

УДК: 611.018.1: 616.36-002: 612.393.1: 612.08

DOI: <https://zenodo.org/record/6814978>

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ СИНДРОМІВ ЦИТОЛІЗУ ТА ХОЛЕСТАЗУ ПРИ ГОСТРОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Рикало Н.А., Романенко І.В.

*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
romanenkoirina2106@gmail.com*

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМОВ ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА ПРИ ОСТРОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Рыкало Н.А., Романенко И.В.

*Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова
romanenkoirina2106@gmail.com*

DRUG CORRECTION OF CYTOLYSIS AND COLESTASIS SYNDROMES IN ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS IN AN EXPERIMENT

Rykalo N.A., Romanenko I.V.

*Vinnitsia National Medical University named after M.I. Pirogov
romanenkoirina2106@gmail.com*

128

Summary / Резюме

The aim of the study: to compare the effectiveness of the use of corvutin and L-arginine-L-glutamate to eliminate the signs of cytolysis and cholestasis in rats with acute alcoholic hepatitis (AAH). *Materials and methods.* The experiment involved 66 white nonlinear adult male rats weighing 120-130 g. Animals were divided into five groups: 1st — control — intact animals ($n = 10$); 2nd ($n = 20$) — animals with AAH; 3rd group — animals with AAH ($n = 12$), which were administered intraperitoneally "Corvutin"; 4th — animals with AAH ($n = 12$), which was administered L-arginine L-glutamate; 5th — animals with AAH ($n = 12$), which were administered corvutin and L-arginine L-glutamate. *Results.* There was a significant increase in the level of cytolytic enzymes alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in animals of the 2nd group compared with the control group by 27,6 % ($p < 0.001$) and 9,67 % ($p < 0.01$), respectively, which indicates the intensity of the pathological process and damage of hepatocytes. The level of gammaglutamyltranspeptidase (GGT) in animals with AAH ($p < 0,001$) almost doubled compared to the control group. Significantly higher levels of alkaline phosphatase (AF) in animals with AAH by 31,7 % than in the control group ($p < 0,001$). In animals of the 2nd group the level of direct bilirubin (DB) was 60.1 % higher ($p < 0,05$) than in group №1, which confirms the development of cholestatic syndrome in them. There was a significant decrease in the level of total protein (TB) in the blood plasma of rats 2nd group by 17,8 % ($p < 0.001$) compared with the control group. In rats from group №3, the following parameters were set. ALT levels were lower than in the №2 group and 15.3 % higher than in the control group ($p < 0,001$). The drug also

reduced the level of GGT and AF by 22,3 % ($p < 0.05$) and 42.3 % ($p < 0.01$), respectively, compared with group №2. The level of DB and IB in animals from the 3rd group became lower than in the 1st group and decreased twice in comparison with animals from AAH (by 57,7 %, $p < 0,001$ and by 56,3 %, $p < 0,001$, respectively). L-arginine L-glutamate significantly reduced the level of AST by 7.5 % ($p < 0,01$) compared with the second group. **Conclusions.** Pathogenetic therapy of AAH, which was aimed at eliminating the dominant clinical and biochemical syndromes, showed the effectiveness of corvitin in eliminating cholestatic syndrome. While L-arginine L-glutamate has proven to be better as a corrector of cytolysis syndrome. Combination therapy has not shown efficacy compared to monotherapy.

Key words: acute alcoholic hepatitis, experiment, cytolysis, cholestasis, corvitin, L-arginine-L-glutamate.

