

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

ХУАРІ САМЕР ЗУХЄЙРОВИЧ

УДК 615.017:616.079; 615. 2/.3.001.37

ПОШУК ТА ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ РОСЛИННИХ  
ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ  
(експериментальне дослідження)

14.03.05 – фармакологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі біології Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор  
**НАБОКА Ольга Іванівна,**  
Національний фармацевтичний університет  
МОЗ України (м. Харків),  
професор кафедри біології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, член-кореспондент  
НАН і НАМН України, професор  
**ЧЕКМАН Іван Сергійович,**  
Приватний вищий навчальний заклад  
«Київський медичний університет УАНМ»  
МОН України (м. Київ),  
професор кафедри фармакології, патофізіології,  
клінічної фармакології і клінічної фармації, технології ліків

доктор фармацевтичних наук, старший науковий  
співробітник  
**ГОРДІЄНКО Анатолій Дмитрович,**  
Харківська державна зооветеринарна академія  
МОН України (м. Харків),  
професор кафедри фармакології і токсикології

Захист відбудеться «22» грудня 2016 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «21» листопада 2016 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
д.фарм.н., професор

Т. С. Сахарова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Останніми роками проблема лікарських уражень печінки (ЛУП) набуває все більшої актуальності, адже їх здатні викликати близько 1000 препаратів, більше 200 з яких є потенційно гепатотоксичними (И.Е. Байкова, 2013). За світовою статистикою 50% випадків гострого пошкодження печінки спричинені саме лікарськими засобами (ЛЗ). Серед них фігурують аналгетики/НПЗЗ (парацетамол, диклофенак натрію, індометацин, німесулід), антибактеріальні (тетрациклін, ко-тримоксазол), антигіпертензивні (еналаприл, метилдофа) та багато інших (К.А. Посохова та співавт., 2009).

Натепер в Україні у медичній та педіатричній практиці з антимікробних ЛЗ застосовується вітчизняний препарат ко-тримоксазол під торговою назвою «Бі-тол» виробництва ТОВ «ДКП» Житомирської «Фармацевтичної фабрики», який призначають дорослим і дітям від 6 місяців суворо за показаннями, що обумовлено наявністю побічних реакцій, зокрема з боку печінки й нирок. Беручи до уваги те, що ЛУП залишаються однією з найважливіших проблем медицини та педіатрії, удосконалення існуючих ЛЗ перш за все направлене на підвищення їх специфічності і нешкідливості шляхом попередження прояву побічних ефектів, пов'язаних із механізмом їх фармакологічної дії, за допомогою створення комбінацій з потенційними рослинними гепатопротекторами. Широкий спектр дії, доступність у ціновому відношенні та значуща нешкідливість свідчать про доцільність та перспективність введення рослинних гепатопротекторів до складу дитячих лікарських форм препаратів, що можуть викликати ЛУП (С.М. Дроговоз та співавт., 2010; А.В. Глущенко та співавт., 2012).

У світлі вищевикладеного перспективними об'єктами для вивчення є лікарські рослини – ласкавець золотистий (*Bupleurum aureum*), курай пагорбковий (*Salsola collina L.*), рутка Шлейхера (*Fumaria Schleicheri*), артишок посівний (*Cynara scolymus L.*), які містять фенольні сполуки, флавоноїди, сайкосапоніни, дубильні речовини, фітостерини, амінокислоти, мікро- і макроелементи, та здавна застосовуються у народній медицині для лікування захворювань печінки, виявляють жовчогінну, протизапальну, детоксикуючу, ранозагоювальну дію (І.С. Чекман, 2006; А.Д. Гордієнко, 2011). Це стало підґрунтям для створення та вивчення 16 оригінальних сухих екстрактів з цих рослин, отриманих за допомогою різних технологій екстрагування (водним, 30 %, 50 % та 70 % спиртовими витягами) з метою пошуку ефективного та нешкідливого гепатопротектора. Усе вищезазначене теоретично обґрунтовує актуальність пошуку нових потенційних гепатопротекторів серед рослинних екстрактів з ласкавця золотистого, кураю пагорбкового, рутки Шлейхера і артишоку посівного та експериментальне обґрунтування доцільності їх комбінованого застосування з антимікробним препаратом ко-тримоксазол для підвищення його безпеки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана за планом, затвердженим МОЗ України, науково-дослідних програм Національного фармацевтичного університету «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ держреєстрації 0103U000478) «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956), в яких автор є співвиконавцем.

**Мета і задачі дослідження.** *Мета роботи* – експериментальне обґрунтування доцільності пошуку нових оригінальних рослинних гепатопротекторів та їх комбінованого застосування з антимікробним препаратом ко-тримоксазол для підвищення його безпеки.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *задачі*:

1. Провести фармакологічний скринінг на виявлення антиоксидантної дії сухих екстрактів з ласкавця золотистого, кураю пагорбкового, рутки Шлейхера і артишоку посівного, отриманих з використанням різних екстрагентів в експериментах *in vitro* та *in vivo*, та визначити найбільш активні екстракти.

2. Визначити показники гострої токсичності найбільш активних екстрактів при одноразовому внутрішньошлунковому введенні лабораторним тваринам-савцям. Встановити можливий токсичний вплив на загальну продуктивність дрозофіли при культивуванні в середовищі, що містить перспективні екстракти та оцінити їх мутагенні властивості в тест-системі *Drosophila melanogaster* Meig.

3. Дослідити мембранопротекторні, протизапальні властивості, вплив на жовчоутворювальну функцію печінки та визначити гепатопротекторну дію найбільш активних екстрактів.

4. Провести дослідження впливу тривалої монотерапії ко-тримоксазолом та його комбінацій з перспективними екстрактами на функціональний стан печінки статевонезрілих щурів за біохімічними показниками.

5. Провести морфологічне дослідження тривалого впливу ко-тримоксазолу та його комбінацій з перспективними екстрактами на функціональний стан печінки, нирок, підшлункової залози, тимусу й селезінки статевонезрілих щурів.

6. Визначити антимікробну дію найбільш активних екстрактів та встановити їх вплив на антимікробну дію ко-тримоксазолу при сумісному застосуванні.

*Об'єкт дослідження:* лікарські ураження печінки.

*Предмет дослідження:* антиоксидантна, гепатопротекторна, мембраностабілізувальна, протизапальна, детоксуюча, нефро-, панкреопротекторна та імуномодуюча дія, вплив на жовчоутворювальну функцію печінки рослинних екстрактів для корекції лікарських уражень печінки.

**Методи дослідження.** При виконанні роботи були використані фармакологічні, біохімічні, токсикологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано новий науковий підхід до профілактики та лікування уражень печінки, викликаних антибактеріальними ЛЗ, зокрема ко-тримоксазолом у медичній та педіатричній практиці шляхом їх застосування у комбінації з рослинними гепатопротекторами.

Розширено наукові дані про антиоксидантні властивості оригінальних сухих екстрактів ласкавця золотистого, кураю пагорбкового, рутки Шлейхера і артишоку посівного, отриманих водним і спиртовим екстрагуванням, в системах *in vitro* та *in vivo*. В дослідях *in vitro* встановлено, що рослинні екстракти, отримані водним екстрагуванням, здатні блокувати як спонтанний, так і аскорбатіндукований процес ПОЛ. Найбільш виражена антиокиснювальна активність встановлена у ЕЛЗВ і ЕКПВ, яка переважала таку у  $\alpha$ -токоферола ( $P < 0,05$ ). Результати досліджень знайшли підтвердження у дослідях *in vivo* на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Доведено, що рослинні екстракти, отримані водним і спиртовим екстрагуванням, виявляють

виражену антиоксидантну дію. Більш виразний позитивний вплив на перебіг процесів ПОЛ виявляли ЕЛЗС 50% і ЕКПС 50%, під впливом яких зменшення вмісту ТБК-Р у тканині печінки щурів становила 54,8% ( $P < 0,05$ ) і 50% ( $P < 0,05$ ) відповідно проти 39% ( $P < 0,05$ ) і 37% ( $P < 0,05$ ) відповідно у силібора і кверцетина. Найбільш виразний інгібуючий вплив на розвиток цитолітичного синдрому, зменшуючи активність АЛТ, виявили ЕЛЗВ (на 55%,  $P < 0,05$ ), ЕЛЗС 50% (на 62%,  $P < 0,05$ ), ЕКПВ і ЕКПС 50% (на 55%,  $P < 0,05$ ) та перевищували референтні препарати за антицитолітичною активністю.

Розширено уявлення про нешкідливість екстрактів ласкавця золотистого і кураю пагорбкового, отриманих водним і спиртовим екстрагуванням. Доведено їх належність до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг). При використанні тест-системи *Drosophila melanogaster* Meig. в тесті обліку рецесивних, зчеплених зі статтю летальних мутацій за методом Меллер-5 встановлено, що ЕЛЗС 50 %, у напівлетальній дозі (250 мг/мл) і продукти його метаболізму не індукують рецесивні, зчеплені зі статтю летальні мутації.

Поглиблені знання про фармакологічні властивості екстрактів ласкавця золотистого і кураю пагорбкового та показана доцільність подальшого їх застосування у комбінації з антимікробним препаратом ко-тримоксазол. Підтверджено мембрано-протекторні, протизапальні та холеретичні властивості, які були найбільш виражені у ЕКПС 50% і ЕЛЗС 50%. На моделі тетрациклінового гепатиту підтверджена гепатопротекторна дія ЕЛЗС 50% у дозі 5 мг/кг та встановлені вірогідні переваги за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси перед кверцетином ( $P < 0,05$ ) і силібором ( $P < 0,05$ ).

Показано, що при тривалому введенні статевонезрілим щурам ко-тримоксазолу в дозі 0,7 мг/кг, еквівалент якої є терапевтичною максимальною добовою дозою для дитини, викликало достовірні зміни структурно-функціонального стану печінки відносно групи інтактного контролю, що призвело до розвитку цитолізу, холестазу, порушення балансу ПОЛ/АОС, інтоксикації організму щурят. Сумісне застосування ЕКПС 50% та ЕЛЗС 50% з ко-тримоксазолом зменшувало його органотоксичність, що відбилося достовірними позитивними змінами біохімічних маркерів ЛУП. Ці зміни свідчать, що рослині екстракти пригнічують процеси цитолізу в 2,0 рази ( $P < 0,05$ ), холестазу – в 1,6 рази ( $P < 0,05$ ), інтоксикації – в 1,4 рази ( $P < 0,05$ ), відновлюють баланс ПОЛ/АОС, інгібуючи процеси ПОЛ у 2 рази ( $P < 0,05$ ) та відновлюючи стан АОС у середньому в 1,3 рази ( $P < 0,05$ ). За виразністю гепатопротекторної дії перевагу мав ЕЛЗС 50%, який переважав кверцетин ( $P < 0,05$ ) та не поступався силібору. Органопротекторну дію ЕКПС 50% і ЕЛЗС 50% підтверджує зменшення жирової дистрофії, коагуляційного некрозу гепатоцитів та зниження кількості осередків некрозу у нирках, панкреатичних острівцях, ацинозній паренхімі підшлункової залози, тимусі й селезінці щурят, пошкоджених ко-тримоксазолом.

