

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

**ХАРЧЕНКО ЮЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА**

УДК 616.36-008-085-06:616.831-085]-092.9

**ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ РОЗЛАДІВ МОЗКУ ЗА УМОВ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГЕПАТО-ЕНТЕРАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ,  
СПРИЧИНЕНОЇ ІЗОНІАЗИДОМ І РИФАМПІЦИНОМ**

14.03.05 – фармакологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

**Харків – 2021**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор  
**МАМЧУР Віталій Йосипович**  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)  
професор кафедри фармакології  
і клінічної фармакології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**ШТРИГОЛЬ Сергій Юрійович**  
Національний фармацевтичний університет  
МОЗ України (м. Харків)  
завідувач кафедри фармакології  
та фармакотерапії

доктор фармацевтичних наук, професор  
**ГОРДІЄНКО Анатолій Дмитрович**  
НТУ «Харківський політехнічний інститут» (м. Харків)  
професор кафедри органічного синтезу  
і нанотехнологій

Захист відбудеться «    » квітня 2021 р. о «13<sup>00</sup>» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті, за адресою: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

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

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » березня 2021 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03  
д.фарм.н., професор

К. Г. Щокіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Збереження здоров'я нації є важливою складовою демографічної політики держави. Тому ефективна фармакотерапія туберкульозу, який вважається однією з провідних причин смертності у світі, залишається актуальною проблемою, що потребує вирішення на державному рівні. За даними ВООЗ у 2018 р. в Україні туберкульоз вперше виявлено більше ніж у 26500 осіб. Терапія цього захворювання є тривалою і передбачає одночасне використання пацієнтом 4-5 протитуберкульозних препаратів (ПТП) [Мишин В. Ю., 2014]. Таке тривале застосування протимікробних засобів може стати причиною медикаментозно-індукованих уражень печінки (МІУП) та їх ускладнень, які загрожують життю пацієнта: синдрому гострої печінкової недостатності та синдрому печінкової енцефалопатії [Баласанянц Г.С., 2015; Степанова Н. А., 2016; Иванова Д. А., 2018; Ивашкин В. Т. и др., 2019; Shalimar et al. 2017].

Печінкова енцефалопатія характеризується порушеннями свідомості, інтелекту, поведінки, неврологічного статусу. Характер і виразність цих симптомів змінюються в залежності від її стадії [Павлов Ч. С., 2016; Иванова Д. А., 2018; Ивашкин В. Т. и др., 2019]. Вважається, що призначення гепатопротекторів одночасно із застосуванням ПТП є необхідним заходом не тільки при появі порушень функції печінки, але й при тяжкому перебігу інфекційного процесу для запобігання чи зменшення інтоксикаційного навантаження лікарськими препаратами на печінку [Баласанянц Г. С., 2015; Иванова Д. А., 2018; Ивашкин В. Т. и др., 2019].

Разом з тим існують переконливі докази, які свідчать, що кишкова мікробіота відіграє суттєву роль у двобічних зв'язках між кишечником і нервовою системою. Вісь мозок-кишечник (gut-brain axis – GBA) зв'язує емоційні та когнітивні центри мозку з функціями кишечника на периферії. Вона регулює нейрохімічні процеси в головному мозку, впливає на реактивність нейроендокринної системи у стресових умовах, а також пов'язана з тривожністю і когнітивними функціями, зокрема з пам'яттю [Carabotti M. et al., 2015; Cryan J. F. et al., 2019]. За даними літератури, хіміотерапія туберкульозу в цілому істотно не змінює загальної різноманітності мікробіому, проте різко виснажує множинні імунологічно-значущі коменсальні бактерії [Namasivayam S. et al., 2017; Wipperman M. F. et al., 2017; Verdi S. et al., 2018]. При цьому порушення стану мікробіоти після проведеної терапії ПТП можуть зберігатися не менше 1 року [Wipperman M. F. et al., 2017].

Тому цілком ймовірно, що комплекс змін в організмі, який виникає під впливом ПТП, може ініціювати розвиток гепато-ентеральної дисфункції, причому обидва стани можуть взаємно потенціювати перебіг один одного і чинити негативний вплив на функціонування ЦНС.

Зважаючи на вищевикладене, можна припустити, що комплексна фармакокорекція гепато-ентеральної дисфункції при проведенні протитуберкульозної хіміотерапії дасть можливість відновити функціональний

стан печінки та кишечника, запобігаючи розвитку та/або усуваючи розлади з боку ЦНС з урахуванням наявних переконливих доказів її взаємодії з ШКТ за віссю GBA [Carabotti M. et al., 2015; Mandal A. et al., 2018; Cryan J. F. et al., 2019].

Таким чином, усе вище зазначене обґрунтовує доцільність удосконалення тактики запобігання виникненню розладів ЦНС та їх фармакокорекції за умов розвитку гепато-ентеральної дисфункції, індукованої тривалим застосуванням протитуберкульозних засобів, зокрема, шляхом використання лікарських препаратів з нейропротекторною, гепатопротекторною та про- чи пребіотичною активністю.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.**

Робота виконана в рамках ініціативних науково-дослідних робіт кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Системна фармакологія неопіодних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах експериментальних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0114U000935, 2014-2018); «Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0118U006631, 2019-2021), в яких автор є співвиконавцем.

**Мета і завдання дослідження.** Мета дослідження – експериментально обґрунтувати можливість застосування нейро-, гепато- та ентеротропних засобів для оптимізації профілактики та корекції розладів нервової системи при медикаментозно-індукованому ураженні печінки. Для досягнення поставленої мети було сформульовано такі завдання:

1. Дослідити вплив S-аденозил-L-метіоніну, комбінації йогурту з лактулозою, а також фіксованої комбінації іпідакрин/фенібут та їх сумісного застосування на стан печінки експериментальних тварин за умов МІУП.

2. Вивчити вплив зазначених препаратів та їх комбінацій на мікробіом кишечника щурів з МІУП.

3. Визначити вплив S-аденозил-L-метіоніну, комбінації про- та пребіотика, нейропротективної комбінації іпідакрин/фенібут та їх сумісного застосування на поведінкові реакції та мнестичні функції у тварин з МІУП.

4. Дослідити вплив зазначених препаратів та їх комбінацій на процеси окисної модифікації білка, активність металопротеїнази 2 та рівні нейроспецифічних білків у гіпокампі досліджуваних тварин з МІУП.

5. Оцінити морфологічні та ультраструктурні зміни тканин гіпокампа експериментальних тварин з МІУП за умов введення досліджуваних препаратів.

*Об'єкт дослідження:* зміни функціонального стану ЦНС за умов тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину.

*Предмет дослідження:* фармакологічна активність гепато-, нейротропних засобів та засобів корекції порушень балансу кишкової мікробіоти за умов медикаментозного ураження печінки.

*Методи дослідження:* фармакологічні, фізіологічні, біохімічні, імунохімічні, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі вперше виконано порівняльне фармакологічне дослідження нейро-, гепато- та ентеротропних властивостей S-аденозил-L-метіоніну (S-AM), фіксованої комбінації іпідакрин/фенібут (Ip/Ph), композиції про- та пребіотика йогурту та лактулози (Yo/Lac) та їх поєданого введення при експериментальній енцефало- та гепато-ентеральній дисфункції, спричиненій тривалим застосуванням ізоніазиду та рифампіцину.

Вперше проведено комплексний порівняльний фармакологічний аналіз гепатопротекторної активності досліджуваних препаратів та їх комбінацій, яким встановлено, що курсове введення Yo/Lac найбільшою мірою покращує енергетичний метаболізм, знижує прояви гепатоцитолізу, карбонільного стресу, а також нормалізує структурні зміни в печінці, індуковані тривалою інтоксикацією ізоніазидом і рифампіцином. Уперше доведено, що гепатотропні ефекти досліджуваних засобів чи їх комбінацій можуть бути опосередковані також відновленням нервової регуляції функцій печінки.

Показано, що комбіноване використання Yo/Lac з S-AM і, особливо, фіксованою комбінацією Ip/Ph загалом не підвищує нейрофармакологічну активність окремо взятих препаратів та свідчить про відсутність взаємопотенціювання.

Вперше показано, що експериментальна фармакотерапія з використанням гепатопротектора S-AM чи комбінованого нейропротектора Ip/Ph значно покращує когнітивні функції за умов гепато-ентеральної недостатності, спричиненої ізоніазидом і рифампіцином. Доведено, що корекція стану мікробіоти кишечника чинить помірний позитивний вплив на пам'ять і не підвищує антиамнестичні властивості S-AM чи комбінованого нейропротекторного лікарського засобу. Вперше визначені зміни питомої активності металопротеїнази 2 у гіпокампі за умов комбінованого введення Yo/Lac чи монотерапії S-AM. Встановлено, що нейропротекторна активність S-AM, фіксованої комбінації Ip/Ph, а також Yo/Lac опосередкована зростанням цитозольних рівнів нейроспецифічних білків NCAM у 1,5 разу та зменшенням рівня GFAP та частки дегенеративно змінених нейронів у 1,8 та 1,3 разу, активацією адаптаційно-компенсаторних процесів у нейронах, синаптичному апараті, функціонуванні гемато-енцефалічного бар'єру та астроглії гіпокампа щурів за умов ізоніазид-рифампіцинової інтоксикації.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведені в дисертаційній роботі експериментальні дослідження обґрунтовують перспективи застосування відомих нейро- та гепатотропних лікарських засобів та їх комбінацій для запобігання та лікування нейрональних порушень, які можуть бути пов'язані з гепато-ентеральною дисфункцією, спричиненою тривалим використанням протитуберкульозних засобів. Отримані результати можуть бути теоретичним та експериментальним обґрунтуванням подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень з метою поглиблення сучасних уявлень щодо особливостей фармакодинаміки та взаємодії досліджених лікарських засобів.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри фармакології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 9 від 11.02.2020 р.), кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» (протокол № 7 від 21.02.2020 р.), кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (протокол № 14 від 14.01.2020 р.), кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол № 8 від 07.01.2020 р.), кафедри фармакології Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 7 від 28.02.2020 р.), кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 12 від 10.02.2020 р.), кафедри фармакології Одеського національного медичного університету (протокол № 8 від 24.02.2020 р.), кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 1 від 24.01.2020 р.), кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (протокол № 5 від 27.05.2020 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною завершеною науковою працею. За участю наукового керівника обраний напрямок дослідження, сформульовані мета та задачі, а також методичні підходи. Автором самостійно проведений інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних даних, відпрацьовані моделі та методи досліджень, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка отриманих даних, їх наукова інтерпретація, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Оформлення дисертаційної роботи та автореферату виконані дисертантом самостійно. Згідно договору «Про науково-творче співробітництво кафедри фармакології і клінічної фармакології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (ректор – член-кореспондент НАМН України, професор Т. О. Перцева) і кафедри фізіології та біохімії Дніпровського національного університету ім. Олесь Гончара (ректор – член-кореспондент НАН України, професор М. В. Поляков) за консультативної допомоги професора Ушакової Г. О. та доцента Дьомшиної О.О. проведені дослідження рівнів нейроспецифічних білків у головному мозку та печінці. Морфологічні дослідження печінки проведені за консультативної допомоги доцента Бондаренко О. О. (кафедра патологічної анатомії та судової медицини). Морфологічна характеристика та виявлення ультраструктурних змін гіпокампа проведені в лабораторії електронної мікроскопії ДЗ «ДМА МОЗ України» за консультативної допомоги доцента Бондаренко Н. С. (кафедра патологічної анатомії та судової медицини), дослідження мікрофлори кишечника проводилися за сприяння професора Степанського Д. О. (кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології).