Мета дослідження: порівняти ефективність від застосування корвітину та L-аргініну-L-глутамату щодо усунення ознак цитолізу та холестазу у щурів при гострому алкогольному гепатиті (ГАГ). **Матеріали і методи.** В експерименті було задіяно 66 білих нелінійних статевозрілих щурів самців масою 120-130 г. Тварини були поділені на п'ять груп: 1-ша – контроль — інтактні тварини ($n = 10$); 2-га ($n = 20$) — тварини з ГАГ; 3-тя група — тварини з ГАГ ($n = 12$), яким внутрішньоочередово вводили «Корвітин»; 4-та — тварини з ГАГ ($n = 12$), яким вводили L-аргініну L-глутамат; 5-та — тварини з ГАГ ($n = 12$), яким вводили корвітин та L-аргініну L-глутамат. **Результати.** Достовірно встановлено підвищення рівня цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у тварин 2-ї групи у порівнянні з групою контролю на 27,6 % ($p < 0,001$) та на 9,67 % ($p < 0,01$) відповідно, що свідчить про інтенсивність патологічного процесу і ушкодження гепатоцитів. Майже вдвічі у порівнянні з контрольною групою зріс рівень гамаглутамілтрансспептидази (ГГТ) у тварин з ГАГ ($p < 0,001$). Помітним залишається достовірно вищий рівень лужної фосфатази (ЛФ) у тварин з ГАГ на 31,7 % ніж в контрольній групі ($p < 0,001$). У тварин 2-ї групи рівень прямого білірубину (ПБ) був на 60,1 % вищим ($p < 0,05$) ніж в групі №1, що підтверджує розвиток холестатичного синдрому у них. Виявлено достовірне зменшення рівня загального білка (ЗБ) в плазмі крові щурів групи № 2 на 17,8 % ($p < 0,001$) в порівнянні з групою контролю. У щурів з групи №3, встановлені наступні параметри. Рівень АЛТ був нижчим, ніж в групі № 2 та на 15,3 % вищим, ніж в групі контролю ($p < 0,001$). Також препарат знизив рівень ГГТ та ЛФ на 22,3 % ($p < 0,05$) та на 42, 3 % ($p < 0,01$) відповідно у порівнянні з групою №2. Рівень ПБ та НБ у тварин з 3-ї групи став нижчим ніж в 1-й групі та вдвічі зменшувався у порівнянні з тваринами з ГАГ (на 57,7 %, $p < 0,001$ та на 56,3 %, $p < 0,001$ відповідно). L-аргініну L-глутамат достовірно знизив рівень АСТ на 7,5 % ($p < 0,01$) у порівнянні з другою групою. **Висновки.** Патогенетична терапія ГАГ, яка була спрямована на усунення домінуючих клініко-біохімічних синдромів, виявила ефективність застосування корвітину щодо усунення холестатичного синдрому. В той час, як L-аргініну L-глутамат проявив себе краще, як коректор синдрому цитолізу. Проведена комбінована терапія не показала ефективності у порівнянні з монотерапією.

Ключові слова: гострий алкогольний гепатит, експеримент, цитоліз, холестаз, корвітин, L-аргініну-L-глутамат.