Доповнені наукові дані про фармакодинаміку найбільш перспективного ЕЛЗС 50% за результатами вивчення антимікробної дії та його впливу на аналогічну дію ко-тримоксазолу при їх сумісному застосуванні. Показано, що ЕЛЗС 50 % не виявляє антимікробних властивостей, але й не змінює антимікробної дії ко-тримоксазолу при їх комбінованому застосуванні.

**Практичне значення одержаних результатів.** За результатами дисертаційної роботи серед рослинних екстрактів ласкавця золотистого, кураю пагорбкового, рутки Шлейхера і артишоку посівного відібрано екстракт ласкавця золотистого,

екстрагований 50% спиртовим розчином, який виявив виражену гепатопротекторну дію та високий рівень нешкідливості та є перспективним для фармакокорекції ЛУП, спричинених ко-тримоксазолом при сумісному застосуванні, що стало підґрунтям для включення до плану розробок ТОВ «ДКП» Житомирської «Фармацевтичної фабрики» дитячої лікарської форми препарату «Сироп ко-тримоксазолу з рослинним екстрактом» (акт впровадження від 20.01.2016 р.).

Розроблено та запропоновано методичні підходи з дослідження антиокиснювальних та антиоксидантних властивостей екстрактів з надземної частини ласкавця золотистого, трави кураю пагорбкового, рутки Шлейхера і артишоку посівного *in vitro* та *in vivo* (Інформаційний лист МОЗ України №344-2014, 2014 р.) та дослідження фармакодинаміки водного та спиртового екстрактів ласкавця золотистого (Інформаційний лист МОЗ України №345-2014, 2014 р.).

Результати дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес кафедр: фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця; протокол № 13 від 05.01.2016 р.), фармакології Рязанського державного медичного університету (м. Рязань, РФ; протокол № 7 від 11.01.2016 р.) та ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету (м. Харків; протокол № 11 від 20.11.2015 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Разом з науковим керівником визначено мету та задачі дослідження, розроблені методичні підходи, згідно з якими відібрані моделі та методи для виконання експериментальної частини дисертаційної роботи. Автором особисто здійснені патентно-інформаційний пошук, аналіз даних літератури за темою дисертації, експериментальні дослідження, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, оформлення їх у вигляді таблиць, графіків і діаграм, сформульовані висновки дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведені результати власних експериментальних досліджень. Виконання морфологічних досліджень здійснювалось за допомоги ст.н.с. ЦНДЛ НФаУ, к.біол.н. Ю. Б. Лар'яновської, визначення впливу на жовчоутворювальну функцію печінки щурів виконано за допомоги ст.н.с. ЦНДЛ НФаУ, к.біол.н. О.Ю. Кошової, та визначення антимікробної дії рослинних екстрактів і встановлення їх впливу на антимікробну дію ко-тримоксазолу при сумісному застосуванні проведено за допомоги д.м.н., проф. Н. І. Філімонової, за що висловлено подяку.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2012 р.); Національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013 р.); Actual questions of development of new drugs (Kharkiv, 2013); Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтическая микробиология и клиническая лабораторная диагностика» (Харків, 2014 р.); Actual questions of development of new drugs (Kharkiv, 2014); VII науково-практичній Internet-конференції «Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2014 р.); Topical issues of new drugs development (Kharkiv, 2015); Topical issues of new drugs development (Kharkiv, 2016); X науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2016 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць: 7 статей, з них 4 статті – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 3 – у закордонних наукових журналах, 11 тез доповідей, 2 інформаційні листи.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та перелік використаних джерел, серед яких 172 із кириличною графікою, 123 – із латинською. Робота викладена на 174 сторінках друкованого тексту (без додатків), ілюстрована 51 рисунком та 24 таблицями.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи досліджень.** Об'єкти дослідження – 16 оригінальних сухих рослинних екстрактів, отриманих водним і спиртовим (30%, 50% і 70%) екстрагуванням з ласкавця золотистого (ЕЛЗВ, ЕЛЗС 30%, ЕЛЗС 50%, ЕЛЗС 70%), кураю пагорбкового (ЕКПВ, ЕКПС 30%, ЕКПС 50%, ЕКПС 70%), рутки Шлейхера (ЕРШВ, ЕРШС 30%, ЕРШС 50%, ЕРШС 70%) і артишоку посівного (ЕАПВ, ЕАПС 30%, ЕАПС 50%, ЕАПС 70%), які отримані на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ під керівництвом доц. А.В. Глущенко. Для відтворення лікарського ураження печінки застосовували антимікробний препарат ко-тримоксазол («Бі-тол» суспензія оральна сульфаметоксазолу/триметоприму, 200 мг/40 мг у 5 мл по 100 г, ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир). Ко-тримоксазол використовували у дозі 0,7 мг/кг, яка відповідає терапевтичній максимальній добовій дозі для дитини та розрахована з використанням константи видової чутливості (Ю.Б. Риболовлев, 1979).

Фармакологічні дослідження виконані на 1575 тваринах, з яких 789 – статевозрілі безпорідні білі щури масою 180-240 г., 796 – статевонезрілі безпорідні білі щури масою 60-100 г., 96 – безпорідні білі миші масою 15-24 г., вирощених у розпліднику ЦНДЛ НФаУ, що сертифікована ДЕЦ МОЗ України (посвідчення №21 від 30.04.2009 р.). Досліди проводились згідно з «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р. зі змінами, 1998 р.). Комісією з біоетики НФаУ порушень біоетичних норм поводження з тваринами при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 3 від 15.03.2016 р.).

Препаратами порівняння обрані вітамін Е («Токоферол» (Вітамін Е) капсули, 0,1 г; ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна) у дозі 50 мг/кг, кверцетин («Гранули кверцетину», 2,0; ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 5 мг/кг (Л.В. Галузінська, 2008) і 50 мг/кг (С.А. Дем'яненко, 2013), силімарин («Силібор», таблетки, 35 мг; ВАТ «ФК «Здоров'я», Україна) у дозі 25 мг/кг (С.М. Дроговоз та співавт., 2001), 50 мг/кг (Р.Ф. Єрьоменко, 2012) і 100 мг/кг (С.М. Марчишин та співавт., 2013), диклофенак натрію («Ортофен», таблетки, 25 мг, ПрАТ «Технолог», Україна) у дозі 8 мг/кг (М.А. Мохорот та співавт., 2001).

На першому етапі проведено скринінгове дослідження з встановлення гепатопротекторної дії за визначенням антиоксидантних властивостей водних екстрактів в умовах *in vitro* на моделях спонтанного та аскорбатіндукованого ПОЛ в гомогенаті печінки щурів за впливом на вміст ТБК-Р у середовищі (Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков, 1972). Дослідження антиоксидантної дії 16 оригінальних сухих екстрактів, отриманих водним і спиртовим екстрагуванням, в умовах *in vivo* проведені на моделі гострого тетрахлорметанового (ТХМ) гепатиту у статевонезрілих (віком 1 місяць)

щурів за впливом на активність маркерного ферменту цитолізу – аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові, маркерів інтенсивності ПОЛ – реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-Р) і стану АОС – вмісту відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки (С.М. Дроговоз та співавт., 2001).

Визначення показників гострої токсичності найбільш активних екстрактів (ЕКПВ; ЕКПС 30%; ЕКПС 50%; ЕЛЗВ і ЕЛЗС 50%), відібраних на етапі скринінгу, проводили при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим мишам і статевонезрілим щурам (О.В. Стефанов, 2001). Можливу токсичну дію ЕЛЗВ, ЕЛЗС 50% і ЕЛЗС 70% на тест-систему *Drosophila melanogaster* Meig вивчали у концентраціях  $10^{-3}$  мг/мл,  $10^{-2}$  мг/мл,  $10^{-1}$  мг/мл, 1 мг/мл, 10 мг/мл (U.V. Pandey, C.D. Nichols, 2011) за впливом на загальну продуктивність дрозофіл – кількість дорослих нащадків (імаго). Мутагенні властивості ЕЛЗС 50% вивчали в тест-системі *Drosophila melanogaster* Meig згідно з методичними рекомендаціями (О.В. Стефанов, 2001).

Дослідження мембранопротекторної дії ЕКП та ЕЛЗ проводили на моделях спонтанного гемолізу еритроцитів в умовах гострого ТХМ гепатиту та порушення осмотичного середовища еритроцитів у щурів (В.С. Камышников, 2009). Протизапальну дію екстрактів визначали на моделях гострого ексудативного запалення у щурів, викликаного карагеніном і зимозаном, та хронічного запалення шкіри щурів (М.А. Мохорт та співавт., 2001). Дослідження впливу водних і спиртових екстрактів кураю пагорбкового і ласкавця золотистого на жовчоутворювальну функцію печінки проводили на моделі ТХМ гепатиту у щурів та оцінювали за швидкістю секреції жовчі, вмістом жовчних кислот та холестеролу в жовчі (С.М. Дроговоз та співавт., 2001).

Експериментальний тетрацикліновий гепатит відтворювали згідно з методикою Н.П. Скакуна (1984). Функціональний стан печінки оцінювали за біохімічними показниками у сироватці крові щурів: активністю ферментів АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази (ЛФ), вмістом холестеролу, тригліцеридів (ТГ), глюкози за допомогою тест-наборів фірми «Філісіт» (Україна), середніх молекул (СМ) та сечовини (В.С. Камышников, 2013). У тканині печінки визначали вміст вторинних продуктів ПОЛ –ТБК-Р, ВГ та активність каталази (А.Л. Загайко та співавт., 2010). З метою оцінки балансу окисно-відновлювальних процесів розраховували коефіцієнт red/ox-балансу (Kred/ox) (В.Я. Коган, 1986).