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: II Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 10-12 жовтня 2018 р.); I Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та

їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 18 жовтня 2018 р.); II Міжнародній науковій конференції «Сьогодення біологічної науки» (м. Суми, 09-10 листопада 2018 р.); 75-й Всеукраїнській студентській науковій конференції «Medical students' conference in Poltava» (MEDSCOP 2019) (м. Полтава, 28-29 березня 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.); III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 09-11 жовтня 2019 р.); V науково-практичній конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», присвяченої пам'яті професора, д.мед.н. Вікторова Олексія Павловича (м. Київ, 22-23 жовтня 2019 р.); міжнародній науковій конференції «Neuropatologia. Neurogenetyka 2019» (м. Варшава, 15 листопада 2019 р.); IV международной научно-практической конференции «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», посвященная 35-летию кафедры фармакотерапии (м. Харків, 12-13 березня 2020 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині» (м. Полтава, 7-8 травня 2020 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 16 робіт, у тому числі 4 статті у фахових виданнях, 1 – у закордонному виданні; 11 тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 212 сторінках комп'ютерного друку і містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки і список використаних джерел в кількості 239 найменувань, з них 65 – кирилицею та 174 – латиницею. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 66 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження виконані на 94 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Wistar масою 180-220 г.

Тварини перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі в умовах інвертованого світла 8.00 – 20.00 при температурі повітря  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  та відносній вологості повітря  $50 \pm 10\%$ . Усі досліді проводили відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (м. Страсбург, 1986), «Положення про використання тварин у біомедичних дослідках», наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 14.03.2006 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.). Протоколи експериментальних досліджень та їх результати затверджені рішеннями комісії з біоетики ДЗ «ДМА МОЗ України» (протоколи №2 від 10.02.2016 р. та №6 від 30.09.2020 р.).

Усі використані в процесі проведення досліджень лікарські засоби вводили внутрішньошлунково, окрім S-AM (внутрішньом'язово), один раз на добу протягом 14 діб. Для отримання однорідної суспензії для

внутрішньошлункового введення твердих лікарських форм використаний Полісорбат LAUROPAN T/80, Італія. Дози препаратів запозичені з літературних джерел чи розраховані шляхом використання міжвидового коефіцієнта перерахунку доз [Миронов А.Н., 2012; Хабриев Р. У., 2005] та є еквівалентними терапевтичному діапазону для людини. Групи інтактного контролю та медикаментозно-індукованого ураження печінки (МІУП) отримували дистильовану воду.

Тварин було розподілено на 7 груп. I група – інтактний контроль, II – контрольна патологія (МІУП), яку відтворювали шляхом повторних інтрагастральних введень ізоніазиду та рифампіцину в дозах 50 мг/кг і 86 мг/кг маси тіла протягом 28 діб з використанням Полісорбату LAUROPAN T/80 (Італія) і дистильованої води [Бережна Л. Г., 2006]. Щури III групи з 14 доби експерименту за годину до введення ПТП інтрагастрально отримували комбінацію пребіотика лактулози в дозі 2680 мг/кг («Нормазе®», Delta Medical Promotions AG) та пробіотика, який містить 4 млрд колонієутворюючих одиниць (КУО): *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* у дозі 1 млрд КУО/кг («Йогурт», Pharmascience). Щурам IV групи внутрішньом'язово вводили S-аденозил-L-метіонін («Гептрал®», Abbott Laboratories GmbH, S-AM) у дозі 35 мг/кг. Щурам V групи за годину до введення протитуберкульозних засобів інтрагастрально вводили фіксовану комбінацію іпідакрину гідрохлорид/фенібут («Когніфен®», Olainfarm) у дозах 1/60 мг/кг. Тваринам VI групи проводили потрійну комбіновану фармакотерапію досліджуваними засобів, які використовували у III та IV групах у відповідних дозах. У щурів VII групи у відповідних дозах сумісно застосовували засоби, які вводилися у III та V групах.

Вибір методів дослідження для виконання даної роботи здійснювали відповідно до поставленим завдань.

Дослідження інтегративних функцій мозку проводили в тестах УРПУ за умов природного згасання набутої навички та скополамінової амнезії [Радионова К. С. и др., 2008; Hasanein P. et al., 2020; Elrod K., Buccafusco J. J., 1988] і «відкритого поля» [Калуев А. В., 1999]. Як інтегральні критерії використані: а) латентний період (ЛП) УРПУ; б) частка тварин, які надали перевагу «небезпечному» відсіку; в) коефіцієнт антиамнестичної дії препаратів (КАа) [Радионова К. С. и др., 2008]:

$$КАа = \frac{\Delta ЛП_{\text{препарат}} - \Delta ЛП_{\text{амнезія}}}{\Delta ЛП_{\text{інтактні}} - \Delta ЛП_{\text{амнезія}}} \times 100\%$$

$$\text{де } \Delta ЛП = ЛП_{\text{тестування}} - ЛП_{\text{вироблення рефлексу}}$$

У тесті «відкрите поле» визначали кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, заглядань у «нірки», фекальних болюсів та актів уринацій, а також частоти актів грумінгу.



З метою оцінки впливу досліджуваних препаратів на стан кишкової мікрофлори проводили бактеріологічний аналіз (визначення складу фекальної мікрофлори) [Воронкіна І. А. та співавт., 2019]. Підсумковий результат кількісного вмісту бактерій в 1 грамі фекалій виражали як lg, КУО/мл.

Забір біологічного матеріалу (кров, тканини головного мозку та печінки) для досліджень здійснювався на 29 добу від початку введення ізоніазиду та рифампіцину.

Для біохімічних досліджень тканини гіпокампу гомогенізували на холоді (+4°C) за допомогою скляного гомогенізатора в буфері, що містив трис-НСІ – 25 мМ (рН 7,4), ЕДТА – 1 мМ, β-меркаптоетанол – 2 мМ, фенілметилсульфонілфторид – 0,2 мМ та мертіолят – 0,01% у співвідношенні 1:10. Після диференційного центрифугування отримували цитозольну фракцію. Екстракцію здійснювали за допомогою тритону Х-100 (2%) [Wieckowski M. R. et al., 2009]. Цитозольну фракцію печінки також отримували шляхом диференційного центрифугування в середовищі гомогенізації: 250 мМ сахароза, 1 мМ ЕДТА, 10 мМ трис-НСІ, рН 7,4 при 0–3 °С [Wieckowski M. R. et al., 2009].

Біохімічні показники визначали загальноприйнятими методами в сироватці крові, гомогенатах гіпокампу та печінки. У сироватці крові шурів вимірювали активність аланінамінотрансферази (АЛАТ); у гомогенатах мозку – маркер окисної модифікації білків – кетонфенілгідрозони (КФГ), активність ММП 2 та вміст нейроспецифічних білків: NCAM, GFAP та S100b; в гомогенатах печінки досліджували вміст лактату та пірувату, КФГ та кальційзв'язуючий білок S100b.

Активність аланінамінотрансферази (АЛАТ) у сироватці крові визначали з використанням стандартного лабораторного тест-набору (ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна) із застосуванням біохімічного напівавтоматичного аналізатора BS-3000М (Sinnova, Китай). Дослідження активності матриксних металопротеїназ (ММП) здійснювали методом желатин-зимографії [Веремеєнко К. М. и др. 1988; Шевцова А. І. та співавт., 2013]. Рівні нейроспецифічних білків, зокрема, молекул адгезії нервових клітин (NCAM), гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) та білка S100b оцінені шляхом конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу з використанням первинних моноспецифічних поліклональних антитіл проти NCAM, GFAP та S100b, вторинних антикролячих антитіл, мічених пероксидазою хрому (Abscam, UK) та очищених протеїнів NCAM, GFAP та S100b в якості стандарту на мікропланшетному фотометрі «Anthos 2010» (Фінляндія). Стан енергетичного обміну вивчали спектрофотометрично за вмістом лактату, пірувату та їх співвідношенням. Концентрацію молочної кислоти визначали за її здатністю утворювати оцтовий альдегід у кислому середовищі; пірувату – за інтенсивністю забарвлення комплексу 2,4-динітрофенілгідрозону з піровиноградною кислотою у лужному середовищі [Мельничук Д.О. та співавт., 2014].

Для морфологічного дослідження зразки гіпокампа фіксували в 1% забуференому (рН 7,4) розчині тетраоксиду осмію (OsO<sub>4</sub>, «SPI», США). Зневоднення зразків проводили у спиртах зростаючої концентрації та

пропіленоксидом. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію Епон-812 («SPI-Pon™ 812 Epoxy Embedding Kit», США). Аналіз напівтонких зрізів проводили за методом світлової мікроскопії за допомогою тринокулярного світлооптичного мікроскопа «Primo Star Carl Zeiss» з фотовиходом та використанням об'єктивів  $\times 10$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ . Зрізи забарвлювали за допомогою 1% водного розчину толуїдинового синього. Аналіз СА1 поля гіпокампа щурів здійснювали в ручному режимі з використанням програми аналізу цифрових зображень Image J (ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA), в ході якого визначали питому кількість дегенеративнозмінених нейронів (%).