Цель исследования: сравнить эффективность применения корвитина и L-аргинина-L-глутамата относительно устранения признаков цитолиза и холестаза у крыс при остром алкогольном гепатите (ОАГ). **Материалы и методы.** В эксперименте было задействовано 66 белых нелинейных половозрелых крыс самцов массой 120-130 г. Животные были разделены на пять групп: 1-я — контроль — интактные животные ($n = 10$); 2-я ($n = 20$) — животные с ОАГ; 3-я группа — животные с ГАГ ($n = 12$), которым внутривентриально вводили «Корвитин»; 4 — животные с ОАГ ($n = 12$), которым вводили L-аргинина L-глутамат; 5 — животные с ОАГ ($n = 12$), которым вводили корвитин и L-аргинина L-глутамат. **Результаты.** Достоверно установлено повышение уровня цитолитических ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у животных 2-й группы по сравнению с группой контроля на 27,6 % ($p < 0,001$) и на 9,67 % ($p < 0,01$) соответственно, что свидетельствует об интенсивности патологического процесса и повреждении гепатоцитов. Почти вдвое по сравнению с контрольной группой вырос уровень гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) у животных с ОАГ ($p < 0,001$). Заметным остается достоверно более высокий уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) у животных с ОАГ на 31,7 %, чем у контрольной группы ($p < 0,001$). У животных 2-й группы уровень прямого билирубина (ПБ) был на 60,1 % выше ($p < 0,05$) чем в группе №1, что подтверждает развитие холестатического синдрома у них. Выявлено достоверное уменьшение уровня общего белка (ОБ) в плазме крови крыс группы № 2 на 17,8 % ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. У крыс из группы № 3, установлены следующие параметры. Уровень АЛТ был ниже, чем в группе № 2 и на 15,3 % выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Также препарат снизил уровень ГГТ и ЩФ на 22,3 % ($p < 0,05$) и на 42,3 % ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с группой №2. Уровень ПБ и НБ у животных из 3-й группы стал ниже чем в 1-й группе и вдвое уменьшался по сравнению с животными с ОАГ (на 57,7 %, $p < 0,001$ и на 56,3 %, $p < 0,001$ соответственно). L-аргинина L-глутамат достоверно снизил уровень АСТ на 7,5 % ($p < 0,01$) по сравнению со второй группой. **Выводы.** Патогенетическая терапия ОАГ, направленная на устранение доминирующих клиничко-биохимических синдромов, выявила эффективность применения корвитина в отношении устранения холестатического синдрома. В то время как L-аргинина L-глутамат проявил себя лучше, как корректор синдрома цитолиза. Проведенная комбинированная терапия не показала эффективности по сравнению с монотерапией.

Ключевые слова: острый алкогольный гепатит, эксперимент, цитолиз, холестаз, корвитин, L-аргинина-L-глутамат.

Вступ

За даними ВООЗ, алкоголізм є однією з перших причин, що призводить до загального погіршення здоров'я населення. Летальність серед осіб, що зловживають алкоголем, у 2–4 рази вища за аналогічний показник для іншої популяції [1]. У людини (та інших тварин, наприклад гризунів) печінка є основним місцем метаболізму алкоголю [2].

Відомо, що алкогольне ураження печінки — це результат складної взаємодії між продуктами метаболізму етанолу, запальними та імунними реакціями, оксидантним стресом, процесами фіброгенезу, порушеннями регенерації гепатоцитів [3].

Інтенсивні дослідницькі зусилля, зосереджені на з'ясуванні механізмів ураження печінки при алкогольному ге-

патиті, значно розширили розуміння патофізіології захворювання [4]. Патогенна дія етанолу може призвести до прямих біохімічних змін у гепатоцитах, включаючи цитотоксичні метаболіти та перекисне окислення ліпідів. Важливо, що всі ці ефекти можуть додатково викликати складні патологічні реакції, які в кінцевому підсумку призводять до пошкодження печінки. Патерни, пов'язані з ураженням печінки, викликаним алкоголем, включають різні типи загибелі клітин (головним чином, апоптоз і некроз) [5]. Алкоголь підвищує вразливість гепатоцитів до вільних радикалів в результаті індукції ферменту CYP2E1, мітохондріальної дисфункції, виснаження запасів антиоксидантів і рекрутингу запальних клітин [6].

Медикаментозна корекція патологічного ураження гепатоцитів повинна бути зосереджена на патогенетичних аспектах токсичної дії етанолу на печінку. Ми порівняли ефективність застосування корвітину (водорозчинної форми кверцетину) та L-аргініну-L-глутамату щодо усунення ознак цитолізу та холестазу.

Корвітин спричиняє значне збільшення тканинного кровотоку в слизовій оболонці шлунка та печінки щурів, а також посилює жовчовиділення, вміст як вільних, так і кон'югованих з амінокислотами жовчних кислот [7]. Застосування попередників синтезу оксиду азоту L-аргініну-L-глутамату сприяє зменшенню інтенсивності процесів ліпопероксидації, зростанню пулу відновленого глутатіону, збільшенню активності антиоксидантних та мітохондріальних ферментів, що супроводжується зростанням синтезу оксиду азоту на тлі зниження рівня показників ендогенної інтоксикації [8].