У подальшому досліджували двотижневий вплив ко-тримоксазолу в дозі 0,7 мг/кг та його комбінацій з ЕЛЗС 50% і ЕКПС 50% у дозах 5 мг/кг і 10 мг/кг, з препаратами порівняння силібором у дозі 100 мг/кг та кверцетином у дозі 50 мг/кг на функціональний стан органів і систем статевонезрілих (віком 1 місяць) щурів. Вплив препаратів на функціональний стан печінки тварин досліджували за біохімічними показниками крові і гомогенату печінки, які зазначені вище, та при проведенні морфологічних досліджень. Також визначали вплив ЕЛЗС 50% і ЕКПС 50% при сумісному застосуванні з ко-тримоксазолом на гістоструктуру та функціональний стан нирок, підшлункової залози, тимусу й селезінки статевонезрілих щурів шляхом проведення морфологічних досліджень (О.В. Стефанов, 2001). Для визначення антимікробної активності екстрактів використано метод дифузії в агар (Ю.Л. Волянський, 2004).

Отримані експериментальні дані обробляли параметричними (Н'юмена-Кейлса) та непараметричним (Мана-Уїтні) методами варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 6.0», відмінності вважали статистично значу-



щими при  $P < 0,05$  (А.А. Халафян, 2007).

**Результати та їх обговорення.** Аналіз даних літератури щодо фармакологічних властивостей БАР, що входять до складу 16 сухих екстрактів з 4-х рослин (поліфенолів, поліненасичених жирних кислот, токоферолів, сайкосапонінів, дубильних речовин, фітостеринів, амінокислот, мікро- і макроелементів та ін.) (А.В. Глущенко та співавт., 2012) став підґрунтям для визначення складової гепатопротекторної дії – антиоксидантного ефекту. Антиоксидантні властивості ЕЛЗВ, ЕКПВ, ЕРШВ і ЕАПВ вивчали в умовах *in vitro* на моделях спонтанного та аскорбатіндукованого ПОЛ в гомогенаті печінки щурів у концентрації 0,5 мг/г печінки. Отримані дані свідчать про спроможність екстрактів інгібувати процеси ПОЛ вже в перші хвилини після початку інкубації, що пов'язано з наявністю поліфенолів, які входять до їх складу. Адже відомо, що саме поліфеноли здатні зв'язувати активні метаболіти кисню, які є індукторами ПОЛ на ранніх етапах (Л.В. Галузінська., 2008). При додаванні до середовища інкубації ЕЛЗВ, ЕКПВ, ЕРШВ і ЕАПВ вміст ТБК-Р через 5 хв з початку інкубації був вірогідно нижчим у порівнянні з контролем у 2,2; 1,7; 1,4; 1,3 рази відповідно для спонтанного ПОЛ та у 2,0; 1,8; 1,8; 1,6 рази відповідно для аскорбатіндукованого ПОЛ. Отже, доведено, що усі рослинні екстракти, що вивчалися, здатні блокувати як спонтанний, так і аскорбатіндукований процес ПОЛ, що свідчить про їх антиокиснювальну активність, яка найбільш виражена у екстрактів ласкавця золотистого і кураю пагорбкового.

Наступним етапом скринінгу було вивчення антиоксидантної дії всіх рослинних екстрактів у дозах 2; 5 та 10 мг/кг на моделі гострого ТХМ гепатиту у статевонезрілих щурів. Результати свідчать, що отруєння ТХМ у тварин контрольної групи (КП) супроводжувалося вірогідними змінами біохімічних показників ( $P < 0,05$ ) відносно інтактного контролю (ІК), що характеризують функціональний стан печінки, які узгоджуються з даними літератури про картину структурно-функціональних змін при даній патології (С.М. Дроговоз та співавт., 2001). Лікувально-профілактичне введення рослинних екстрактів знижувало летальність тварин та пригнічувало процеси ПОЛ, зменшуючи вміст ТБК-Р у тканині печінки. Але більш виразно виявляли цей вплив ЕЛЗС 50% і ЕКПС 50%, зменшуючи вміст ТБК-Р у тканині печінки щурів на 54,8% ( $P < 0,05$ ) і 50% ( $P < 0,05$ ) відповідно. Підвищення дози з 5 мг/кг до 10 мг/кг не вплинуло на показники, що вивчалися. Референтні препарати силібор у дозі 25 мг/кг і кверцетин у дозі 5 мг/кг зменшували вміст ТБК-Р на 39% ( $P < 0,05$ ) і 37% ( $P < 0,05$ ) відповідно. Рослинні екстракти позитивно впливали на антиоксидантну систему захисту щурів, підвищуючи відносно КП вміст ВГ в усіх дослідних групах до рівня ІК. Найбільш виразно інгібували цитоліз гепатоцитів, зменшуючи активність АЛТ відносно КП, ЕЛЗВ (на 55%,  $P < 0,05$ ), ЕЛЗС 50% (на 62%,  $P < 0,05$ ), ЕКПВ і ЕКПС 50% (на 55%,  $P < 0,05$ ) та за антицитолітичною дією переважали референтні препарати ( $P < 0,05$ ). Отже, за результатами скринінгу на моделі ТХМ гепатиту були відібрані 5 найбільш активних екстрактів: ЕКПВ; ЕКПС 30%; ЕКПС 50%; ЕЛЗВ; ЕЛЗС 50% та визначено їх умовно-ефективну дозу – 5 мг/кг. Вони стали предметом подальших досліджень.

При вивченні гострої токсичності найбільш активних екстрактів встановлено, що при внутрішньошлунковому введенні білим мишам і статевонезрілим щурам вони належать до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) за класифікацією К.К. Сидорова (1973). Результати вивчення їх впливу на жит-

тездатність дрозофіли свідчать, що всі концентрації ЕЛЗС 50%, ЕЛЗС 70% та ЕЛЗВ не виявляли токсичного ефекту, а ЕЛЗС 50% у концентраціях  $10^{-3}$  і  $10^{-1}$  мг/мл покращував загальнотрофічні процеси, збільшуючи відносно контролю загальну продуктивність дрозофіли на 23,67% ( $P < 0,05$ ) і 59,22% ( $P < 0,05$ ) відповідно. У досліднях з використанням тест-системи *Drosophila melanogaster* Meig. доведено відсутність мутагенної дії ЕЛЗС 50 %, який у напівлетальній дозі (250 мг/мл) і продукти його метаболізму не індукує рецесивні, зчеплені зі статтю, летальні мутації.

Згідно з задачами дослідження було вивчено мембранопротекторну дію найбільш активних екстрактів. На моделі спонтанного гемолізу еритроцитів у щурів ЕКПВ і ЕЛЗС 50% виявили виражену мембранопротекторну дію на рівні 45% і 37% ( $P < 0,05$ ) відповідно, та за виразністю дії статистично вірогідно переважали кверцетин у дозі 50 мг/кг на 33% і 25% ( $P < 0,05$ ) відповідно, а ЕКПВ – і  $\alpha$ -токоферол у дозі 50 мг/кг на 20% ( $P < 0,05$ ). Зазначимо, що на тлі гострого ТХМ гепатиту у щурів, мембранопротекторна дія ЕКПВ і ЕКПС 50% була більш виразною, ніж при спонтанному гемолізі еритроцитів, та перевищувала таку у кверцетина на 21% і 16% ( $P < 0,05$ ) відповідно, що можна пояснити більшою лабільністю мембран еритроцитів, фізико-хімічні параметри яких порушуються при патології (О.В. Гончаренко та співавт., 2012).

Мембраностабілізуювальну дію ЕЛЗС 50% (54,5%,  $P < 0,05$ ) підтверджено на моделі порушення осмотичного середовища еритроцитів, яка за виразністю була на рівні  $\alpha$ -токоферолу (47,7%,  $P < 0,05$ ). У процесі вивчення протизапальної дії доведено, що на моделях карагенінового та зимозанового набряків ЕЛЗС 50% і ЕКПС 50% виявляють помірну (29% і 32%,  $P < 0,05$ ) антиексудативну дію та поступаються диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг і кверцетину в дозі 50 мг/кг. Показано, що на моделі асептичного запалення шкіри, в патогенезі якої переважають процеси альтерації, у ЕЛЗС 50 % встановлено найбільшу швидкість загоєння ран у щурів, яка становила 85% ( $P < 0,05$ ), що вказує на його виразну ранозагоювальну та антиальтеративну дію. Досліджувані засоби за зменшенням антиальтеративної дії можна розташувати в такому порядку: ЕЛЗС 50% (93%) > ЕКПС 50% (78%) > ЕЛЗВ (74%) > ЕКПВ (72%) > ЕКПС 30% (68%) > кверцетин (65%).

На наступному етапі вивчено вплив екстрактів-лідерів на стан жовчоутворювальної функції печінки щурів в умовах гострого ТХМ гепатиту (рис. 1). Встановлено, що застосування ЕЛЗС 50% привело до вірогідного відносно групи КП відновлення жовчоутворювальної функції печінки: у відповідь на збільшення вмісту холестеролу (на 32,5%,  $P < 0,05$ ) збільшувався вміст жовчних кислот майже вдвічі ( $P < 0,05$ ), внаслідок чого холато-холестероловий коефіцієнт наближався до рівня показників інтактних тварин, нормалізувалася швидкість секреції жовчі, що свідчить про наявність у ЕЛЗС 50% холеретичних властивостей (рис. 1). Узагальнюючи вищенаведені дані ми дійшли висновку, що за впливом на жовчоутворювальну функцію печінки на тлі ТХМ гепатиту ЕЛЗС 50% був на рівні силібору та переважав кверцетин у 2,1 рази ( $P < 0,05$ ) (рис.1).

Отже, обрані за результатами скринінгових досліджень найбільш активні фітоекстракти – ЕЛЗС 50% і ЕКПС 50%, володіють вираженими антиоксидантними, мембранопротекторними, репаративними, антиальтеративними, холеретичними властивостями, та є перспективними для подальшого їх вивчення з метою створення нових ЛЗ гепатопротекторної дії для фармакокорекції ЛУП.