Для ультраструктурного дослідження з отриманих зразків гіпокампа на ультрамікротомі УМТП-6 М («SELMІ», Україна) виготовляли зрізи товщиною 60-80 нм з подальшим їх розміщенням на опорних сітках (Mesh Regular Grid 200). Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЭМ-100-01 («SELMІ», Україна) при напрузі прискорення 70-75кВ і первинних збільшеннях від 4000 до 20000 за стандартною схемою [Куо J., 2014]. Електронні мікрофотографії отримували за допомогою цифрової системи виводу зображень SEO-SCAN.

Фрагменти печінки фіксували в 10% забуференому в фізіологічному розчині формаліні (рН 7,4) протягом 24 годин при кімнатній температурі. В подальшому дослідні зразки зневоднювали у висхідних розчинах ізопропанолу, просвітлювали в ксилолі та заливали в парафін. Підготовку проб здійснювали за допомогою гістопроектора Thermo STP 120 і мікротома Thermo HM 340. Для морфологічного дослідження структурних змін у печінці виготовляли зрізи тканин товщиною 5 мкм. Дві серії зрізів фарбували гематоксином та еозином і ШИК-реакцією для виявлення складних вуглеводів. Всі морфологічні критерії оцінювали в дев'яти різних полях зору (FOV) для кожного зразка при збільшенні  $\times 400$ . Для світлооптичного дослідження забарвлених препаратів і мікрофотографування використовували на мікроскопі Zeiss Axio Imager A1.

Статистичну обробку даних проводили з використанням ліцензійної програми аналізу StatPlus, AnalystSoft Inc. – програма статистичного аналізу, версія 6. (див. [www.analystsoft.com/ua/](http://www.analystsoft.com/ua/)). Зважаючи на те, що розмір груп складав не більше 10 тварин, а розподіл кількісних змінних у групах переважно не відповідав нормальному закону (за критерієм Шапіро-Вілка), порівняльний аналіз проводили за допомогою непараметричного *U*-критерію Манна-Вітні. Для категоріальних показників порівняння груп проводилося з використанням точного критерію Фішера. Для множинних міжгрупових порівнянь використаний критерій Крускала-Волліса.

Для опису змін дослідних показників використані середнє арифметичне значення (*M*) та стандартна похибка середнього ( $\pm m$ ), а також медіана та інтерквартильний розмах (*Me*, 25%; 75%) у графіках. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$  (95%).

**Результати та їх обговорення.** *Медикаметозно-індуковане ураження печінки.* Як свідчать результати досліджень, субхронічне внутрішньошлункове введення туберкулоцидних засобів ізоніазиду та рифампіцину асоціювалося з

проявами гепатоцитолізу (підвищення на 54,4% ( $p < 0,05$ ) активності сироваткової АЛАТ), активацією анаеробного шляху метаболізму глюкози (посилення у 4,8 разу ( $p < 0,05$ ) накопичення лактату та зростання у 13,6 разу ( $p < 0,05$ ) співвідношення лактат/піруват), інтенсифікацією реакцій окисної модифікації білка (збільшення на 43,7% ( $p < 0,05$ ) вмісту КФГ), а також порушеннями нервової регуляції функції печінки, на яке вказує зниження на 44,4% ( $p < 0,05$ ) вмісту кальцій-зв'язувального білка S-100b у гомогенатах органу. Морфологічні зміни цього органу виражалися збільшенням на 39,4% ( $p < 0,05$ ) відносної маси, а також характеризувалися лімфогістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів, інтерстиційним набряком та гідропічною дистрофією гепатоцитів.

Поряд з цим спостерігали вагомі зрушення балансу мікроорганізмів кишечника, насамперед, серед таких представників кишкової мікрофлори: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* та *E. coli*. Так, у порівнянні з групою інтактного контролю чисельність цих видів мікроорганізмів була на 21,3% ( $p < 0,01$ ), 20,0% ( $p < 0,05$ ) та 52,9% ( $p < 0,001$ ) відповідно нижчою, причому відсоток кишкової палички зі зниженою ферментативною активністю зростав у 4,6 разу ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що тривале введення ізоніазиду та рифампіцину погіршувало процеси навчання, консолідації та відтворення пам'ятного сліду в тесті УРПУ, що проявлялося статистично значимим зниженням показника ЛП умовної навички на 36,7% ( $p < 0,05$ ) та високою часткою тварин (56%,  $p < 0,05$ ) з відсутнім умовним рефлексом у відповідний проміжок часу. У тесті «відкрите поле» в групах щурів з МІУП спостерігалось істотне пригнічення рухової та орієнтовно-дослідницької активності у вигляді виразного зменшення кількості перетнутих квадратів на 27,7% ( $p < 0,05$ ) і числа вертикальних підйомів на 35,1% ( $p < 0,05$ ). Також відмічалася інтенсифікація вільнорадикальних процесів у гіпокампі за рахунок статистично значущого зростання вмісту карбонільних похідних на 39,5% ( $p < 0,05$ ), зменшення на 14 % ( $p < 0,05$ ) NCAM, збільшення на 17,8% ( $p = 0,2$ ) та 41,1% ( $p < 0,05$ ) рівнів GFAP і білка S100b відповідно.

Морфологічний та ультраструктурний аналіз встановив суттєві морфологічні зміни в CA1 полі гіпокампа у вигляді порушень з боку нейронального, гемомікроциркуляторного, нейрогліального компонентів та нейропілю за рахунок зменшення щільності нейронів та збільшення у 8,57 разу ( $p < 0,05$ ) питомої кількості дегенеративно змінених нейроцитів. Визначено, що серед дегенеративно змінених нейронів значною була частка клітин із гіперхромними зменшеними в розмірах перикаріонами, потоншеними відростками та вакуолізованою нейроплазмою за рахунок порушень мітохондріального апарату. Виявлялися збільшені світлі гіпохромні нейрони округлої форми та ознаками тигролізу, а також нейрони з явищами необоротного ушкодження, які були пікнотично змінені, мали зморщені деформовані перикаріони та відростки з різко гіперхромною нейроплазмою і ідентифікувались як апоптотично змінені нейрони. Астроцити були збільшеними у розмірі за рахунок виразного набряку, а стінки артеріол та гемокапілярів зазвичай були потовщеними переважно за рахунок набряку

ендотеліоцитів та базальної мембрани, а також виразного периваскулярного та помірного периневрального набряку. Зміни з боку нейропілю характеризувалися його набряком та появою сітчатості (глія набувала вигляду губки).

Отже, субхронічне введення щурам ізоніазиду та рифампіцину протягом 14 діб призводить до медикаментозно індукованого ураження печінки (МІУП) та змін мікробіоценозу кишечника у вигляді виснаження коменсальної флори. Описані зміни можуть свідчити про гепато-ентеральну дисфункцію, яка ініціює розлади функціонування інших органів і систем, зокрема ЦНС.

*Стан печінки.* Порівняльним аналізом гепатотропних властивостей використаних у дослідженні засобів та їх комбінацій за умов ізоніазид-рифампіцинової інтоксикації встановлено, що максимальне (на 28,8%,  $p < 0,05$ ) зниження підвищеної активності АлАТ відбувалося на тлі курсового введення S-AM як самостійно, так і сумісно з Yo/Lac (35,8%,  $p < 0,05$  відносно групи МІУП). Поєднане використання S-AM та Yo/Lac сприяло відновленню активності АлАТ практично до рівня фізіологічних показників групи інтактного контролю, тоді як при комбінованому введенні Yo/Lac з Ip/Ph активність зазначеної печінкової трансамінази за своїми параметрами статистично значимо перевищувала значення показників тварин групи інтактного контролю (рис. 1).

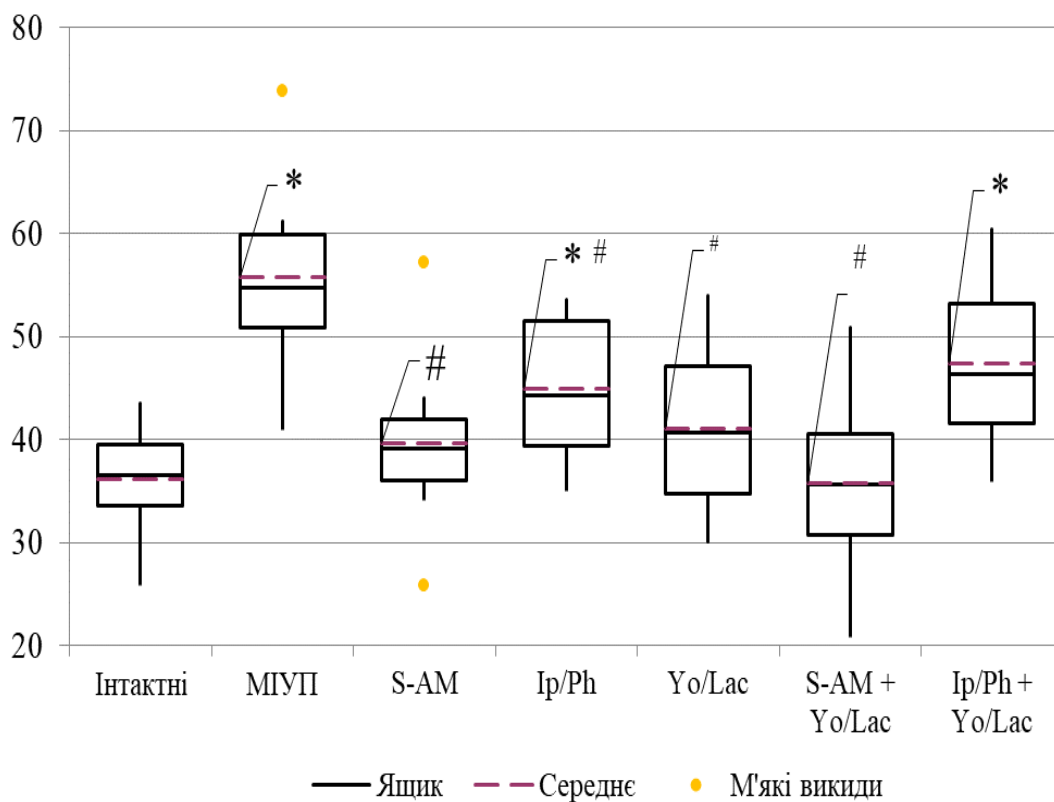


Рис. 1. Активність АлАТ (МО/л) в сироватці крові щурів за умов експериментальної фармакотерапії на 29 добу дослідження, М, Ме (25%–75%). \* –  $p < 0,05$  відносно інтактного контролю; # –  $p < 0,05$  відносно групи з МІУП.

