismutazy v meditsine* [Clinical and experimental application of superoxide dismutase in medicine] Zoloty stranitsy, 2004. 288 p.

9. Vashchenko V. I., Vashchenko T.N. Ceruloplasmin — from the metabolite to the drug. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2006; 6(3): 1254-1269.

10. Stefanov A.V. *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv* [Preclinical studies of medicinal products] Kiev, Avicena, 2002. 567 p.

11. Danilova L.A. *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya* [Handbook on laboratory methods research]. SPb, Piter., 2003, p. 183-186.

12. Naletov A.V. Biochemical markers of the syndrome of endogenous intoxication in erosive and ulcerative diseases of the duodenum in children *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2015; 3: 41-44.

13. Timchishin O.L. Kresyun V.Y., Godovan V. V. Impact of medgerm on the functional state of the liver in acute toxic hepatitis. *Integrativna antropologiya* 2011; 2: 66-73.

14. Tymchishin O.L. Hepatoprotective activity of a new germanium-organic biologically active substance (medgerm) in experimental hepatitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; 5: 628-632.

Надійшла 19.04.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Й. Кресюн

УДК 616.092.9

В. В. Бабієнко, І. В. Сахарова, В. Ю. Левковська

ВПЛИВ АМІНОМЕТИЛІЗОНОНІЛФЕНОЛУ ТА ЙОГО ОКСІЕТИЛЬОВАНОГО ПОХІДНОГО НА АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДНЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.092.9

В. В. Бабиенко, И. В. Сахарова, В. Ю. Левковская

ВЛИЯНИЕ АМИНОМЕТИЛИЗОНОНИЛФЕНОЛА И ЕГО ОКСИЭТИЛИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО НА АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Оценивали влияние аминотетрагидроксибензола (АМИНФ) и его оксиэтилированных производных с числом оксиэтильных групп 4 в дозах 1/10 и 1/100 LD₅₀ на содержание аскорбиновой кислоты, гемоглобина и активность каталазы в сравнении с уровнем малонового диальдегида. Доказано, что исследуемые химические вещества в дозе 1/10 LD₅₀ вызывают снижение в печени крыс содержания аскорбиновой кислоты, начиная с 20-х суток приема. В дозе 1/100 LD₅₀ вещества способствовали повышению содержания аскорбиновой кислоты в течение 30 сут. приема. Обнаружено, что АМИНФ и его оксиэтилированные производные способствуют посте-