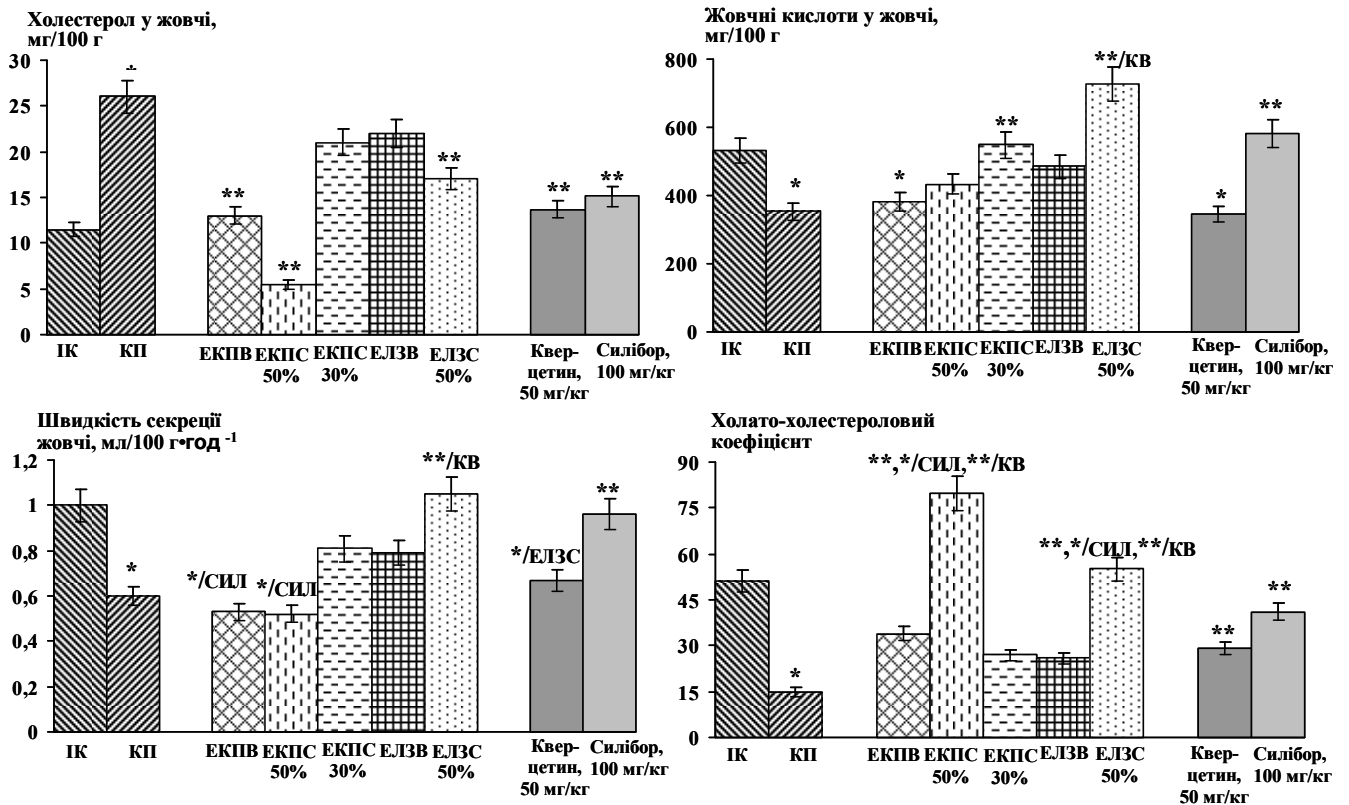


Рис. 1. Вплив ЕЛЗВ, ЕЛЗС 50%, ЕКПВ, ЕКПС 30% і ЕКПС 50% на жовчотворювальну функцію печінки на тлі гострого гепатиту у щурів, викликаного ТХМ Примітка. \* – відмінності статистично значущі відносно групи ІК,  $P < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи КП,  $P < 0,05$ ; \*/сил – відмінності статистично значущі відносно групи силібору,  $P < 0,05$ ; \*\*/кв – відмінності статистично значущі відносно групи кверцетину,  $P < 0,05$ .

Зважаючи на вищевикладене і на те, що механізм розвитку та картина ЛУП у тварин, викликаних антибактеріальними засобами, зокрема тетрацикліном, відповідає таким у людини (Н.П. Скакун, 1984), доцільним було провести оцінку ефективності ЕЛЗС 50% в дозі 5 мг/кг в умовах уражень печінки, викликаних курсовим введенням терапевтичних максимальних добових доз антимікробних препаратів – тетрацикліну статевозрілим і ко-тримоксазолу статево незрілим щурам.

Проведено визначення впливу ЕЛЗС 50% на перебіг ЛУП статевозрілих щурів, викликаного курсовим введенням тетрацикліну. Отримані дані свідчать, що введення антибіотика призводило до пошкодження печінки та порушення її функціонального стану (табл. 1, табл. 2). Зареєстровано вірогідні зміни біохімічних показників сироватки крові та гомогенату печінки відносно групи ІК. Результати дослідження збігаються з даними джерел наукової літератури (Н.П. Скакун, 1984, Л.Л. Громашевская, 2006).

Застосування ЕЛЗС 50% у профілактично-лікувальному режимі обмежувало гепатотоксичні прояви тетрацикліну, що відбилося зниженням виразності цитолітичних процесів – АЛТ на 40% ( $P < 0,05$ ) та ознак ендогенної інтоксикації – СМ на 13% ( $P < 0,05$ ), відновлювалися синтетична та детоксикаційна функції печінки (табл.1). Зниження  $K_{red}/ox$  до 1,33 свідчить про збереження балансу окисно-відновлювальних процесів на тлі застосування ЕЛЗС 50% (табл. 2). Динаміка біохімічних показників під впливом кверцетину і силібору була така ж, як і динаміка в групі тварин, яким вводили ЕЛЗС 50%. Проте, за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси обидва препарати поступалися ЕЛЗС 50% ( $P < 0,05$ ) (табл. 1-2).

**Вплив ЕЛЗС 50% на біохімічні показники сироватки крові щурів за умов токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном у дозі 500 мг/кг, ( $M \pm m$ ),  $n = 6$**

Умови досліджу	АЛТ ммоль/л·год	Холестерол, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	ЛФ, мкмоль/л·с	Середні молекули, ум.од
ІК	0,57±0,03	1,29±0,09	3,44±0,44	3,70±0,49	0,218±0,003
КП	0,85±0,01*	1,98±0,14*	5,54±0,42*	5,60±0,28*	0,249±0,004*
ЕЛЗС 50%, 5 мг/кг	0,51±0,05**/#	1,39±0,09**/α	2,19±0,70**	3,07±0,17**/#	0,216±0,01**
Кверцетин, 50 мг/кг	0,61±0,02**	0,98±0,06**	2,46±0,23**	3,22±0,31**/#	0,213±0,01**
Силібор, 50 мг/кг	0,63±0,03**	1,19±0,09	3,77±0,13**	5,20±0,45*/α	0,226±0,002**

Примітка. \* – відмінності статистично значущі відносно групи інтактного контролю,  $P < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології,  $P < 0,05$ ; # – відмінності статистично значущі відносно групи силібору,  $P < 0,05$ ; α – відмінності статистично значущі відносно групи кверцетину,  $P < 0,05$ ; n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2

**Вплив ЕЛЗС 50% на біохімічні показники гомогенату печінки щурів в умовах токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном у дозі 500 мг/кг, ( $M \pm m$ ),  $n = 6$**

Умови досліджу	ТБК-Р, мкмоль/г	ВГ, мкмоль/г	Каталаза, мккат/г	Kred/ox
ІК	26,71±1,73	5,61±0,11	5,90±0,10	1
КП	58,33±3,2*	4,58±0,06*	4,68±0,15*	3,6±0,37
ЕЛЗС 50%, 5 мг/кг	35,04±2,88**/# α	5,95±0,16**	5,94±0,10**/#/α	1,33±0,16**/α <sup>p=0,06</sup>
Кверцетин, 50 мг/кг	48,08±2,74**	5,40±0,05**	5,33±0,20**	2,21±0,27**
Силібор, 50 мг/кг	45,72±3,08**	5,62±0,16**	5,50±0,09**	1,96±0,21**

Примітка. \* – відмінності статистично значущі відносно групи інтактного контролю,  $P < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології,  $P < 0,05$ ; # – відмінності статистично значущі відносно групи силібору,  $P < 0,05$ ; α – відмінності статистично значущі відносно групи кверцетину,  $P < 0,05$ ; n – кількість тварин у групі.

Зіставляючи ефективність ЕЛЗС 50% на різних моделях гепатитів у щурів можна констатувати, що механізм його гепатопротекторної дії, який пов'язаний із здатністю БАР, що входять до його складу, нормалізувати окисно-відновлювальні процеси у печінці. За даними (B.Y. Law, 2014) з різних видів ласкавця (*Vipreugum Chinense* та *Vipreugum scorzoneraefolium*) виділено сайкосапоніни-а і сайкосапоніни-д (тритерпенові глікозиди) та досліджено їх фармакологічну активність. Встановлено, що сайко-сапоніни стимулюють у клітині автофагію (позбавлення від старих і пошкоджених частин клітини за допомогою лізосом), яка відіграє ключову роль у захисті проти інфекції, від накопичення токсичних білків та підтримці нормального гомеостазу. Зважаючи на вищевикладене, ЕЛЗС 50% підвищує елімінацію токсичних продуктів (СМ, ТБК-Р) з організму тварин через активацію автофагії сайкосапонінами, що входять до його складу.

Згідно з наступною задачею проведено дослідження впливу тривалої монотерапії

ко-тримоксазолом у дозі 0,7 мг/кг, еквівалент якої є терапевтичною максимальною добовою дозою для дитини, та його комбінацій з перспективними фітоекстрактами – ЕКПС 50% і ЕЛЗС 50% на функціональний стан печінки статевонезрілих щурів за біохімічними показниками (рис. 2-4).

