

**Циркадіанна залежність впливу карсилу на вуглеводний обмін в умовах хронодетермінованого парацетамолового гепатиту**

**Калько К.О.<sup>1</sup>, Дроговоз С.М.<sup>1</sup>, Юдкевич Т.К.<sup>2</sup>**

*Кафедра фармакологія та лікарської токсикології<sup>1</sup>*

*Центральна науково-дослідна лабораторія<sup>2</sup>*

*Національний фармацевтичний університет,*

*м. Харків, Україна*

[kalko\\_sonkina@mail.ru](mailto:kalko_sonkina@mail.ru)

Проведення хронофармакологічних досліджень з метою з'ясування «хронопортретів» препаратів актуальна проблема сучасної експериментальної та клінічної фармакології. Широко розповсюджена патологія, що посідає суттєве місце у структурі захворюваності та смертності населення – захворювання гепатобіліарної системи. Для фармакологічної корекції цих захворювань, часто застосовується група препаратів – гепатопротектори. Модель гострого парацетамолового гепатиту – часто відтворюється та застосовується при доклінічному вивченні гепатопротекторів. Здатність гепатопротектора впливати на вуглеводний обмін, складова комплексної гепатопротекторної дії препарату. Отже, з'ясування циркадіанних особливостей впливу гепатопротекторів на вуглеводний обмін на тлі парацетамолового гепатиту допоможе використовувати отримані дані для встановлення «хронопортретів» цих препаратів.

Дослідження проводили на самицях-щурах на моделі хронодетермінованого парацетамолового гепатиту (березень 2015 року), викликаного одноразовим введенням парацетамолу (доза 1000 мг/кг) в такі періоди доби: ранковий (09.00), денний (15.00), вечірній (21.00) та нічний (03.00). В якості об'єкта дослідження було обрано рослинний гепатопротектор на основі флавоноїдів розторопші карсил виробництва «Sopharma» (Болгарія), який вводили в дозі 100 мг/кг в лікувально-профілактичному режимі. Забій тварин із забором крові та печінки для подальших досліджень проводили через 24 годин після введення парацетамолу. В сироватці крові визначали вміст глюкози та кортикостерону; в гомогенаті печінки вміст глікогену. Саме за даними показниками оцінювали особливості циркадіанного впливу карсилу на вуглеводний обмін в умовах парацетамолового гепатиту

Введення карсилу в лікувально-профілактичному режимі на тлі парацетамолового гепатиту сприяло зниженню вмісту глюкози у всіх циркадіанних групах карсилу на 7-17% (таб.1), та відобразилося зменшенням величини мезору ритму даного показника:  $6,35 \pm 0,34$  мкмоль/л – група карсилу в порівнянні з інтактними ( $7,69 \pm 0,23$  мкмоль/л) та контрольними тваринами ( $7,44 \pm 0,26$  мкмоль/л), тоді як амплітуда ритму при застосуванні карсилу не мала суттєвих відмінностей з іншими досліджуваними групами (таб.2). Акрофаза вмісту глюкози в щурів

лікованих карсилом була синфазна контрольним тваринам та спостерігалася о 21.00, тоді як батифаза синфазна інтактним та контрольним щурам (09.00) (таб.1).

При застосуванні карсилу спостерігалася тенденція до зростання вмісту глікогену на 16 та 18% в групах препарату о 09.00 та 21.00 відповідно, при відсутності суттєвих змін в групах о 03.00 та 15.00 (таб.1). Зміни величини мезору та амплітуди ритму даного показника були несуттєвими (таб.2). Акрофаза вмісту глікогену в групах карсилу була синфазна контрольним тваринам та спостерігалася о 15.00, тоді як батифаза синфазна інтактним та контрольним щурам (09.00) (таб.1).

Вміст кортикостерону при прийомі карсилу не мав достовірно значущих відмінностей у тварин групи карсилу, контрольної патології та інтактних, що підтверджується несуттєвими змінами величини мезора ритму даного показника:  $82,77 \pm 2,09$  (ліковані карсилом),  $83,83 \pm 1,60$  (щури з гепатитом) та  $89,85 \pm 2,07$  пкг/мл (інтактні тварини). Спостерігалася незначне зменшення амплітуди ритму вмісту кортикостерону в групах карсилу –  $35,57 \pm 2,13$  пкг/мл, в порівнянні з контрольними ( $39,17 \pm 1,17$  пкг/мл) та інтактними щурами ( $49,64 \pm 3,62$  пкг/мл) (таб.2). Акрофаза (03.00) та батифаза (15.00) вмісту кортикостерону в групах карсилу синфазні таким у інтактних та контрольних щурів (таб.1).