Доведено, що використання S-AM на тлі про/пребіотикотерапії статистично значуще в 1,28 разу ( $p < 0,05$ ) знижувало рівень КФГ і найбільшою мірою сприяло наближенню значень цього маркера «окисного стресу» до показників групи інтактного контролю (табл. 1). Водночас за умов курсового введення Yo/Lac та Ip/Ph показники інтенсивності процесів окисної модифікації білка істотно не відрізнялися від таких у групі тварин з МІУП, що певною мірою свідчило про неефективність даного фармакотерапевтичного підходу.

Таблиця 1

**Показники енергетичного метаболізму та процесів ОМБ у печінці щурів за умов введення ізоніазиду та рифампіцину на тлі експериментальної терапії на 29 добу дослідження ( $M \pm m, n=8$ )**

Група тварин	Лактат мкмоль/мг тканини	Піруват мкмоль/мг тканини	Лактат/ піруват	КФГ у.о./г. білка
МІУП	$9,73 \pm 0,84^*$	$0,07 \pm 0,001^*$	139	$0,204 \pm 0,0095^*$
Інтактний контроль	$2,04 \pm 0,19$	$0,20 \pm 0,02$	10,2	$0,142 \pm 0,0070$
S-AM	$3,48 \pm 0,4^{*\#}$	$0,12 \pm 0,01^{*\#}$	28,3	$0,171 \pm 0,0059^{*\#}$
Ip/Ph	$3,12 \pm 0,3^{*\#}$	$0,11 \pm 0,01^{*\#}$	27,8	$0,160 \pm 0,0075^{\#}$
Yo/Lac	$2,17 \pm 0,12^{\#}$	$0,18 \pm 0,03^{\#}$	12,1	$0,166 \pm 0,0110^{\#}$
S-AM + Yo/Lac	$3,15 \pm 0,29^{\#}$	$0,02 \pm 0,001^*$	157,5	$0,146 \pm 0,0049^{\#}$
Ip/Ph + Yo/Lac	$2,84 \pm 0,33^{\#}$	$0,02 \pm 0,001^*$	142	$0,178 \pm 0,0127^*$

Примітки: \* –  $p < 0,05$  відносно показників групи інтактного контролю;  
# –  $p < 0,05$  відносно показників групи тварин з МІУП

Встановлено, що в групах тварин з МІУП, котрим протягом 14 діб вводили комбінацію Yo/Lac, рівень лактату був на 79% ( $p < 0,05$ ) нижчим від значень групи щурів групи контрольної патології, а співвідношення лактат/піруват максимально наближалось до рівня фізіологічних значень групи інтактного контролю. Порівняну терапевтичну ефективність продемонстрували також S-AM і фіксована комбінація Ip/Ph, які викликали зменшення вмісту молочної кислоти на 64,2% ( $p < 0,05$ ) та 67,9% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Однак слід зазначити, що сумісне призначення як Yo/Lac та S-AM, так і комбінації Ip/Ph з про- та пребіотиком не покращувало перебіг енергетичного метаболізму в печінці: на тлі достатньо виразного зниження вмісту лактату у 3,1 разу (S-AM;  $p < 0,05$ ) та 3,4 разу (Ip/Ph;  $p < 0,05$ ) реєструвалося істотне виснаження пірувату, а співвідношення цих біохімічних маркерів майже не відрізнялось від показника тварин з МІУП, що певною мірою свідчило як про можливе порушення

процесів синтезу ПВК у клітині, так і про його ймовірно інтенсивне залучення до реакцій циклу трикарбонових кислот.

Всі зазначені лікарські препарати та їх комбінацій різною мірою сприяли достовірному ( $p < 0,05$ ) відновленню вмісту білка S-100b в печінці. Під впливом Ір/Ph чи Yo/Lac він зростав на 80%, за комбінації S-AM або Ір/Ph з Yo/Lac – на 75% та 62%, на тлі S-AM – на 30% проти зниженого показника нелікованих тварин. Це вказує, що гепатотропні властивості лікарських препаратів можуть бути опосередковані відновленням нервової регуляції функції цього органу.

Гістологічні характеристики печінки за умов курсового введення Yo/Lac майже не відрізнялися від таких у групі інтактних тварин, проте про/пребіотикотерапія не впливала на зміни гістоструктури печінки при використанні S-AM та фіксованої комбінації Ір/Ph (рис. 2).

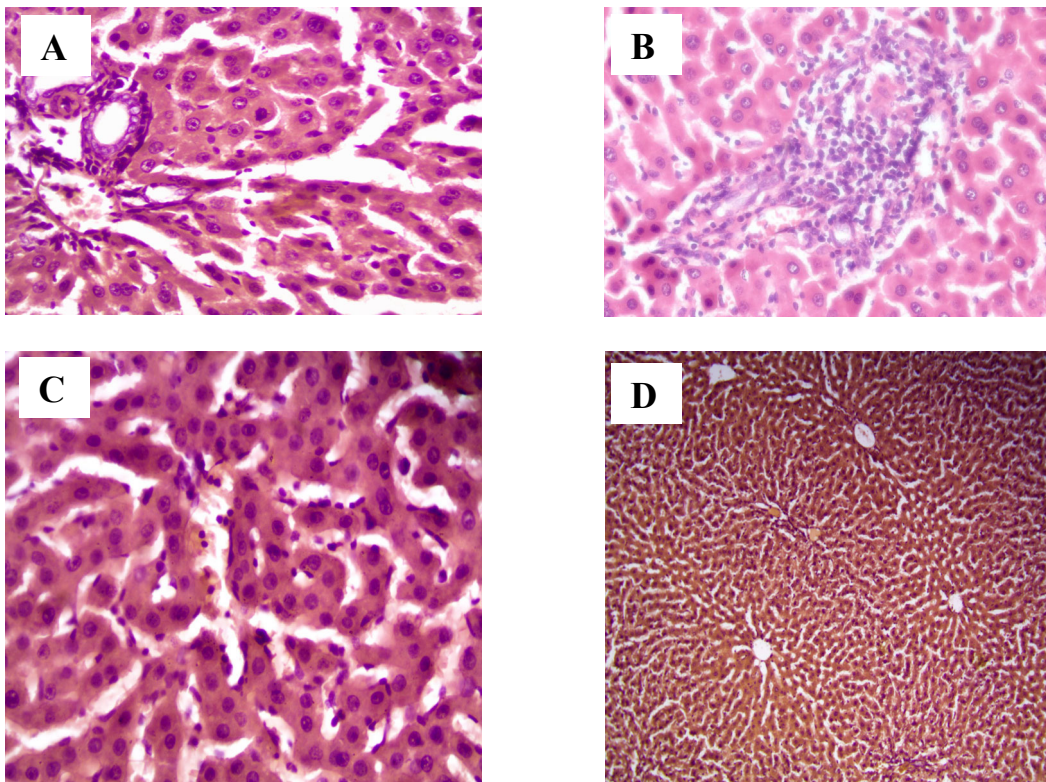


Рис. 2. Гістологічні зрізи печінки тварин інтактної групи (А), тварин із МІУП (В), щурів з МІУП, які отримували Yo/Lac (С) чи поєднану терапію Yo/Lac з фіксованою комбінацією Ір/Ph (D)\*. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 400$  (\* $\times 100$ ).

Отже, відповідно до отриманих результатів, оптимальний рівень гепатопротекції при МІУП, індукованого ізоніазидом та рифампіцином, мав місце за умов про/пребіотикотерапії, оскільки характеризувався найбільшою універсальністю впливу: зниженням виразності явищ гепатоцитолізу та активності процесів вільнорадикального окиснення, а також оптимізацією енергетичного метаболізму у печінці, що додатково підтверджено морфологічними характеристиками. Водночас поєднане використання Yo/Lac та Ір/Ph за відповідних умов не характеризувалося взаємопотенціюванням



фармакологічного ефекту за більшістю досліджених критеріїв та узгоджувалося зі значеннями відносної маси печінки та характеристиками гістоархітекtonіки цього органу, які виявлялися лімфоплазмогістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів та набряком простору Діссе (рис. 2).

*Стан мікробіоти кишечника.* Визначено, що застосування Yo/Lac на тлі застосування ізоніазиду та рифампіцину характеризувалося відновленням чисельності *Lactobacillus spp.*, чисельність яких була на 28,5% ( $p < 0,05$ ) вищою, ніж у групі тварин з МІУП (рис.3).