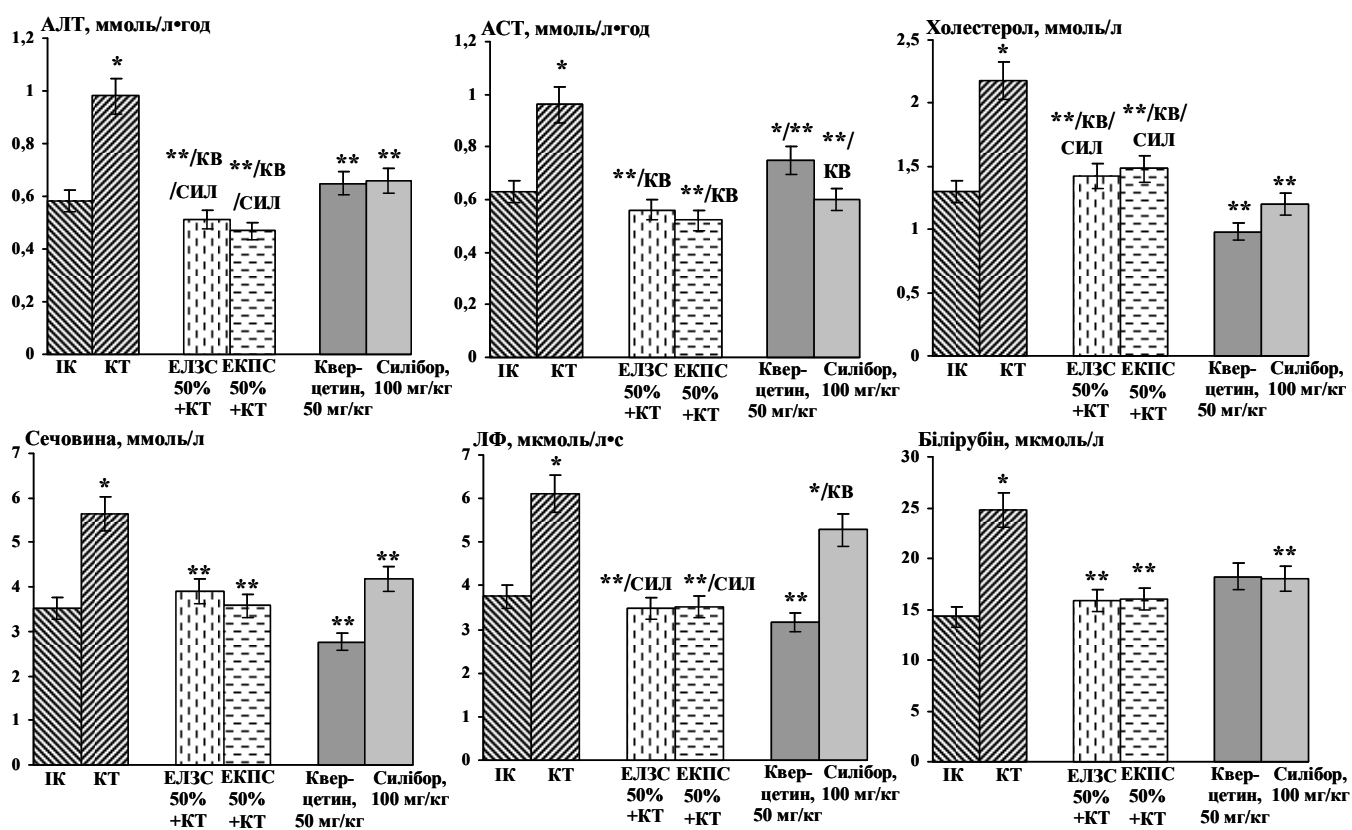


Рис. 2. Вплив ЕКПС 50% і ЕЛЗС 50% у дозі 5 мг/кг на біохімічні показники в сироватці крові щурів на тлі уведення ко-тримоксазолу в дозі 0,7 мг/кг.

Примітка. \* – відмінності статистично значущі відносно групи ІК,  $P < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи КТ,  $P < 0,05$ ; СИЛ – відмінності статистично значущі відносно групи силібору,  $P < 0,05$ ; КВ – відмінності статистично значущі відносно групи кверцетину,  $P < 0,05$ .

Встановлено, що введення ко-тримоксазолу викликало пошкодження гепатоцитів, про що свідчить підвищення рівня маркерних ферментів цитолізу – АЛТ на 69% ( $P < 0,05$ ) і АСТ на 52% ( $P < 0,05$ ) (рис. 2). Поряд із цим реєстрували зростання вмісту холестеролу на 68% ( $P < 0,05$ ), сечовини – на 60% ( $P < 0,05$ ), білірубину – на 74% ( $P < 0,05$ ), пулу СМ на 18% ( $P < 0,05$ ), підвищення активності ЛФ – на 50% ( $P < 0,05$ ) відносно ІК, що свідчить про порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендогенної інтоксикації (рис. 2).

Про порушення окисно-відновлювальних процесів свідчить вірогідне підвищення вмісту ТБК-Р у 2,3 рази ( $P < 0,05$ ), зниження активності каталази та рівня ВГ на 30% ( $P < 0,05$ ) (рис. 3). Підвищення red/ox-коефіцієнту до 3,8 підтверджує розвиток дисбалансу окисно-відновлювальних процесів у печінці щурів внаслідок уведення ко-тримоксазолу (рис. 3). Отже, результати дослідження доводять, що препарат ко-тримоксазол чинить гепатотоксичну дію, яка є дуже небезпечною для дітей, що може бути пов'язано з особливостями метаболізму у дітей, особливо у ранньому віці (А.В. Глущенко та співавт., 2016).



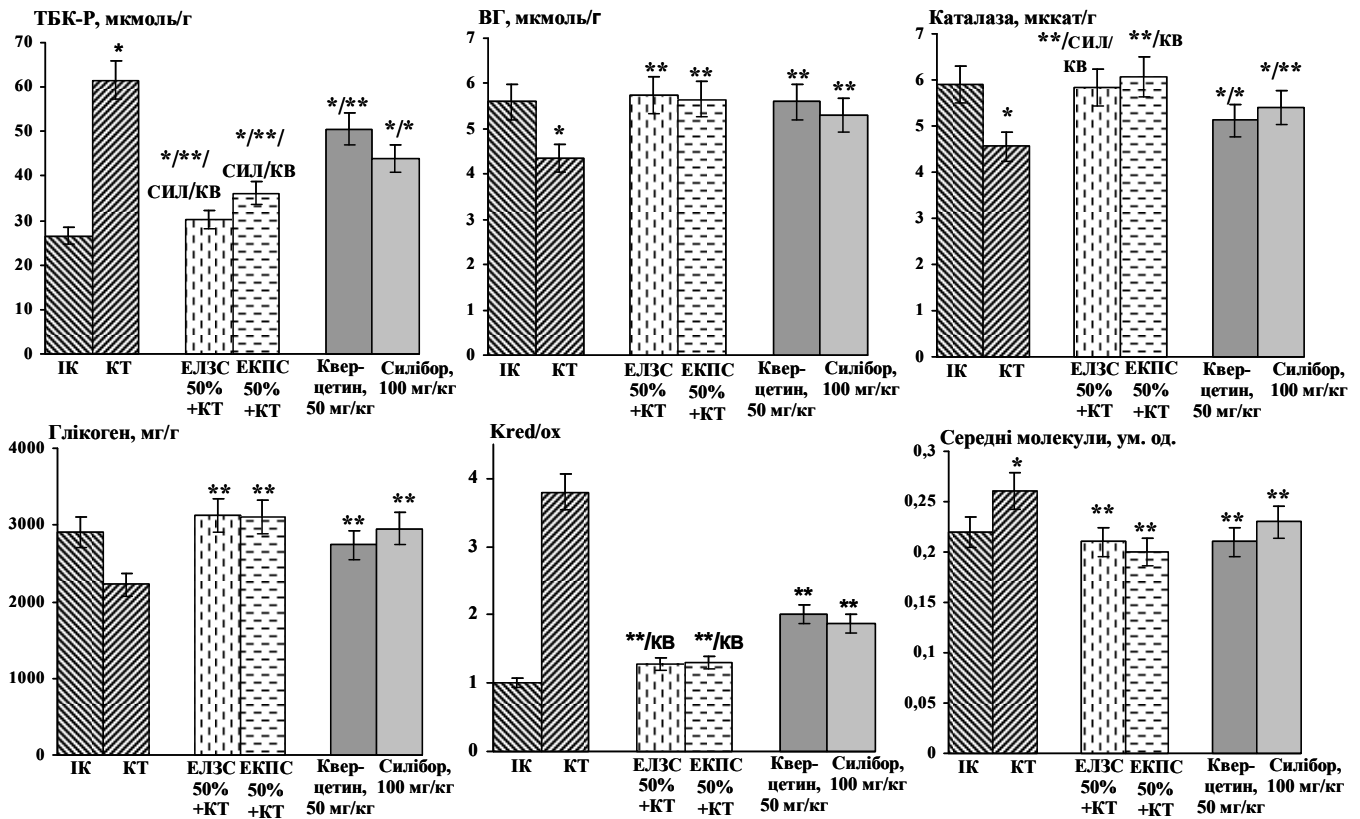


Рис. 3. Вплив ЕКПС 50% і ЕЛЗС 50% у дозі 5 мг/кг на біохімічні показники у гомогенаті печінки щурів на тлі введення ко-тримоксазолу в дозі 0,7 мг/кг. Примітка. \* – відмінності статистично значущі відносно групи ІК,  $P < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи КТ,  $P < 0,05$ ; СИЛ – відмінності статистично значущі відносно групи силібору,  $P < 0,05$ ; КВ – відмінності статистично значущі відносно групи кверцетину,  $P < 0,05$ .

Сумісне застосування ЕКПС 50% та ЕЛЗС 50% з ко-тримоксазолом у профілактично-лікувальному режимі суттєво обмежувало його гепатотоксичні прояви та знижувало розвиток функціонально-біохімічних порушень у печінці щурят (рис. 2). Обидва рослинні екстракти позитивно впливали на окисно-відновлювальні процеси, нормалізуючи  $Kred/ox$  до 1,28 ( $P < 0,05$ ) і 1,30 ( $P < 0,05$ ) відповідно (рис. 3).

ЕЛЗС 50% і ЕКПС 50% попереджали прояви цитолітичного, холестатичного синдромів, нормалізували трансаміназну активність крові, знижували вміст білірубину ( $P < 0,05$ ), активність ЛФ ( $P < 0,05$ ) у крові щурят, інгібували процеси ПОЛ, нормалізували стан антиоксидантної системи, підвищуючи вміст ВГ ( $P < 0,05$ ) та активність каталази ( $P < 0,05$ ), які є маркерними показниками антиоксидантного захисту (рис. 2-3). За виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси референтні препарати кверцетин у дозі 50 мг/кг і силібор у дозі 100 мг/кг поступалися рослинним екстрактам ( $P < 0,05$ ). Отже, сумісне застосування ЕКПС 50% та ЕЛЗС 50% у дозі 5 мг/кг з антимікробним препаратом ко-тримоксазол у дозі 0,7 мг/кг сприяло підтриманню показників сироватки крові (АЛТ, ЛФ, ТГ, холестеролу, сечовини, глюкози, білірубину, СМ) та гомогенату печінки (ТБК-Р, ВГ, каталази, глікогену,  $Kred/ox$ ) у межах норми ( $P < 0,05$ ) (рис. 2-3).

За даними А.В. Ковтун и соавт. (2011) клініко-морфологічні прояви ЛУП різнобічні. Мішенню токсичного впливу можуть бути гепатоцити (некроз), жовчні протоки й каналці (холестаза) або синусоїдальні клітини (ендотелій, жировмісні кліти-

ни), пошкодження яких призводять до некрозу або апоптозу. Морфологічне дослідження тканини печінки статевонезрілих щурів під впливом ко-тримоксазолу у дозі 0,7 мг/кг, продемонструвало його гепатотоксичну дію (рис. 4).