Таблиця 1

## Вплив карсилу на циркадіанні ритми вуглеводного обмінів (n=96)

Показники	Група тварин	03.00	09.00	15.00	21.00
Глюкоза, ммоль/л	ІК	$8,49 \pm 0,50$	$7,04 \pm 0,59$	$7,06 \pm 0,49$	$8,16 \pm 0,79$
	КП	$7,04 \pm 0,49$	$6,79 \pm 0,19$	$7,65 \pm 0,37$	$8,27 \pm 0,51$
	КП+карсил	$6,60 \pm 0,64$	$5,66 \pm 0,15$	$6,14 \pm 0,59$	$7,00 \pm 0,42$
Зміна показника при застосуванні карсилу відносно КП		↓7%	↓17%	↓17%	↓15%
Глікоген, мг/г	ІК	$3,04 \pm 0,20^{\#}$	$1,85 \pm 0,18$	$2,25 \pm 0,21$	$1,96 \pm 0,19$
	КП	$1,85 \pm 0,18^{*/\&}$	$1,03 \pm 0,10^*$	$2,12 \pm 0,16^{\&}$	$1,32 \pm 0,19^*$
	КП+карсил	$1,89 \pm 0,27$	$1,20 \pm 0,10$	$2,01 \pm 0,22$	$1,56 \pm 0,11$
Зміна показника при застосуванні карсилу відносно КП		–	↑16%	–	↑18%
Кортикостерон, пкг/мл	ІК	$139,97 \pm 6,35^{\#}$	$60,52 \pm 1,03^{\#}$	$52,12 \pm 0,81$	$106,80 \pm 4,90^{\#}$
	КП	$121,48 \pm 1,58^{\&}$	$67,12 \pm 11,23^{\&}$	$50,35 \pm 1,12^{\&}$	$98,17 \pm 2,00^{\&}$
	КП+карсил	$114,98 \pm 4,64$	$65,04 \pm 12,78$	$54,13 \pm 2,12$	$99,42 \pm 1,87$
Зміна показника при застосуванні карсилу відносно КП		–	–	–	

## Примітки:

n – кількість тварин у досліді;

\* – відхилення показника достовірно значуще відрізняється від показника інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

# – відхилення показника достовірно значуще відрізняється від мінімального показника в групі інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

& – відхилення показника достовірно значуще відрізняється від мінімального показника в групі тварин з гепатитом ( $p < 0,05$ ).

Вплив карсилу на циркадіанні показники вуглеводного обміну за програмою  
Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP

Хронопоказник	Група тварин	Глюкоза, мкмоль/л	Глікоген, мг/г	Кортикостерон, пкг/мл
Мезор	ІК	7,69±0,23	2,27±0,09	89,85±2,07
	КП	7,44±0,26	1,58±0,03*	83,83±1,60
	КП+карсил	6,35±0,34	1,67±0,04	82,77±2,09
Амплітуда	ІК	0,91±0,36	0,40±0,13	49,64±3,62
	КП	0,80±0,21	0,20±0,09*	39,17±1,17
	КП+карсил	0,71±0,24	0,19±0,13	35,57±2,13

**Примітки:**

\* – відхилення показника достовірно значуще відрізняється від показника інтактних тварин (p<0,05).

Таким чином, застосування карсилу в лікувально-профілактичному режимі в умовах модельованого в різні періоди доби парацетамолового гепатиту сприяло зростанню вмісту глікогену у ранкових (09.00) та вечірніх (21.00) групах лікованих препаратом. У всіх циркадіанних групах карсилу спостерігалася тенденція до помірної зниження рівня глюкози (на 7-17%) при застосуванні препарату, тоді як вміст кортикостерону не мав суттєвих відмінностей з контрольним чи інтактними тваринами. Згідно вищенаведеного аналізу щодо впливу карсилу за умов введення його в лікувально-профілактичному режимі на тлі хронодетермінованого парацетамолового гепатиту можна зробити висновок відносно впливу даного препарату на стан вуглеводного обміну в даних умовах: в ранкові та вечірні періоди даний препарат сприяє зростанню вмісту глікогену печінки, у всі досліджуванні періоди доби знижує рівень глюкози та не впливає на вміст кортикостерону. Отже, слід зазначити, селективність прояву сукупних гепатопротекторних властивостей карсилу на стан вуглеводного обміну в умовах парацетамолової патології в залежності часу його застосування в період доби.

Вищенаведені результати слід враховувати при комплексній розробці «хронопортрету» карсилу.