Мета: порівняти ефективність від застосування корвітину та L-аргініну-L-глутамату щодо усунення ознак цитолізу та холестазу у щурів при гострому

алкогольному гепатиті (ГАГ).

Матеріали і методи

Експериментальне дослідження на тваринах було проведено з дотриманням вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 230 від 2006 р.), відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів експериментів на тваринах, схвалених на Першому національному конгресі з біоетики (20.09.04 р., м. Київ, Україна). Експериментальне дослідження проводили на базі кафедри патологічної фізіології, у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. В експерименті було задіяно 66 білих нелінійних статевозрілих щурів самців масою 120-130 г (середня маса — 125 г). Тварини були поділені на п'ять груп: 1-ша — контроль — інтактні тварини, які утримувались за стандартних умов віварію ($n = 10$); 2-га ($n = 20$) — тварини з гострим алкогольним ураженням, яке було проведене на основі експериментальної моделі ГАГ [9], — шляхом інтрагастрального введення 40 % етанолу у дозі 20 мл/кг протягом 7 днів за допомогою металевого зонду з оливою; 3-тя група — тварини з ГАГ ($n = 12$), яким внутрішньоочеревинно вводили водорозчинну форму препарату кверцетину — «Корвітин» (ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ) із розрахунку 100 мг/кг; 4-та — тварини з ГАГ ($n = 12$), яким внутрішньоочеревинно вводили L-аргініну L-глутамат (20 % розчин глутаргіну, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків) із розрахунку 40 мг/кг; 5-та — тварини з ГАГ ($n = 12$), яким внутрішньоочеревинно вводили корвітин із розрахунку 100 мг/кг та L-аргініну L-глутамат із розрахунку 40 мг/кг. Після виведення тварин з експерименту під тіопенталовим наркозом (з

розрахунку 25мг/кг) здійснювали забір крові для біохімічних досліджень.

Активність аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові визначали методом Райтмана-Френкеля за наборами «АСТ» та «АЛТ»; активність гама-глутамілтрансептидази (ГГТ) визначали за швидкістю вивільнення 4-нітроаніліну з гама-глутамілнітроаніліду уніфікованим методом за набором «ГГТ»; активність лужної фосфатази (ЛФ) визначали уніфікованим методом за набором «Лужна фосфатаза»; вміст білірубину досліджували методом Ендрашика за набором «Білірубін»; рівень загального білку (ЗБ) визначали уніфікованим біуретовим методом за набором «Загальний білок» (Філісіт-Діагностика, Україна). Дослідження проводили на кафедрі біологічної та загальної хімії, НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Для формування бази даних було використано редактор електронних таб-

лиць Microsoft Excel 2010. Обробка результатів виконувались методом варіаційної статистики, що було основою для узагальнення результатів. Обробку даних під час статистичного аналізу проводили за допомогою офісного пакета Microsoft Excel та пакету Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Використовували обчислення параметричного t-критерію Стюдента та методи непараметричної статистики (тест Манна-Уїтні).

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень виявили, що токсична дія етанолу на гепатоцити призводить до змін більшості біохімічних показників, що характеризують розвиток у дослідних тварин синдромів цитолізу та холестазу (табл. 1, 2).

Зокрема, достовірно встановлено підвищення рівня цитолітичних ферментів АЛТ та АСТ у тварин 2-ї групи у порівнянні з групою контролю на 27,6 % ($p < 0,001$) та на 9,67 % ($p < 0,01$) відпо-

відно, що свідчить про інтенсивність патологічного процесу і ушкодження гепатоцитів. Такі зміни співставні з висновками ряду авторів щодо патогенетичних механізмів алкогольної інтоксикації [10, 11, 12, 13].