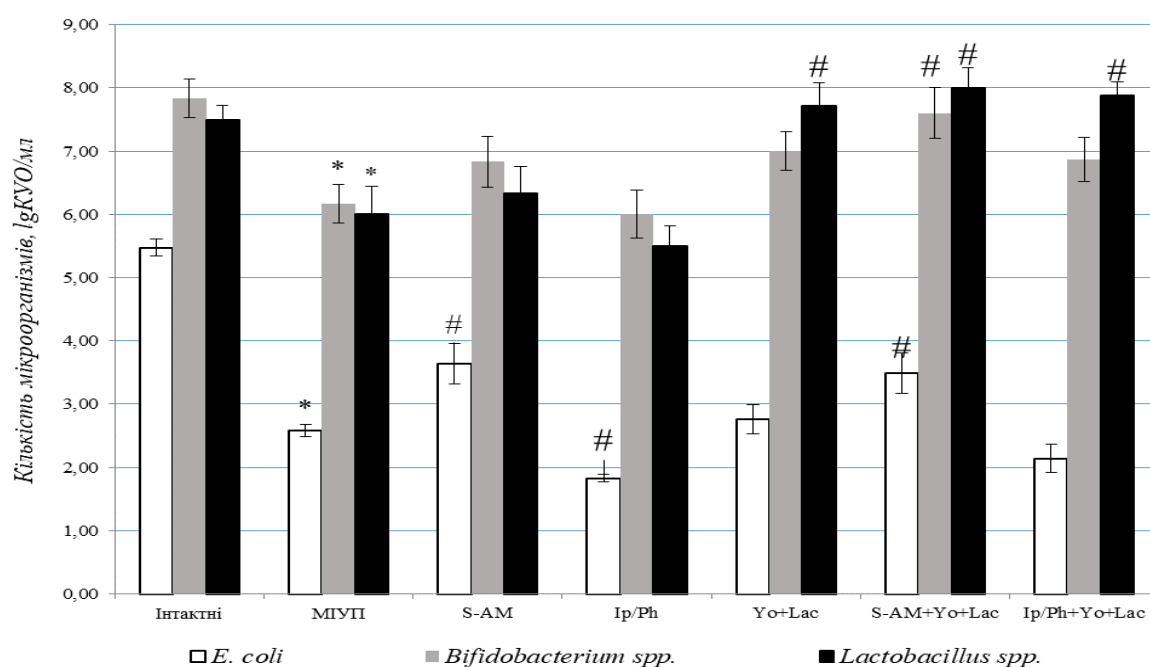


Рис. 3. Результати вивчення впливу досліджуваних препаратів на кількісний склад кишкової мікробіоти щурів на 29 добу ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ). \* –  $p < 0,05$  відносно показників групи інтактного контролю; # –  $p < 0,05$  відносно показників групи тварин з МІУП.

Окрім того, відмічалася виразна тенденція до зростання на 13,5% ( $p=0,082$ ) числа *Bifidobacterium spp.* Відносно загальної кількості *E. coli* суттєвих змін не було виявлено, проте чисельність лактозонегативної кишкової палички у загальній популяції мало відрізнялася від показника інтактного контролю та була на 73,2% ( $p < 0,05$ ) нижче ніж у групі МІУП (табл. 2). Монотерапія S-AM чи комбінацією Ip/Ph істотно не вплинула на стан пригніченої мікробіоти. Включення в експериментальну гепато- чи нейропротекторну терапію комплексу Yo/Lac позитивно вплинуло на відновлення порушеного ізоніазидом та рифампіцином мікробіоценозу. Пошкоджену мікробіоту найкраще відновлювала комбінація Yo+Lac+S-AM. Щури, які отримували її, не мали статистичної різниці кількісного складу кишкової мікробіоти і за відповідними показниками суттєво не відрізнялися від інтактного контролю. Чисельність *Lactobacillus spp.* була на 33,3% ( $p < 0,05$ ), *Bifidobacterium spp.* – 23,2% ( $p < 0,05$ ), а *E. coli* – 35,% ( $p < 0,05$ ) вище значень групи з МІУП (рис.3).

**Рівні (%) лактозонегативної *E. coli* у загальній популяції кишкової палички у фекальних масах щурів з МІУП за умов експериментальної терапії**

№ п/п	Група тварин	%
1.	МІУП	5,33*
2.	Інтактний контроль	1,17
3.	S-AM	10,0 <sup>#</sup>
4.	Ip/Ph	11,4 <sup>#</sup>
5.	Yo/Lac	1,43 <sup>#</sup>
6.	S-AM + Yo/Lac	1,60
7.	Ip/Ph + Yo/Lac	3,13

Примітки: \* –  $p < 0,05$  відносно показників групи інтактного контролю;  
# –  $p < 0,05$  відносно показників групи тварин з МІУП

При цьому відсоток лактозонегативної *E. coli* виявляв чітку тенденцію до зниження. Зокрема, він був у 1,7 разу ( $p = 0,066$ ) нижче відповідного значення тварин з контрольною патологією та статистично значуще в 1,84 разу ( $p < 0,05$ ) поступався показнику щурів, які отримували S-AM (табл. 2).

*Стан нервової системи: інтегративні функції.* При оцінці впливу досліджуваних засобів та їх комбінацій на показник ЛП УРПУ за умов МІУП встановлено, що істотний вплив на цей параметр чинили як S-AM, так і застосування фіксованої комбінації Ip/Ph (рис. 4).

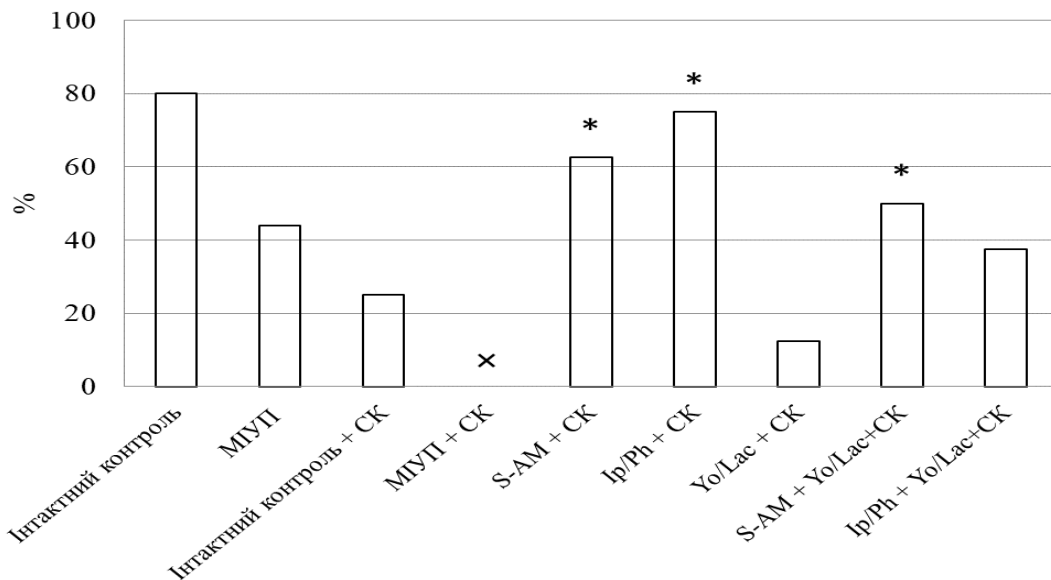


Рис. 4. Розподіл тварин з набутою навичкою за умов застосування скополаміну (СК) у тесті УРПУ в щурів з медикаментозно-індукованим ураженням печінки. \* – статистична значущі відмінності з показником групи МІУП+СК, × – статистична значущі відмінності з показником групи МІУП (критерій  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ );



Зокрема, показники ЛП при тестуванні набутої навички на 29 добу експерименту за умов введення Ір/Ph у 3,23 разу ( $p < 0,05$ ), а під впливом S-AM в 3,14 разу ( $p < 0,05$ ) перевищували показники групи контрольної патології. Корекція стану мікробіоти кишечника також чинила позитивний вплив на мнестичні функції, однак за своїм потенціалом поступалася S-AM та фіксованій комбінації Ір/Ph.

Слід зазначити, що поєднане використання Yo/Lac та S-AM, а також Ір/Ph з Yo/Lac за умов гепатоінтестинальної дисфункції показали зіставний за виразністю результат у порівнянні з монотерапією зазначеними препаратами, що вказує на відсутність значущого потенціювання антиамнестичних властивостей S-AM чи фіксованої комбінації Ір/Ph з Yo/Lac (рис. 4).

Використані препарати та їх комбінації з Yo/Lac по-різному впливали на поведінкову активність тварин. Зокрема, S-AM більшою мірою підвищував локомоторну активність (+ 45,1% числа перетнутих квадратів,  $p < 0,05$ ) та покращував емоційний стан (збільшення в 2,2 разу показника частоти актів грумінгу ( $p = 0,04$ ) тварин з МІУП, тоді як введення фіксованої комбінації Ір/Ph призводило до посилення дослідницької активності – показник числа заглядань у «нірки» був на 70,6% ( $p < 0,05$ ) вище значень групи МІУП. У свою чергу, сумісне використання S-AM з Yo/Lac поліпшувало емоційний стан тварин без суттєвого впливу на рухово-дослідницьку активність. Слід зазначити, що Yo/Lac і самотійно, і при сумісному використанні з Ір/Ph істотно не змінювали поведінкові реакції в тесті «відкрите поле» у щурів на тлі тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину.

*Стан нервової системи: нейрохімічні дослідження.* Дослідження на щурах з ізоніазид-рифампіциновим ураженням печінки показало, що всі використані засоби різною мірою здатні пригнічувати перебіг реакцій ОМБ за умов МІУП. Доведено, що як курсове (протягом 14 діб) введення S-AM, так і призначення комбінації Ір/Ph чи Yo/Lac сприяло статистично значущому зменшенню рівнів КФГ у мозку в 1,29 ( $p < 0,05$ ), в 1,36 ( $p < 0,01$ ) та в 1,24 ( $p < 0,01$ ) разу, тоді як поєднане використання S-AM чи Ір/Ph разом з Yo/Lac не чинило виразного впливу на цей показник, а отримані результати статистично не відрізнялись від показників групи контрольної патології.

Аналіз результатів ензим-зимографії показав, що хоча питома активність матриксної металопротеїнази 2 в гіпокампі щурів з МІУП практично не змінювалась, на тлі застосування Yo/Lac спостерігалось вірогідне підвищення цього показника. Протилежні результати отримані при введенні S-AM – питома активність ММП2 статистично значуще знижувалася у порівнянні з контролем. Введення Ір/Ph, а також S-AM та Ір/Ph у комплексі з Yo/Lac не чинило виразного впливу на активність цього фермента, а отримані відмінності проявлялися лише у вигляді тенденції.

Дослідження впливу лікарських препаратів та їх комбінацій на вміст нейроспецифічних білків у цитозольній фракції гіпокампа тварин з медикаментозним ураженням печінки показали, що введення гепатопротектора S-AM чи фіксованої комбінації Ір/Ph або ж корекція стану мікробіоти кишечника (Yo/Lac) сприяли значущому росту відносного вмісту NCAM на

38,7% ( $p < 0,01$ ), 39,6% ( $p < 0,01$ ) та 49,2% ( $p < 0,01$ ) відповідно. Характерно, що поєднане використання S-AM і Yo/Lac не чинило істотного впливу на вміст NCAM у гіпокампі щурів з МІУП (табл. 3).