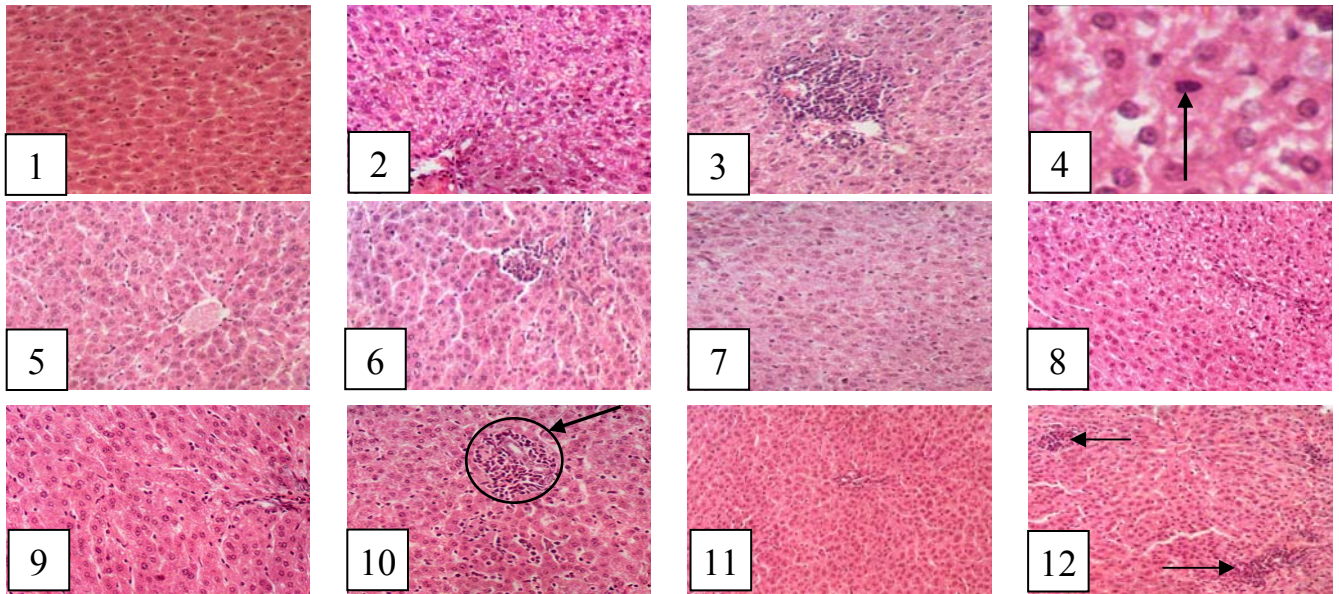


Рис. 4. Вплив ко-тримоксазолу та його комбінацій з ЕКПС 50%, ЕЛЗС 50%, кверцетином і силібором на морфофункціональний стан печінки щурів: 1 – групи інтактного контролю; 2-4 – патології під впливом ко-тримоксазолу; 5-6 – групи ко-тримоксазол + ЕКПС 50 % (5 – незмінена печінкова паренхіма; 6 – дрібний осередок некрозу гепатоцитів, інфільтрований мононуклеарами); 7-8 – ко-тримоксазол + ЕЛЗС 50 % (7 – радіальний рисунок не змінено, дистрофія гепатоцитів відсутня; 8 – змішана вакуолізація гепатоцитів перипортальної зони); 9-10 – ко-тримоксазол + кверцетин (9 – нормальний стан паренхіми; 10 – клітинна інфільтрація навколо триади, збільшення лімфоцитів у синусоїдах); 11-12 – ко-тримоксазол + силібор (11 – нормальна гістоструктура; 12 – запальна мононуклеарна інфільтрація триади з порушенням межової пластинки та проникненням клітин у часточку, дрібний осередок). Гематоксилін-еозин. x200(1-3, 5-12) та x400 (4).

Спостерігали гідропічну та жирову дистрофію гепатоцитів різної виразності (рис. 4-2). Клітини інфільтрату руйнували межову пластинку і проникали у паренхіму, виразно підвищено апоптоз гепатоцитів (рис. 4-3). Спостерігали різні стадії апоптичних змін – від початкових (маргінація хроматину, гіперхроматоз, пікноз, каріорексис) до кінцевих – сформованих тілець Каунсілмена, які виштовхувалися з печінкової балки у просвіт синусоїда, де зазнавали фагоцитозу, значний мітоз гепатоцитів (рис. 4-4).

Сумісне введення ЕКПС 50% з ко-тримоксазолом коригує його гепатотоксичний вплив (рис. 4-5,6). На тлі ЕКПС 50% в дозі 5 мг/кг у 80% щурят відсутні ознаки дистрофії, гепатолізису, зменшено виразність апоптозу і мітозу у клітинах, спостерігали дрібні осередки некрозу гепатоцитів, круглоклітинну інфільтрацію частини триад без руйнації межової пластинки та проникнення клітин інфільтрату у паренхіму (рис. 4-5,6). Сумісне введення ЕЛЗС 50% з ко-тримоксазолом у дозі 5 мг/кг та 10 мг/кг виявляло гепатопротекторну дію (рис. 4-7,8), на що вказує відсутність або звуження зон дистрофії гепатоцитів, зменшення вакуолізації, коагуляційного та літичного некрозу, мононуклеарної інфільтрації портальних трактів, збереження початкової стадії апоптичних змін (рис. 4-7,8). Кверцетин при сумісному введенні з ко-тримоксазолом запобігав розвитку дистрофії гепатоцитів у 60% щурят, знижував рі-

вень апоптозу: видно поодинокі гепатоцити з маргінацією хроматину і пікнозом ядра та залишкові апоптозні тільця у просвіті синусоїду, але не впливав на рівень мітозів у клітинах (рис. 4-9,10). Уведення силібору сумісно з ко-тримоксазолом виразно покращило мікроскопічну картину печінки переважної більшості щурят, але реєстрували дрібні осередки некрозу гепатоцитів, мононуклеарну інфільтрацію частини триад, іноді з порушенням цілісності межової пластинки та проникненням клітин у паренхіму часточки, поодинокі апоптичні гепатоцити (рис. 4-11,12).

Таким чином, за результатами вищенаведених досліджень встановлено, що найбільш ефективним гепатопротектором для фармакокорекції ЛУП та перспективним для застосування у комбінації з антимікробним ЛЗ ко-тримоксазолом, який виявляє гепатотоксичну дію, є ЕЛЗС 50%. Для доповнення фармакодинаміки ЕЛЗС 50% визначено його антимікробні властивості та вплив на антимікробну дію ко-тримоксазолу при їх сумісному застосуванні. Встановлено, що ЕЛЗС 50 %, не виявляє антимікробних властивостей, але й не змінює антимікробну дію ко-тримоксазолу при їх комбінованому застосуванні.

## ВИСНОВКИ

На сьогодні в Україні ураження печінки, спричинені лікарськими препаратами, які необхідні для проведення адекватної антибактеріальної терапії, не дивлячись на їх побічні реакції, залишаються однією з невирішених проблем медицини та педіатрії. Тому підвищення безпеки лікування пацієнтів та попередження прояву небажаних ефектів, пов'язаних із механізмом фармакологічної дії ЛЗ, уражуючих печінку, може бути здійснено шляхом їх сумісного застосування з рослинними гепатопротекторами. У дисертаційній роботі наведено теоретичне та експериментальне вирішення наукової задачі фармакології, яка полягає у пошуку нових потенційних гепатопротекторів серед рослинних екстрактів з ласкавця золотистого, кураю пагорбкового, рутки Шлейхера і артишоку посівного для фармакокорекції токсичних проявів антимікробного препарату ко-тримоксазол. За результатами фармакологічних досліджень, експериментально обґрунтовано доцільність комбінованого застосування ко-тримоксазолу з екстрактом ласкавця золотистого, який виявив виражену гепатопротекторну дію, для корекції уражень печінки, викликаних антимікробним ЛЗ при його застосуванні у медичній та педіатричній практиці.

1. У досліджах *in vitro* встановлено, що рослинні екстракти, отримані водним екстрагуванням, здатні блокувати як спонтанний, так і аскорбатіндукований процес ПОЛ. Найбільш виражена антиокиснювальна активність доведена у екстрактів ласкавця золотистого і кураю пагорбкового, яка переважала таку у  $\alpha$ -токоферола ( $P < 0,05$ ). У досліджах *in vivo* на моделі гострого ТХМ гепатиту підтверджено, що досліджувані екстракти виявляють виражену антиоксидантну дію, вірогідно пригнічують процеси ПОЛ ( $P < 0,05$ ) й цитолізу ( $P < 0,05$ ), та відновлюють стан антиоксидантної системи ( $P < 0,05$ ). Найбільш ефективні ЕЛЗС 50% і ЕКПС 50%, у дозі 5 мг/кг вірогідно переважають за антиоксидантною та антицитолітичною дією кверцетин у 1,5 і 1,3 рази ( $P < 0,05$ ) відповідно і силібор – у 1,4 і 1,2 рази ( $P < 0,05$ ) відповідно.

2. За параметрами гострої токсичності екстракти ласкавця золотистого і кураю пагорбкового при внутрішньошлунковому введенні білим мишам і статевонезрілим щурам належать до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин



(ЛД<sub>50</sub>>5000 мг/кг). ЕЛЗС 50% в діапазоні концентрацій 10<sup>-3</sup>–10 мг/мл не чинив токсичного ефекту, а у концентраціях 10<sup>-3</sup> мг/мл і 10<sup>-1</sup> мг/мл, збільшував відносно контролю загальну продуктивність дрозофіли на 23,67% (P<0,05) і 59,22% (P<0,05) відповідно. За результатами впливу ЕЛЗС 50% у напівлетальній дозі (250 мг/мл) на кількість рецесивних, зчеплених зі статтю летальних мутацій в тест-системі *Drosophila melanogaster* Meig встановлено відсутність мутагенної дії.

3. ЕКПС 50% і ЕЛЗС 50% на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів щурів виявили виражену мембранопротекторну дію на рівні 45% і 37% (P<0,05), та за виразністю дії переважали кверцетин на 33% і 25% (P<0,05) відповідно, а ЕКПВ – α-токоферол на 20% (P<0,05). На моделі хронічного асептичного запалення шкіри щурів доведена виразна антиальтеративна дія ЕЛЗС 50% (93%, P<0,05), та встановлені вірогідні переваги перед кверцетином (65%, P<0,05). За умов гострого ТХМ гепатиту доведена холеретична активність ЕЛЗС 50% за здатністю підвищувати вміст жовчних кислот (106%, P<0,05) та збільшувати швидкість секреції (75%, P<0,05) жовчі порівняно з контрольною патологією. На моделі тетрациклінового гепатиту підтверджена гепатопротекторна дія ЕЛЗС 50% у дозі 5 мг/кг та встановлені вірогідні переваги за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси перед кверцетином (P<0,05) і силібором (P<0,05).