Майже вдвічі у порівнянні з контрольною групою зріс рівень ГГТ у тварин з ГАГ ($p < 0,001$). Підвищення активності ГГТ є характерною ознакою захворювання печінки та жовчовивідних шляхів, які супроводжуються порушен-

Таблиця 1

Динаміка показників цитолітичного синдрому в плазмі крові щурів в умовах ГАГ на фоні різних варіантів медикаментозної терапії ($M \pm m$)

Показник	АЛТ, нмоль/хв·мл	АСТ, нмоль/хв·мл	Загальний білок, г/л
Група №1 (контроль) ($n = 10$)	18,13 $\pm$ 0,12	21,5 $\pm$ 0,24	81,09 $\pm$ 1,61
Група №2 (ГАГ) ($n = 20$)	23,127 $\pm$ 0,86***	23,58 $\pm$ 0,47**	66,65 $\pm$ 1,22***
Група №3 (ГАГ + «Корвітин») ($n = 12$)	20,91 $\pm$ 0,61***	22,54 $\pm$ 0,40	82,4 $\pm$ 1,29###
Група №4 (ГАГ + «L-аргініну L- глутамат») ($n = 12$)	22,48 $\pm$ 0,57***	21,8 $\pm$ 0,33##	80 $\pm$ 1,8###
Група №5 (ГАГ + «L-аргініну L- глутамат»+ «Корвітин») ($n = 12$)	21,75 $\pm$ 0,26***	22,14 $\pm$ 0,71	80,83 $\pm$ 2,01###

Примітка:

* — достовірність відмінностей порівняно з контролем (* — $p < 0,05$ ** — $p < 0,01$ *** — $p < 0,001$).
 # — достовірність відмінностей порівняно з нелікованим ГАГ (# — $p < 0,05$ ## — $p < 0,01$ ### — $p < 0,001$).

& — достовірність відмінностей порівняно з ГАГ, що лікувався застосуванням «Корвітину» (& — $p < 0,05$ && — $p < 0,01$ &&& — $p < 0,001$).

^ — достовірність відмінностей порівняно з ГАГ, що лікувався L-аргініну L-глутаматом (^ — $p < 0,05$ ^^ — $p < 0,01$ ^^^ — $p < 0,001$).

Таблиця 2 ливості захоплення

Динаміка показників синдрому холестази та білоксинтезуючої функції печінки в плазмі крові щурів в умовах ГАГ на фоні різних варіантів медикаментозної терапії ($M \pm m$)

Показник	Прямий білірубін мкмоль/л	Непрямий білірубін мкмоль/л	ЛФ, нмоль/с л	ГГТ, мккат/л
Група №1 (контроль) ($n = 10$)	2,63 $\pm$ 0,43	6,98 $\pm$ 0,40	4980 $\pm$ 303,87	0,64 $\pm$ 0,07
Група №2 (ГАГ) ($n = 20$)	4,21 $\pm$ 0,40*	13,94 $\pm$ 0,98***	6558,11 $\pm$ 398,59**	1,18 $\pm$ 0,10**
Група №3 (ГАГ + «Корвітин») ($n = 12$)	1,78 $\pm$ 0,24###	6,09 $\pm$ 0,55###	3782,75 $\pm$ 681,01##	0,92 $\pm$ 0,04***
Група №4 (ГАГ + «L-аргініну L-глутамат») ($n = 12$)	1,64 $\pm$ 0,30###	9,25 $\pm$ 0,58***##&	6231,7 $\pm$ 377,55*&	0,51 $\pm$ 0,04####&&
Група №5 (ГАГ + «L-аргініну L-глутамат» + «Корвітин») ($n = 12$)	3,58 $\pm$ 0,47^^	14,14 $\pm$ 0,91****^^^	5653,3 $\pm$ 298,08	0,34 $\pm$ 0,02****###^^

Примітка:

* — достовірність відмінностей порівняно з контролем (* — $p < 0,05$ ** — $p < 0,01$ *** — $p < 0,001$).

— достовірність відмінностей порівняно з нелікованим ГАГ (# — $p < 0,05$ ## — $p < 0,01$ ### — $p < 0,001$).

& — достовірність відмінностей порівняно з ГАГ, що лікувався застосуванням «Корвітину» (& — $p < 0,05$ && — $p < 0,01$ &&& — $p < 0,001$).