Таблиця 3

**Відносний вміст молекули адгезії нервових клітин (NCAM), гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) та білка S100b у цитозольній фракції гіпокампа щурів з ізоніазид-ріфампіциновою інтоксикацією на тлі експериментальної фармакотерапії на 29 добу дослідження**

Група тварин	NCAM, мкг/мг	GFAP, мкг/мг	S100b, мкг/мг
МІУП	8,85 ± 0,30*	3,64 ± 0,20	1,47 ± 0,12*
Інтактний контроль	10,3 ± 0,53	3,09 ± 0,27	1,04 ± 0,09
S-AM	12,3 ± 0,78 <sup>##</sup>	2,73 ± 0,29 <sup>##</sup>	1,41 ± 0,33
Ip/Ph	13,2 ± 0,70 <sup>##</sup>	2,03 ± 0,26 <sup>##</sup>	1,92 ± 0,38
Yo/Lac	12,4 ± 0,42 <sup>##</sup>	2,76 ± 0,10 <sup>##</sup>	1,68 ± 0,33
S-AM + Yo/Lac	9,48 ± 0,39	3,80 ± 0,27	1,44 ± 0,27
Ip/Ph + Yo/Lac	11,2 ± 0,60 <sup>#</sup>	3,31 ± 0,40	1,66 ± 0,53

Примітки: \* –  $p < 0,05$  відносно показників групи інтактного контролю;  
 # –  $p < 0,05$  відносно показників групи тварин з МІУП;  
 ## –  $p < 0,01$  відносно показників групи тварин з МІУП.

Максимальне (на 44,2%,  $p < 0,01$ ) зниження вмісту GFAP у цитоплазматичній фракції гіпокампа щурів на тлі тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину реєструвалося при використанні комбінації Ip/Ph, тоді як експериментальна терапія S-AM чи Ip/Ph у поєднанні з Yo/Lac не чинила впливу на вміст цієї нейроспецифічної молекули у гіпокампі щурів з контрольною патологією. Жоден з варіантів експериментальної терапії істотно не впливав на відносний вміст білка S100b: максимальні зміни його рівня (зростання на 30,6%,  $p > 0,05$ ) мали місце лише при введенні Ip/Ph (табл. 3).

*Стан нервової системи: морфологічні, морфометричні та електронно-мікроскопічні дослідження гіпокампа.* Експериментально визначено, що за умов МІУП застосування S-AM, фіксованої комбінації Ip/Ph чи Yo/Lac обмежувало пошкоджувальний вплив патологічних процесів, які розвинулися в організмі при тривалому використанні протитуберкульозних препаратів. Характерно, що гістологічні зміни, які спостерігалися у тварин під час експериментальної терапії, залежали від впливу конкретного досліджуваного засобу (рис. 5).

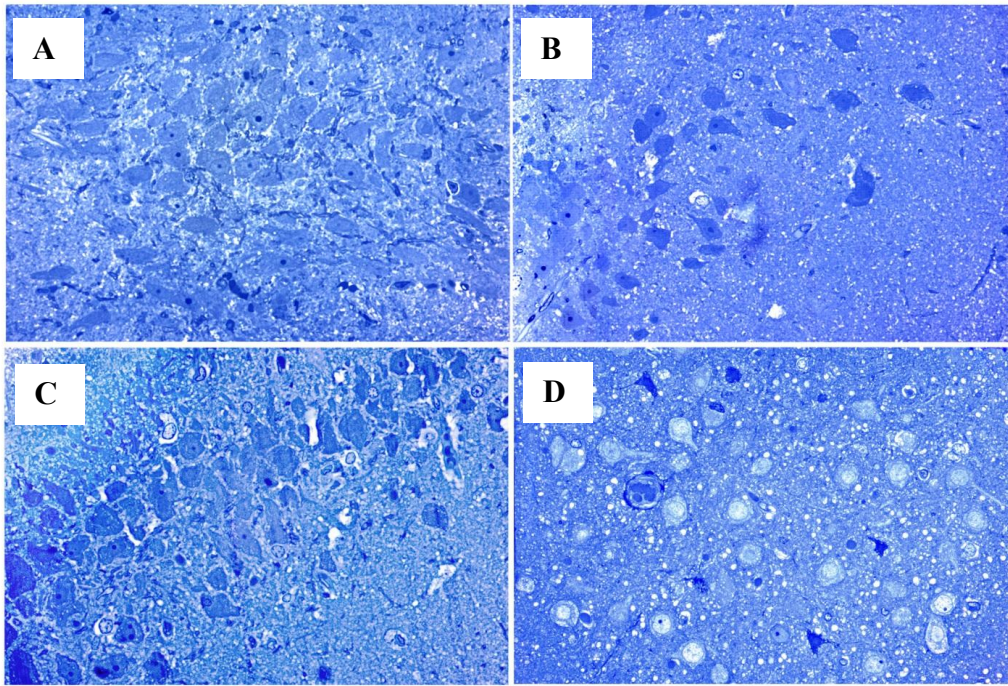


Рис. 5. Гістологічна характеристика СА1 зони гіпокампа щурів інтактної групи (А), тварин із МІУП (В), МІУП + S-AM (С), МІУП + Ір/Ph (D). Напівтонкі зрізи. Забарвлення 1% водним розчином толуїдинового синього.  $\times 400$ .

У щурів, яким проводилася експериментальна терапія S-AM, щільність нейронів у досліджуваній зоні гіпокампа не відрізнялася від показника інтактних щурів. Водночас чисельність дегенеративно змінених нейронів у СА1 полі гіпокампа була значною, а їх питома кількість у 4,61 разу ( $p < 0,05$ ) перевищувала показники інтактного контролю. Проте порівняно зі щурами з МІУП частка дегенеративно змінених нейронів була на 41,8% ( $p < 0,05$ ) меншою. Зміни з боку нейроглії характеризувалися виразним набряком астроцитів та їх відростків, а стан гемомікроциркуляторного русла характеризувався помірним набряком стінки судин та периваскулярного простору.

У групі щурів із МІУП, які отримували фіксовану комбінацію Ір/Ph, нейрональний склад СА1 поля гіпокампа був представлений переважно великими світлими круглими клітинами, а щільність нейронів візуально не відрізнялася від інтактної групи тварин. Частка гіперхромних нейронів та клітин із деформованими зморщеними перикаріонами залишалась значною, однак при порівнянні зі значенням групи МІУП була на 43,53% ( $p < 0,05$ ) нижчою. Зміни нейрогліального компоненту характеризувалися помірним набряком астроцитів. Водночас морфологія олігодендроцитів суттєво не відрізнялася від норми. Поряд з цим, у зазначеній групі відзначався помірний периваскулярний набряк, сладж-синдром, набряк ендотеліоцитів та незначний перинеурональний набряк, також спостерігалася сітчатість нейропілю.

У групі щурів із МІУП, які отримували Yо/Lас, нейрональний склад СА1 поля гіпокампа характеризувався присутністю нормохромних нейронів, поруч із якими відзначалися гіперхромні нейрони зі щільною цитоплазмою та потоншеними відростками. У цитоплазмі цих клітин візуалізувалися вакуолі.

Чисельна кількість дегенеративно змінених нейронів була значною і становила  $55,87 \pm 4,23\%$ , проте була на  $19,4\%$  ( $p < 0,05$ ) нижчою від щурів із МІУП. Подібно до попередніх груп, відмічався набряк астроцитів, які нерідко були розташовані поруч із перикаріонами нейронів (сателітоз).

Доцільність нейропротекторної терапії за умов МІУП додатково доведена на прикладі застосування S-AM, Ip/Ph та Yo/Lac при ультраструктурному дослідженні неокортексту та гіпокампу. Визначено, що ці засоби сприяють активації адаптаційно-компенсаторного потенціалу нейронів, зменшенню дезорганізації синаптичних везикул та набряку пресинаптичних терміналей, зменшенню виразності змін ГЕБ та редукції пошкодження астроглії в гіпокампі за негативного впливу процесів, які розвиваються при тривалому використанні ізоніазиду та рифампіцину. Завдяки цьому досліджувані препарати можуть запобігати процесам ушкодження нейроцитів та їх подальшому апоптозу, насамперед, при гепатоентеральній недостатності, спричиненій медикаментозними ксенобіотиками.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено експериментальне вирішення актуального завдання фармакології, яке полягає у теоретичному обґрунтуванні використання S-аденозил-L-метіоніну, фіксованої комбінації іпідакрин/фенібут і сполучення про- та пребіотика (йогурту та лактулози) як засобів оптимізації лікування токсичного ураження печінки та дисбіозу товстого кишечника, а також когнітивних функцій мозку, спричинених тривалим застосуванням протитуберкульозних засобів.

1. Гепатопротектор S-аденозил-L-метіонін, фіксована нейропротекторна комбінація іпідакрину гідрохлорид/фенібут чи комбінація пробіотика йогурту з пребіотиком лактулозою виразно зменшують гепатотоксичність протитуберкульозних засобів ізоніазиду та рифампіцину. Застосування йогурту з лактулозою має певні переваги над S-аденозил-L-метіоніном та комбінацією іпідакрин/фенібут, адже найбільш збалансовано покращує енергетичний метаболізм (зменшення вмісту молочної кислоти на  $79\%$  ( $p < 0,05$ ) та максимальне наближення значень співвідношення лактат/піруват до показників інтактних тварин), знижує прояви гепатоцитолізу та карбонільного стресу (зниження активності АлАТ та вмісту КФГ на  $26,3\%$  ( $p < 0,05$ ) і  $18,8\%$  ( $p < 0,05$ ), а також запобігає виникненню структурних змін печінки внаслідок тривалої інтоксикації протитуберкульозними засобами. Зазначені позитивні зміни доповнюються позитивним впливом фіксованої комбінації іпідакрин/фенібут, йогурту і лактулози, а також їх комбінацій на нервову регуляцію функцій печінки, на що вказує відновлення вмісту нейроспецифічного кальцій-зв'язувального білка S-100b у гомогенатах органу, зниження якого на  $44,4\%$  ( $p < 0,05$ ) викликає комбінація ізоніазиду та рифампіцину. Поєднання про- та пребіотика з S-аденозил-L-метіоніном чи фіксованою комбінацією іпідакрин/фенібут характеризується відсутністю взаємопотенціювання гепатотропних ефектів.