4. З'ясовано, що тривалий вплив ко-тримоксазолу у дозі 0,7 мг/кг, еквівалент якої є терапевтичною максимальною добовою дозою для дитини, на структурно-функціональний стан внутрішніх органів статевонезрілих (віком 1 місяць) щурів, викликає достовірні відносно групи інтактного контролю зміни структурно-функціонального стану печінки: розвиток цитолізу (АЛТ, P<0,05), холестази (ЛФ, холестерол, білірубін, P<0,05), порушення балансу ПОЛ/АОС (ТБК-Р, каталаза, ВГ, P<0,05), інтоксикацію організму щурят (сечовина, СМ, P<0,05). Сумісне застосування ЕКПС 50% і ЕЛЗС 50% з ко-тримоксазолом зменшує органотоксичність ЛЗ, що віддзеркалилось достовірними змінами біохімічних маркерів ЛУП: пригніченням процесів цитолізу в 2,0 рази (P<0,05), холестази – в 1,6 рази (P<0,05), інтоксикації – в 1,4 рази (P<0,05), відновлення балансу ПОЛ/АОС, інгібуючи процеси ПОЛ у 2 рази (P<0,05) та відновлюючи стан АОС у 1,3 рази (P<0,05). Отримані дані підтверджують високу гепатопротекторну дію ЕКПС 50% та ЕЛЗС 50%.

5. Морфологічними дослідженнями підтверджено, що при тривалому (2 тижні) введенні статевонезрілим (віком 1 місяць) щурам ко-тримоксазолу в дозі 0,7 мг/кг розвивається жирова дистрофія, збільшується вміст лімфоцитів у синусоїдальних капілярах, гепатолізис, коагуляційний некроз гепатоцитів. Сумісне введення ЕКПС 50% і ЕЛЗС 50% з ко-тримоксазолом коригує його гепатотоксичний вплив та сприяє відновленню гепатоцитів, майже до інтактного рівня. ЕЛЗС 50% за виразністю зниження кількості осередків гепатолізису, некрозу та жирової дистрофії переважав кверцетин (P<0,05) та не поступався силібору. ЕКПС 50% і ЕЛЗС 50% знижували кількість осередків некрозу в нирках, панкреатичних острівцях, ацинозній паренхімі підшлункової залози, селезінці щурят, пошкоджених ко-тримоксазолом, тобто виявляли нефро- і панкреопротекторну дію та покращували стан імунокомпетентного органу селезінки.

6. Встановлено, що найбільш перспективним гепатопротектором є ЕЛЗС 50%, який запропонований для застосування у комбінації з антимікробним препаратом ко-тримоксазол. ЕЛЗС 50%, не виявляє антимікробних властивостей, але й не змінює

вихідні антимікробні властивості ко-тримоксазолу.

7. На підставі отриманих результатів власних досліджень, при пошуку нових оригінальних рослинних гепатопротекторів з метою фармакокорекції ЛУП у дорослих і дітей, в дослідженнях, проведених з використанням дорослих (статевозрілих) та дитячого віку (статевонезрілих віком 1 місяць) щурів, експериментально обґрунтовано доцільність сумісного застосування антимікробного препарату ко-тримоксазол з ЕЛЗС 50%, який виявив виражену гепатопротекторну дію. Запропонований підхід дозволить оптимізувати та забезпечити належну антибактеріальну терапію в медичній та педіатричній практиці при застосуванні ЛЗ з доведеною гепатотоксичністю.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Antioxidant properties of extracts of aerial part of *Bupleurum aureum*, hill-growing saltwort herb, *Fumaria schleicheri* and *Cynara scolymus* in vitro and in vivo / O. I. Naboka, Samer Khouari, A.V. Glushchenko and V.A. Georgiyants // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol.6, Is.7. – P.172-177 (*Особистий внесок: участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, написання статті*).
2. Морфологічне дослідження можливої гепатотоксичної дії Бі-толу та коригуючого впливу екстрактів ласкавця золотистого та кураю пагорбкового у порівнянні з силібором і кверцетином / О. І. Набока, С. З. Хуарі, О. Ю. Кошова, А. В. Глущенко // *Український біофармацевтичний журнал*. – 2014. – № 6 (35). – С. 64-73 (*Особистий внесок: участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, написання статті*).
3. Дослідження фармакодинаміки водного та спиртового екстрактів ласкавця золотистого / О. І. Набока, С. З. Хуарі, О. Ю. Кошова, А. В. Глущенко // *Клінічна фармація*. – 2014. – № 4 (18). – С. 58-62 (*Особистий внесок: участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, написання статті*).
4. Морфологічне дослідження можливої нефротоксичної дії Бі-толу та коригуючого впливу екстрактів ласкавця золотистого та кураю пагорбкового / О. І. Набока, С. З. Хуарі, Ю. Б. Лар'яновська, В. С. Пташинська, О. В. Павиченко // *Український біофармацевтичний журнал*. – 2015. – №1 (36). – С. 25-30 (*Особистий внесок: участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, написання статті*).
5. Morphological examination of possible pancreotoxic and immunomodulatory action of Co-trimoxazole and corrective action on these effects of extracts of *Bupleurum aureum* and *Hill-growing Saltwort Herb* in comparison with Siliborum and Quercetin / Khouari Samer, A. V. Glushchenko, V. A. Georgiyants, Valyhura Iu. and O. I. Naboka // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2015. – Vol.6, Is.7 (2). – P. 952-964 (*Особистий внесок: участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, написання статті*).
6. Набока О. І. Гепатопротекторна дія екстракту ласкавця золотистого за експериментального ураження печінки щурів тетрацикліном / О. І. Набока, С. З. Хуарі, О. Ю. Кошова // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2015. – № 2 (43). С. 72-77 (*Особистий внесок: участь у проведенні досліджень, аналіз результатів, написання статті*).
7. Application of molecular docking for studying the hepatoprotective activity of *Hill-growing Saltwort Herb* / A.V. Glushchenko, L.A. Perekhoda, V. A. Georgiyants, O. I. Naboka and Khouari Samer // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2015. – Vol.6, Is.7 (3). – P. 2219-2223 (*Особистий внесок: участь у проведенні досліджень, аналіз результатів*).
8. Study of antioxidative abilities of *Fumaria*, *Bupleurum* and *Salsola collina* extracts / S. Z.

- Khouari, O. I. Naboka, A.V. Glushchenko, M. V. Zupanets // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Харків, 19-20 квіт. 2012 р. – X., 2012. – Т.1. – С. 310.
9. Assessment of anti-inflammatory activity of vegetable extracts of *Fumaria officinalis*, *Bupleurum* and *Salsola collina* / S. Z. Khouari, O. I. Naboka, A.V. Glushchenko, M. V. Zupanets // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Харків, 19-20 квіт. 2012 р. – X., 2012. – Т.1. – С. 311.
10. Визначення антиексудативної активності водного та спиртового екстрактів ласкавця золотистого на моделі зимозанового набряку у щурів / О. І. Набока, С. З. Хуарі, О. Ю. Кошова, А. В. Глущенко // Фармацевтическая микробиология и клиническая лабораторная диагностика: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Харків, 27-28 листоп. 2014 р. – X., 2014. – С. 77-78.
11. Дослідження антиокиснювальних властивостей екстрактів рутки, володушки та солянки холмової / О. І. Набока, С. З. Хуарі, Р. П. Желясков, О. Ю. Кошова, А. В. Глущенко // Клінічна фармація: 20 років в Україні: матеріали Національного конгресу, м. Харків, 21-22 берез. 2013 р. – X., 2013. – С. 169-170.
12. Khouari Samer. Influence of extractions of *Ruta*, *Artichoke*, *Bupleurum* and *Salsola collina* upon the indexes of peroxidation of rats' lipids on the background of CCL<sub>4</sub> action / Khouari Samer, O. I. Naboka, A.V. Glushchenko // Actual questions of development of new drugs (April 25-26, Kharkiv, 2013, Ukraine). – Kharkiv, NUPh, 2013. – P. 155.
13. Khouari Samer. Antioxidative properties of extracts of aerial part of *Bupleurum aureum*, *Hill-groving saltwort herb*, *Fumaria schleicheri* and *Cynara scolymus* in vitro / Khouari Samer, O. I. Naboka, A.V. Glushchenko // Actual questions of development of new drugs (April 22-23, Kharkiv, 2014, Ukraine). – Kharkiv, NUPh, 2014. – P. 188.
14. Хуарі С.З. Дослідження мембранопротекторної дії спиртового та водного екстрактів ласкавця золотистого / С.З. Хуарі, О.І. Набока // Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали VII науково-практичної Internet-конференції, м. Харків, 20 листоп. 2014 р. – X., 2014. – С. 142-143.
15. Naboka O. I. Definition of antiexudative activity of water and ethanolic extracts of *Salsola Collina Pall.* on a model of zymosan-induced edema of paws in rats / O. I. Naboka, S. Z. Khouari, O. Iu. Koshova // Topical issues of new drugs development (April 23, 2015, Kharkiv, Ukraine). – Kharkiv, NUPh, 2015. – P. 326.
16. Naboka O. I. Study of ethanolic and water extracts of *Bupleurum Aureum* on spontaneous hemolysis under the method Jager F. S. / O. I. Naboka, S. Z. Khouari, O. Iu. Koshova // Topical issues of new drugs development (April 23, Kharkiv, 2015, Ukraine). – Kharkiv, NUPh, 2015. – P. 327.
17. Samer Khouari. Toxicity of *Bupleurum Aureum* extracts in *Drosophila melanogaster* Meig. study / Khouari Samer, O. I. Naboka // Topical issues of new drugs development (April 21, harkiv, 2016, Ukraine). – Kharkiv, NUPh, 2016. – P. 20.
18. Упередження побічної дії лікарських препаратів на етапі фармацевтичної розробки / О. М. Котенко, Н.В. Живора, Ю.Г. Валігура, С.З. Хуарі // Управління якістю в фармації: матеріали X науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 20 травня 2016 р. – X., 2016. – С. 95.
19. Дослідження антиокиснювальних та антиоксидантних властивостей екстрактів з над-

земної частини ласкавця золотистого, трави курая пагорбкового, рутки Шлейхера і артишоку посівного *in vitro* та *in vivo* / С. З. Хуарі, О. І. Набока, А. В. Глущенко // Інформ. лист №344. – 2014. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Випуск ... про нововведення в системі охорони здоров'я. – К, 2014. – 4 с.