^ — достовірність відмінностей порівняно з ГАГ, що лікувався L-аргініну L-глутаматом (^ — $p < 0,05$ ^^ — $p < 0,01$ ^^ — $p < 0,001$).

ням відтоку жовчі [14]. Подібні результати демонструють і інші дослідження [3]. Помітним залишається достовірно вищий рівень ЛФ у тварин з ГАГ на 31,7 % ніж в контрольній групі ($p < 0,001$), що обумовлено вивільненням її з пошкоджених гепатоцитів та індукованим її синтезом у жовчних каналцях, що вказує на наявність холестази в печінці [15]. Дані результати тотожні подібним роботам інших науковців [10, 16].

Встановлено також достовірне підвищення рівня білірубину тварин зі змодельованим ГАГ. У тварин 2-ї групи рівень прямого білірубину (ПБ) був на 60,1 % вищим ($p < 0,05$) ніж в групі № 1, що підтверджує розвиток холестатичного синдрому у них. Підвищення рівня непрямого білірубину (НБ) вдвічі ($p < 0,001$) в тварин з ГАГ є ознакою немож-

ливості захоплення та кон'югації НБ зруйнованими гепатоцитами. Гіпербілірубінемія присутня і в роботах інших авторів [11].

Функціональна недостатність печінки під впливом етанолу характеризується також зниженням синтезуючої функції органу [17]. Свідченням цього є достовірне зменшення рівня ЗБ в плазмі крові щурів групи № 2 на 17,8 % ($p < 0,001$) в порівнянні з групою контролю. На думку інших авторів, гіпопротеїнемія, що відображає зниження синтезу білка клітинами печінки, розцінюється як важкий метаболічний

синдром [11]. Описані зміни біохімічних показників також пов'язані з розвитком в печінці при алкогольному ураженні гіпоксичних явищ, в результаті яких утворюється дефіцит енергії, що призводить до порушення функції гепатоцитів [17].

Для оцінки ефективності корекції описаних змін, було проведено біохімічне дослідження вказаних параметрів у лікованих тварин. У щурів, що з лікувально-профілактичною метою отримували корвітин (група № 3), встановлені наступні параметри. Рівень АЛТ був нижчим, ніж в групі №2 та на 15,3 % вищим, ніж в групі контролю ($p < 0,001$). Статистично значимого впливу на рівень АСТ препарат не виявив. Подібна низька ефективність дії препарату на зниження показника АСТ описана і при використанні його для корекції медикаментоз-

ного ураження печінки [18]. Найбільш виразним є вплив корвітину на показники синдрому холестази. Так, у тварин 3-ї групи рівень ГГТ та ЛФ на 22,3 % ($p < 0,05$) та на 42,3 % ($p < 0,01$) відповідно у порівнянні з групою № 2. Рівень ПБ та НБ у тварин з 3-ї групи став нижчим ніж в 1-й групі та вдвічі зменшувався у порівнянні з тваринами з ГАГ (на 57,7 %, $p < 0,001$ та на 56,3 %, $p < 0,001$ відповідно). Це підтверджує результати інших досліджень, що вказують на активацію процесів утворення жовчі, транспорту жовчних кислот [19, 20] та зменшення проявів холестатичного синдрому під впливом корвітину [21].

Більш ефективним стосовно усунення показників цитолітичного синдрому виявився L-аргініну L-глутамат, який достовірно знизив рівень АСТ на 7,5 % ($p < 0,01$) у порівнянні з другою групою. Подібні результати описані в роботі інших дослідників [22]. Ще суттєвіше препарат знизив активність ГГТ, на 56 % ($p < 0,001$) менше, ніж тварин з групи № 2 та на 44,6 % нижче ($p < 0,001$) ніж при лікуванні корвітином. Препарат виявив значне зниження ПБ, на 61,1 % ($p < 0,001$) у порівнянні з 2-ю групою, проте не вплинув суттєвим чином на показники НБ та ЛФ. Таким чином, L-аргініну L-глутамат продемонстрував свою кращу ефективність щодо усунення синдрому цитолізу, що, ймовірно, визначається його здатністю корегувати прооксидантний-антиоксидантний баланс [23].