2. Комбінація S-аденозил-L-метіоніну з йогуртом і лактулозою характеризується сумациєю фармакологічної активності окремо взятих компонентів щодо основних мікробіологічних показників товстого кишечника і найкращою мірою відновлює якісний та кількісний склад коменсальної кишкової мікробіоти. Кількість *Lactobacillus spp.* зростає на 33,3 % ( $p < 0,05$ ), *Bifidobacterium spp.* – на 23,2 % ( $p < 0,05$ ), та *E.coli* – на 35,0 % ( $p < 0,05$ ), а відсоток популяції лактозонегативної *E. coli* в 3,33 разу нижчий щодо показників тварин з МГУП.

3. Фіксована комбінація іпідакрин/фенібут чи S-аденозил-L-метіонін знижують амнестичний ефект скополаміну, оскільки в 3,23 і в 3,14 ( $p < 0,05$ ) разу відповідно збільшують латентний період УРПУ за тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину. Виявлена ноотропна активність S-аденозил-L-метіоніну розширює знання про його психотропні властивості. За ступенем антиамнестичної активності досліджувані препарати та їх комбінації розташовуються таким чином: іпідакрин/фенібут (75% тварин зі збереженою навичкою,  $p < 0,05$ ) > S-аденозил-L-метіонін (62,5%,  $p < 0,05$ ) > S-аденозил-L-метіонін + йогурт/лактолоза (50%,  $p < 0,05$ ) > іпідакрин/фенібут + йогурт/лактолоза (37,5%) > йогурт/лактолоза (12,5%). S-аденозил-L-метіонін на 45,1% ( $p < 0,05$ ) підвищує локомоторну активність та покращує емоційний стан (зростання в 2,2 разу частоти актів грумінгу,  $p < 0,05$ ), фіксована комбінація іпідакрин/фенібут в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) збільшує дослідницьку активність щурів на тлі введення ізоніазиду та рифампіцину. Поєднання S-аденозил-L-метіоніну з про/пребіотиком покращує емоційний стан тварин (зменшення на 75% ( $p < 0,05$ ) кількості болосів/уринацій).

4. Використання досліджуваних гепато- чи нейропротектора, а також йогурту з лактулозою найбільшою мірою пригнічує інтенсивність процесів ОМБ у гіпокампі, зменшуючи рівень КФГ в 1,24-1,29 разу ( $p < 0,05$ ). Комбіноване введення йогурту та лактулози асоційоване зі збільшенням в 1,55 разу ( $p < 0,05$ ), а S-аденозил-L-метіоніну – зі зниженням на 35% ( $p < 0,05$ ) питомої активності ММП 2 у цитозольній фракції гіпокампа щурів на тлі тривалого введення ізоніазиду і рифампіцину. S-аденозил-L-метіонін чи фіксована комбінація іпідакрину гідрохлорид /фенібут або йогурт/лактолоза сприяють зростанню на 38,7 % ( $p < 0,05$ ), 39,6 % ( $p < 0,05$ ) та 49,2% ( $p < 0,05$ ) відповідно відносного вмісту молекули адгезії нервових клітин NCAM у гіпокампі. Поєднане використання S-аденозил-L-метіоніну чи іпідакрин/фенібут разом з йогуртом/лактолозою протягом 14 діб не чинить виразного впливу на досліджені показники.

5. S-аденозил-L-метіонін на 41,8% ( $p < 0,05$ ), фіксована комбінація іпідакрин/фенібут на 43,5% ( $p < 0,05$ ) та комбінація йогурт/лактолоза на 19,4% ( $p < 0,05$ ) зменшують частку дегенеративно змінених нейронів гіпокампа щурів на тлі введення ізоніазиду та рифампіцину та сприяють активації адаптаційно-компенсаторного потенціалу нейронів, зниженню дезорганізації синаптичних везикул та набряку пресинаптичних терміналей, зменшенню виразності змін ГЕБ та редукції пошкодження астроглії гіпокампа, які ініціюються введенням ізоніазиду та рифампіцину.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Жилюк В. І., Ушакова Г. О., Харченко Ю. В. Стан мнестичних процесів і рівень білків клітинної адгезії (NCAM) у гіпокампі щурів за умов введення S-аденозил-L-метіоніну та пре/пробіотиків на тлі медикаментозно - індукованого ураження печінки. *Фармакологія та лікар. токсикологія*. 2019. № 3 (3). С. 166-174. (Особистий внесок: аналіз, систематизація та узагальнення літературних даних, участь в експерименті, статистична обробка даних, підготовка матеріалів до публікації).

2. Порівняльна характеристика гепатопротекторних ефектів фіксованої комбінації іпідакрину/фенібуту, пре/пробіотиків і S-аденозил-L-метіоніну за умов ізоніазид-рифампіцинового ураження печінки в щурів / Харченко Ю. В. та ін. *Фармакологія та лікар. токсикологія*. 2019. № 13 (6). С. 471-427. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в експерименті, підготовка матеріалів до публікації).

3. Зміни нейронально-астроцитарного апарату гіпокампа на тлі тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину за умов введення фіксованої комбінації іпідакрину гідрохлорид/фенібут / Харченко Ю. В. та ін. *Укр. біофармац. журнал*. 2020. № 1 (62). С. 50-60. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в експерименті, підготовка матеріалів до публікації).

4. Muraviova D., Kharchenko Y., Pierzynowska K. The impact of ademetionine and ipidacrine/phenibut on the NCAM distribution and behavior in the rat model of drug-induced liver injury. *European J of Clinical and Experimental Medicine*. 2020. Vol. 18, N 3. P. 155–164. (Особистий внесок: збір даних, проведення дослідження).

5. Зміни мікробіоти кишечника щурів за умов ізоніазид-рифампіцин-індукованої ентеральної дисфункції та введення препаратів різних фармакологічних груп / Харченко Ю. В. та ін. *Фармакологія та лікар. токсикологія*. 2020. № 14 (5). С. 352-360. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в експерименті, підготовка матеріалів до публікації).

6. Харченко Ю. В., Мамчур В. Й., Жилюк В. И. Микробиоценоз организма человека. Факторы, влияющие на его состояние, и коррекция. *Новини медицини та фармації*. 2019. № 7 (694). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/47887>

7. Харченко Ю. В., Бондаренко Н. С., Жилюк В. І. Вплив адеметіоніну на структуру СА1 зони гіпокампа щурів із субхронічним медикаментозним гепатитом. *Теорія та практика сучасної морфології* : матеріали II Всеукр. конф. з міжнар. участю, м. Дніпро, 10-12 жовт. 2018 р. Дніпро, 2018. С. 165-166.

8. Харченко Ю. В., Мамчур В. Й., Жилюк У. В. Зміни показників когнітивних функцій та мікробіоти кишечника у щурів на тлі тривалого використання ізоніазиду та рифампіцину. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків, 2018. С. 251-252.



9. Харченко Ю. В., Жилюк В. І., Мамчур В. Й. Вплив адеметіоніну та його комбінації з пре/пробіотиками на перебіг субхронічного медикаментозного гепатиту у щурів. *Сьогодення біологічної науки* : матеріали II міжнар. наук. конф., м. Суми, 9-10 листоп. 2018 р. Суми, 2018. С. 273-275.

10. Харченко Ю. В., Бондаренко Н. С., Сердюк А. Г. Influence of Cognifen and its combinations with pre/probiotics on the structure of hippocampal CA1-zone of rats on the conditions subchronic experimental hepatitis. *MEDSCOP 2019* : матеріали 75-ї Всеукр. студент. наук. конф., м. Полтава, 28-29 берез. 2019. Полтава, 2019. С. 94-95.

11. Харченко Ю. В., Бондаренко Н. С., Жилюк В. І. Астроцити у механізмах захисту нейронів фіксованою комбінацією іпідакрину гідрохлорид/фенібут на тлі медикаментозного ураження печінки. *Теорія та практика сучасної морфології* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Дніпро, 9-11 жовт. 2019 р. Дніпро, 2019. С. 142-144.

12. Харченко Ю. В., Шевцова А. І., Жилюк В. І. Активність матриксної металопротеїнази 2 в гомогенатах CA1 зони гіпокампа щурів з субхронічним експериментальним гепатитом за умов введення когніфену, адеметіоніну та пре/пробіотиків. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії* : матеріали Всеукр. студент. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 26-27 верес. 2019 р. Тернопіль, 2019. С.73-74.

13. Харченко Ю. В., Жилюк В. І., Мамчур В. Й. Медикаментозно-індуковані ураження печінки та можливі шляхи їх корекції. *Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування* : матеріали п'ятої наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті проф. Вікторова Олексія Павловича, м. Київ, 22-23 жовт. 2019. Київ, 2019. С.61-63.

14. Kharchenko Y., Zhilyuk V. Interrelation of nootropic potential with NCAM's levels in rat hippocampus with administration of S-adenosyl-L-metionin and pre/probiotics associated with drug-induced liver injury. *Neuropatologia 2019* : materialy konferenciji; Warszawa, Poland, 15 Nov. 2019.

15. Харченко Ю. В., Сердюк А. Г. Стан печінки щурів на тлі ізоніазид-рифампіцинового ураження за умов курсового введення пре/пробіотика. *Лекарства -человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств* : материалы IV междунар. науч.-практ. конф. посвящ. 35-летию каф. фармакотерапии, г. Харьков, 12-13 март. 2020 г. Харьков, 2020. С. 599.

16. Харченко Ю. В., Жилюк В. І., Сердюк А. Г. Вплив сумісного використання пре/пробіотика на прояви оксидативного стресу у печінці та сироватці крові щурів за умов тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину. *Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 7-8 трав. 2020 р. Полтава, 2020. С.15-16.