20. Дослідження фармакодинаміки водного та спиртового екстрактів ласкавця золотистого/ С. З. Хуарі, О. І. Набока, О. Ю. Кошова // Інформ. лист №345. – 2014. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Випуск про нововведення в системі охорони здоров'я. – К, 2014. – 4 с.

## АНОТАЦІЯ

**Хуарі С. З. Пошук та фармакологічне вивчення рослинних гепатопротекторів для корекції лікарських уражень печінки (експериментальне дослідження). – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2016.

Дисертація присвячена експериментальному обґрунтуванню доцільності створення нових вітчизняних гепатопротекторів на основі рослинних екстрактів для корекції токсичних ефектів антибактеріальної терапії. За результатами скринінгового дослідження на моделі ТХМ гепатиту, були відібрані 5 екстрактів (ЕКПВ, ЕКПС 30%, ЕКПС 50%, ЕЛЗВ і ЕЛЗС 50%) в умовно-ефективній дозі 5 мг/кг. Дослідження їх безпеки за допомогою вивчення гострої токсичності показало, що згідно із загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин вони при внутрішньошлунковому введенні білим мишам і статевонезрілим щурам належать до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг). З використанням тест-системи *Drosophila melanogaster* Meig. в тесті обліку рецесивних, зчеплених зі статтю летальних мутацій за методом Меллер-5 встановлено, що екстракт ласкавця золотистого, екстрагований 50 % спиртом, у напівлетальній дозі і продукти його метаболізму не індукують рецесивні, зчеплені зі статтю летальні мутації. Доведено, що екстракти ласкавця золотистого і кураю пагорбкового, отримані водним та 50 % спиртовим витягами, у дозі 5 мг/кг виявляють виражені антиокиснювальні, антиоксидантні, мембранопротекторні, протизапальні, жовчоутворювальні властивості та показана доцільність подальшого їх застосування у комбінації з антимікробним препаратом ко-тримоксазол. Встановлено, що додавання до рецептури препарату ко-тримоксазол екстракту ласкавця золотистого, екстрагованого 50 % спиртом, є найбільш перспективним і не впливає на його вихідні антимікробні властивості.

*Ключові слова:* педіатрія, лікарські ураження печінки, рослинні екстракти, антиоксиданта дія, гепатопротекторна дія, ко-тримоксазол, комбіновані препарати.

## АННОТАЦИЯ

**Хуарі С. З. Поиск и фармакологическое изучение растительных гепатопротекторов для коррекции лекарственных поражений печени (экспериментальное исследование). – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический

университет МЗ Украины, Харьков, 2016.

Диссертация посвящена экспериментальному обоснованию целесообразности создания новых отечественных гепатопротекторов на основе растительных экстрактов с целью коррекции токсических эффектов антибактериальной терапии. Проведены комплексные исследования по изучению фармакологических свойств 16 оригинальных сухих экстрактов володушки золотистой, солянки холмовой, дымянки Шлейхера и артишока посевного, полученных водным и спиртовым экстрагированием, в системах *in vitro* и *in vivo*. В исследованиях *in vitro* показано, что все изученные растительные экстракты способны блокировать как спонтанные, так и аскорбатиндуцированные процессы ПОЛ, что свидетельствует об их антиоксидательной активности. Наиболее выражено это свойство у экстрактов володушки золотистой и солянки холмовой. В исследованиях *in vivo* на модели острого ТХМ гепатита установлено, что экстракты володушки золотистой и солянки холмовой в дозе 5 мг/кг проявляют выраженное антиоксидантное действие. По результатам скринингового исследования на модели ТХМ гепатита, были отобраны 5 наиболее активных экстрактов в условно-эффективной дозе 5 мг/кг, что обосновывает перспективность дальнейшего углубленного изучения их фармакологических свойств и безопасности с целью создания нового отечественного гепатопротектора.

Изучение острой токсичности показало, что экстракты-лидеры при внутрижелудочном введении белым мышам и неполовозрелым белым крысам относятся к V классу токсичности – практически безвредным веществам ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг). Изучение показателя общей продуктивности дрозофилы в условиях влияния экстрактов володушки золотистой, экстрагированных водой, 50 % и 70 % спиртом, свидетельствует о том, что они характеризуются высокой биологической активностью. Установлено, что эффекты влияния экстрактов володушки золотистой могут существенно изменяться в зависимости от типа экстракции и концентрации действующих веществ. Культивирование дрозофилы в среде с экстрактом володушки золотистой, экстрагированного 50% спиртом в концентрациях  $10^{-3}$  мг/мл,  $10^{-2}$  мг/мл,  $10^{-1}$  мг/мл, 1 мг/мл, 10 мг/мл, не оказывало токсического эффекта, а в концентрациях  $10^{-3}$  мг/мл и  $10^{-1}$  мг/мл повышало в сравнении с контролем общую продуктивность дрозофил на 23,67% ( $P < 0,05$ ) и 59,22% ( $P < 0,05$ ) соответственно. При изучении мутагенного действия с использованием тест-системы *Drosophila melanogaster* Meig. установлено, что экстракт володушки золотистой, экстрагированный 50% спиртом, в полулетальной дозе (250 мг/мл) и продукты его метаболизма не индуцируют рецессивные, сцепленные с полом летальные мутации.

Экспериментально доказано, что экстракты володушки золотистой и солянки холмовой, полученные водным и 50 % спиртовым экстрагированием, в дозе 5 мг/кг имеют выраженные антиоксидательные, антиоксидантные, мембранопротекторные, противовоспалительные, желчеобразующие свойства и показана целесообразность дальнейшего их применения в комбинации с антимикробным препаратом котримоксазол. На модели токсического медикаментозного гепатита, вызванного тетрациклином, доказано гепатопротекторное действие экстракта володушки золотистой, экстрагированного 50 % спиртом, в дозе 5 мг/кг. Совместное применение ЕКПС 50% или ЕЛЗС 50% в дозе 5 мг/кг с антимикробным препаратом котримоксазол в дозе 0,7 мг/кг способствовало поддержанию показателей сыворотки крови (АЛТ, АСТ, ЛФ, ТГ, холестерина, мочевины, глюкозы, билирубина, СМ) и

гомогената печени (ТБК-Р, ВГ, каталазы, гликогена, Kred / ox) у неполовозрелых крыс в пределах нормы. Гепатопротекторное действие экстрактов володушки золотистой и солянки холмовой, полученных спиртовым экстрагированием в дозе 5 мг/кг, подтверждается исследованиями морфоструктуры печени, в которых установлено снижение выраженности апоптоза гепатоцитов. Экстракт володушки золотистой, экстрагированный 50% спиртом, имеет преимущество перед кверцетином и не уступает силибору. Растительные экстракты снижали апоптоз в клетках почек, поджелудочной железы неполовозрелых крыс и смягчали выраженность стандартных признаков иммунного ответа на антигенную стимуляцию ко-тримоксазолом.

Совместное применение ко-тримоксазола с экстрактами володушки золотистой, экстрагированных 50% спиртом, является перспективным и не влияет на его выходные антимикробные свойства. По результатам работы целесообразно рекомендовать применение комбинации антимикробного препарата ко-тримоксазол и экстрактов володушки золотистой с целью коррекции его токсических свойств в процессе лечения инфекционных заболеваний у взрослых и детей.

*Ключевые слова:* педиатрия, лекарственные повреждения печени, растительные экстракты, антиоксидантное действие, гепатопротекторное действие, ко-тримоксазол, комбинированные препараты.

## SUMMARY

**Khouari S. Z. Search and pharmacological study of herbal hepatoprotectors for correction of liver disease (experimental research). – Manuscript copyright.**

Thesis for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences, speciality 14.03.05 – Pharmacology. National Pharmaceutical University of the Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkiv, 2016.

Thesis is devoted to experimental confirmation of the creation of new domestic hepatoprotectors based on plant extracts for correction of toxic effects of antibiotic therapy. As a result of screening research on CTC hepatitis model were selected 5 extracts-leaders at a dose of 5 mg/kg. Research of leading-extracts safety using acute toxicity study revealed, that according to conventional toxicological classification of substances at intra-gastric administration to mice and immature rats are belonging to class V of toxicity – to almost harmless substances ( $LD_{50} > 5000$  mg/kg). Using the test-system *Drosophila melanogaster* Meig. In the test of calculation of recessive, sex-linked lethal mutations by the method of Meller-5 was revealed that the extract of *Bupleurum auréum* 50%, in the half-lethal dose and products of its metabolism does not induce recessive, sex-linked lethal mutations. It is evidenced, that extracts of *Bupleurum auréum* and *Salsola Collina* L., received as a water and 50% alcohol extracts, at a dose of 5 mg/kg have shown antioxidant, membrane protective, antiinflammatory, bile producing properties and revealed expediency of their further use in combination with antimicrobial drug co-trimoxazole. It was shown that the addition of extracts of *Bupleurum auréum* to the co-trimoxazole is the most promising and does not significantly affect its initial antimicrobial properties.

*Keywords:* pediatrics, medicinal liver damage, plant extracts, antioxidant action, hepatoprotective effect, co-trimoxazole, complex preparations.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АЛТ – аланінамінотрансфераза;  
АОС – антиоксидантна система;  
АСТ – аспартатамінотрансфераза;  
ВГ – відновлений глутатіон;  
ЕАПВ – екстракт артишоку посівного, екстрагований водою;  
ЕАПС – екстракт артишоку посівного, екстрагований спиртом;  
ЕКПВ – екстракт кураю пагорбкового, екстрагований водою;  
ЕКПС – екстракт кураю пагорбкового, екстрагований спиртом;  
ЕЛЗВ – екстракт ласкавця золотистого, екстрагований водою;  
ЕЛЗС – екстракт ласкавця золотистого, екстрагований спиртом;  
ЕРШВ – екстракт рутки Шлейхера, екстрагований водою;  
ЕРШС – екстракт рутки Шлейхера, екстрагований спиртом;  
ІК – інтактний контроль;  
КП – контрольна патологія;  
ЛЗ – лікарський засіб;  
ЛУП – лікарські ураження печінки;  
ЛФ – лужна фосфатаза;  
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;  
СМ – середні молекули;  
ТБК-Р – реактанти тіобарбітурової кислоти;  
ТГ – тригліцериди;  
ТХМ – тетрахлорметан.