Обидва препарати проявили себе ефективно щодо відновлення білоксинтезуючої функції печінки, достовірно підвищили рівень ЗБ в сироватці крові тварин в порівнянні з групою №2: корвітин на 23,6 % ($p < 0,001$), L-аргініну L-глутамат — на 20 % ($p < 0,001$). Показник ЗБ в групі № 5 є на 21,3 % вищим, ніж в групі № 2.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що корекція цитолітичного та холестатичного синд-

ромів одночасним застосуванням обох препаратів на була ефективною. Усі біохімічні показники в групі № 5 не мали суттєвої динаміки у порівнянні з монотерапією.

Висновки

Печінка є основним органом, в якому відбувається метаболізм етанолу, тому алкогольне ураження печінки є важливою проблемою сучасної гепатології. За умов токсичної дії етанолу на гепатоцити порушується функція органу, зокрема, синтетична, детоксикаційна, екскреційна. Патогенетична терапія ГАГ, яка була спрямована на усунення домінуючих клініко-біохімічних синдромів, виявила ефективність застосування корвітину щодо усунення холестатичного синдрому. В той час, як L-аргініну L-глутамат проявив себе краще, як коректор синдрому цитолізу. Проведена комбінована терапія не показала ефективності у порівнянні з монотерапією.

Література

1. Сербін А., Коваль Т., Харченко О. Протеолітична активність плазми крові та печінки щурів за хронічної алкогольної інтоксикації. Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kiev/Vestnik Kievskogo Nacionalnogo Universiteta Imeni Tarasa Sevcenko, 2020, 81.2.
2. Shukla SD, Restrepo R, Aroor AR, Liu X, Lim RW, Franke JD, Ford DA, Korthuis RJ, Binge Alcohol Is More Injurious to Liver in Female than in Male Rats: Histopathological, Pharmacologic, and Epigenetic Profiles, J Pharmacol Exp Ther, 2019 Sep; 370 (3): 390-398, doi: 10.1124/jpet.119.258871, Epub 2019 Jul 1, PMID: 31262967; PMCID: PMC6695503,
3. Діденко В.І., Татарчук О.М., Меланіч С.Л., and Петішко О.П., "Особливості показників функціонального стану печінки, імунної ланки, цитокінової регуляції та вуглеводного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки токсичного генезу" Гастроентерологія, vol, 54, no, 2, 2020, pp, 88-95
4. Mcclain RL cacz, Alcoholic Liver Disease In: Feldman M MD; Friedman Lawrence S, MD; Brandt Lawrence J, MD, editor, Sleisenger