## АНОТАЦІЯ

**Харченко Ю.В. Фармакологічна корекція розладів мозку за умов експериментальної гепато-ентеральної дисфункції, спричиненої ізоніазидом і рифампіцином.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертація присвячена вдосконаленню фармакокорекції енцефалопатії, спричиненої ізоніазид-рифампіцин-індукованою гепато-ентеральною дисфункцією, шляхом експериментального обґрунтування доцільності застосування S-аденозил-L-метіоніну, йогурту та лактулози, фіксованої комбінації іпідакрин/фенібут та їх сумісного використання. Встановлено, що йогурт з лактулозою максимально зменшують порушення функціонального стану та гістоструктури печінки. Найкращим чином пошкоджений кишковий мікробіом відновлює комбінація йогурт/лактuloза з S-аденозил-L-метіоніном. Іпідакрин/фенібут або S-аденозил-L-метіонін максимально покращують когнітивні функції. S-аденозил-L-метіонін, комбінації іпідакрин/фенібут чи комбінації йогурту та лактулози обмежують пошкоджувальний вплив тривалого використання протитуберкульозних препаратів на гіпокамп за рахунок активації адаптаційно-компенсаторного потенціалу нейронів, зниження структурних порушень синапсів, зменшення виразності змін ГЕБ та пошкодження астроглії.

**Ключові слова:** S-аденозил-L-метіонін, йогурт, лактулоза, фіксована комбінація іпідакрину гідрохлорид/фенібут, енцефалопатія, дисбіоз, нейропротекторна активність, гепатотропна активність.

## АННОТАЦИЯ

**Харченко Ю.В. Фармакологическая коррекция расстройств мозга в условиях экспериментальной гепато-энтеральной дисфункции, вызванной изониазидом и рифампицином.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2020.

Диссертация посвящена совершенствованию фармакокоррекции энцефалопатии, вызванной изониазид-рифампицин-индуцированной гепато-энтеральной дисфункцией, путем экспериментального обоснования целесообразности применения S-аденозил-L-метионина, йогурта и лактулозы, фиксированной комбинации ипидакрин/фенибут и их совместного использования. Установлено, что йогурт с лактулозой максимально уменьшают нарушения функционального состояния и гистоструктуры печени. Наилучшим образом поврежденный кишечный микробиом восстанавливает комбинация йогурт/лактuloза с S-аденозил-L-метионином. Ипидакрин/фенибут или S-аденозил-L-метионин максимально улучшают когнитивные функции. S-аденозил-L-метионин, комбинация ипидакрин/фенибут или комбинация йогурта и лактулозы ограничивают повреждающее влияние длительного



использования противотуберкулезных препаратов на гиппокамп за счет активации адаптационно-компенсаторного потенциала нейронов, уменьшения структурных нарушений синапсов, снижения выраженности изменений ГЭБ и повреждения астроглии.

**Ключевые слова:** S-аденозил-L-метионин, йогурт, лактулоза, фиксированная комбинация ипидакрина гидрохлорид/фенибут, энцефалопатия, дисбиоз, нейропротекторная активность, гепатотропная активность.

## SUMMARY

**Kharchenko Y. V. Pharmacological correction of brain disorders under the conditions of experimental hepato-enteral dysfunction caused by isoniazid and rifampicin.** - The manuscript.

The thesis for a candidate degree in pharmaceutical sciences in speciality 14.03.05 «Pharmacology». – National University of Pharmacy of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis of Kharchenko Y.V. is devoted to the study of the problem of drug correction of encephalopathy caused by isoniazid-rifampicin-induced hepato-enteral dysfunction, which consists in the experimental substantiation of the expediency of S-adenosyl-L-methionin, yogurt and lactulose, fixed combination of ipidacrine/phenibut and their combined administration as drugs with potential neuroprotective, hepatoprotective and pro- or prebiotic activity.

Neuroprotective and hepatoprotective properties and pro/prebiotic activity of the drugs were evaluated *in vivo* and *in vitro* in a model of drug-induced liver injury (DILI), which was induced by repeated intragastric administration of tuberculostatics isoniazid and rifampicin at doses of 86 mg/kg respectively for 28 days. S-adenosyl-L-methionine (S-AM) was administered at a dose of 35 mg/kg intramuscularly, a fixed combination ipidacrine/phenibut (Ip/Ph) – 1/60 mg/kg intragastrically, the composition yogurt and lactulose (Yo/Lac) – 1 bil. colony forming units/kg + 2680 mg/kg intragastrically. Individual groups of animals received triple combination pharmacotherapy (S-AM + Yo/Lac, and Ip/Ph + Yo/Lac) in the above mentioned doses. Drugs and their combinations were administered for 2 weeks one hour before the use of tuberculostatics, starting from 14th day of induction of experimental pathology to identify the nature of their effect on the manifestations of cognitive dysfunction caused by isoniazid-rifampicin-induced hepato-enteral insufficiency.

It was found that the course of Yo/Lac and their combined use with S-AM greatly improves energy metabolism and reduces the manifestations of hepatocytolysis, as well as carbonyl stress and structural changes in the liver caused by prolonged tuberculosis intoxication. Thus, against the background of the course of introduction of S-AM, both independently and in combination with Yo/Lac, there was a maximum decrease in pathologically increased ALT activity – by 28.8% ( $p < 0.05$ ) and 35.8% ( $p < 0.05$ ), respectively. In addition, it was determined that the use of S-AM on the background of pro/prebiotic therapy in 1.28 times ( $p < 0.05$ ) reduced the level of ketone phenylhydrazones (KPH) and most contributed to the approximation of the values of this marker to the level of physiological parameters.

It was found that under the conditions of DILI, the use of the combination Yo/Lac, S-AM and fixed combination Ip/Ph showed comparable therapeutic efficacy, helping to reduce the lactic acid content by 79% ( $p < 0.05$ ), 64.2% ( $p < 0.05$ ) and 67.9% ( $p < 0.05$ ), respectively, and as close as possible to the ratio of lactate / pyruvate to the level of physiological parameters. It was noted that the co-administration of both Yo / Lac and S-AM and the combination of Ip / Ph with the pro- and prebiotic Yo / Lac did not improve the energy processes in the liver.

Course administration of these drugs and their combinations helped to restore the protein content of S 100b in the liver. Administration of Ip / Ph or Yo / Lac maximally increased S100b protein levels by 80% ( $p < 0.05$ ). This is probably due to the fact that the hepatotropic properties of drugs may be mediated by the restoration of neural regulation of the function of this organ.

At the same time, the combined administration of a Yo/Lac was characterized by the normalization of the intestinal microbiome, which was manifested by an increase in the number of *Lactobacillus spp.* and the number of *Bifidobacterium spp.* by 28.5% ( $p < 0.05$ ) and 13.5% ( $p = 0.082$ ), respectively, compared with DILI, and restored the quantitative composition of the intestinal microbiome to intact control.

Combined administration of Yo/Lac is associated with an increase of 1.55 times ( $p < 0.05$ ), and S-AM - with a decrease by 35% ( $p < 0.05$ ) of the specific activity of MMP 2 in the cytosolic fraction of the hippocampus rats.

It was found that monotherapy with S-AM or a fixed combination of Ip/Ph or the use of Yo/Lac led to a marked decrease in the levels of late marker of destruction of protein molecules – KPH in hippocampus (by 1.29 ( $p < 0.05$ ), 1.36 ( $p < 0.01$ ) and 1.24 ( $p < 0.01$ ) times, respectively), whereas when used in combination with yogurt and lactulose, neither S-AM nor Ip/Ph had an effect on the carbonyl content derivatives in the hippocampus of rats with drug intoxication.

It was found that the use of hepatoprotector S-AM, fixed combination Ip/Ph or Yo/Lac contributed to a statistically significant increase in the relative content of NCAM by 38.7% ( $p < 0.01$ ), 39.6% ( $p < 0.01$ ) and 49.2% ( $p < 0.01$ ), respectively.

The expediency of neuroprotective therapy with S-AM, Ip/Ph and Yo/Lac under the conditions of DILI was additionally proved in the ultrastructural study of the neocortex and hippocampus. It was determined that these drugs helped to activate the adaptive-compensatory potential of neurons, reduce the disorganization of synaptic vesicles and swelling of presynaptic terminals, reduce the severity of changes in BBB and reduce damage to the hippocampal astroglia to the negative impact of processes that develop with long-term use of anti-TB drugs. Due to this, experimental drugs can prevent the processes of damage to neurons and their subsequent apoptosis, including in hepato-enteral insufficiency caused by of anti-TB drugs.

This experimental study is the basis for the usage of well-known neuro- and hepatotropic drugs and their combinations in the prevention and treatment of neuronal disorders that may be associated with hepato-enteral dysfunction caused by long-term use of anti-TB drugs.

**Key words:** S-adenosyl-L-methionine, yogurt, lactulose, fixed combination ipidacrine/phenibut, encephalopathy, dysbiosis, neuroprotective activity, hepatotropic activity.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ – аланінамінотрансфераза  
в/м – внутрішньом'язове введення  
в/ш – внутрішньошлункове введення  
ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр  
ЗБ – загальний білок  
K<sub>Аа</sub> – коефіцієнт антиамнестичної активності  
КУО – колонійутворюючі одиниці  
КФГ – кетонфенілгідрозони  
ЛП – латентний період  
МІУП – медикаментозно-індуковане ураження печінки  
ММП – матриксна металопротеїназа  
ОМБ – окиснювальна модифікація білка  
ПВК – піровиноградна кислота  
СК – скополамін  
у.о./г – умовні одиниці на грам  
УРПУ – умовна реакція пасивного уникнення  
ЦНС – центральна нервова система  
BBB – blood-brain barrier  
GBA – gut-brain axis, вісь мозок-кишечник  
GFAP – гліальний фібрилярний кислий протеїн  
Ip/Ph – іпідакрин/фенібут  
NCAM – молекула адгезії нервових клітин  
S-AM – S-аденозил-L-метіонін  
Yo/Lac – йогурт/лактолоза

Підписано до друку 12.03.21. Формат 60x84<sup>1/16</sup>. Спосіб друку – плоский.  
Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. № 0321-04/2.

---

Видавець та виготовлювач СПД Біла К. О.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру  
суб'єктів видавничої справи ДК № 3618 від 06.11.09

Надруковано на поліграфічній базі видавця Білої К. О.  
Україна, 49000, м. Дніпро, пр. Д. Яворницького, 111, офіс 1  
тел. +38 (067) 210 02 56