- and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, e5 ed: Saunders; 2016, p, 1409–27
5. Lamas-Paz A, Hao F, Nelson LJ, V6zquez MT, Canals S, Gyme Del Moral M, Mart6nez-Naves E, Nevzorova YA, Cubero FJ, Alcoholic liver disease: Utility of animal models, *World J Gastroenterol*, 2018 Dec 7; 24 (45): 5063-5075, doi: 10.3748/wjg.v24.i45.5063, PMID: 30568384; PMCID: PMC6288648
 6. Sehrawat TS, Liu M, Shah VH, The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020 May; 5 (5): 494-506, doi: 10.1016/S2468-1253 (19)30326-7, PMID: 32277902; PMCID: PMC7238289
 7. Vovkun T, Yanchuk P, Shtanova L, Veselskiy S, Filimonova N, Shalamay A, Vedmid V, Water-soluble quercetin modulates the choleresis and bile lipid ratio in rats, *Gen Physiol Biophys*, 2018 Jan; 37 (1): 111-120, doi: 10.4149/gpb_2017015, PMID: 29424356
 8. Chernyashova V.V. Особливості перебігу метаболічних процесів у печінці при гострому експериментальному перитоніті та застосуванні І-аргініну та І-аргініну-І-глутамату, *Вісник наукових досліджень*, 2018 (3), <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.3.5212>
 9. Пат, 108687 Україна МПК G01N 33/576 (2006,01), Спосіб моделювання гострого алкогольного гепатиту у щурів / Н,А,Рикало, І,В,Романенко; власник Вінницький національний медичний університет ім, М,І, Пирогова, — №u 2016 01093; заявл, 08,02,2016; опублік, 25,07,2016, Бюл, №14, — 4с
 10. Кашкин В.А. Моделирование алкогольного абстинентного синдрома у крыс // Лабораторные животные для научных исследований. 2020. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-alkogolnogo-abstinentnogo-sindroma-u-krys>
 11. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. №2. URL: [tsianotioatsetamida-na-pokazateli-krovi-krys-s-sochetannym-para](https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-chastichno-gidrirovannyh-piridinov-proizvodnyh-tsianotioatsetamida-na-pokazateli-krovi-krys-s-sochetannym-para)
 12. Бербериди Х.П., Попов К.А., Быков И.М., Сторожук А.П., Шестопалов А.В., Ханферьян Р.А., Курзанов А.Н., Мелконян К.И. Особенности изменений биохимических показателей у крыс с алкогольной интоксикацией на фоне коррекции с использованием липоевой кислоты // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-izmeneniy-biohimicheskikh-pokazateley-u-krys-s-alkogolnoy-intoksikatsiy-na-fone-korreksii-s-ispolzovaniem-lipoevoy-kisloty>
 13. Сергеева, Е. О., et al. “Изучение гепатопротекторного действия глицирама в условиях алкогольной интоксикации у крыс.” *Современные проблемы науки и образования* 4 (2021): 93-93.
 14. Кудря, М. Я., et al. “Особливості гепатопротекторної дії фармацевтичної композиції на основі катіазіну в умовах токсичного пошкодження печінки у щурів. Ліки_людині_2019_Частина_1.p115
 15. Денефіль, О. В., Костюк, О. А., Костюк, А. А. Зміни показників про-та антиоксидантного статусу в крові та серці високо-та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатиті. *Art of Medicine*, 2020, 81-86.
 16. Бондаренко, Л. Б., Блажчук, І. С., Коваленко, В. М. Вплив мілдронату та тіатриазоліну на печінку за умов етанол-індукованого гепатиту. *DOSBGREN*, 2019, 4.
 17. Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С. Характер метаболических изменений у экспериментальных животных при острой алкогольной интоксикации и ее коррекции препаратами // *Медицина труда и экология человека*. 2020. №3 (23). URL <https://cyberleninka.ru/article/n/harakter-metabolicheskikh-izmeneniy-u-eksperimentalnyh-zhivotnyh-pri-ostroy-alkogolnoy-intoksikatsii-i-ee-korreksii-preparatami>
 18. Rykalo, N. A., and O. V. Androschuk. “Research of the anticytolytic and anticholestatic activity of thiotriazoline and quercetin in chronic drug-induced hepatitis in immature rats.” *Клінічна фармація* 17, № 4 (2013): 38-40.
 19. Vovkun, T. V., et al. Corvitin modulates the Content of lipids in rat liver bile. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 2019, 91.6: 112-121.

20. Liashevych, A M., et al. "The effect of Corvutin on the content of bile acids in the liver of rats under conditions of chronic social stress." *Regulatory Mechanisms in Biosystems* 12.3 (2021): 419-424.
21. Швед М.І., Прокопович О.А. Метаболічна підтримка хворих на інфаркт міокарда з порушеннями функціонального стану печінки // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2018. №1 (61). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolichna-pidtrimka-hvorih-na-infarkt-miokarda-z-porushennyami-funktsionalnogo-stanu-pechinki>
22. Gerush, O. V., and I. O. Khaliman. "Arginine glutamate daily dependence of hepatoprotective activity." *Pharmacology online. Archives* • 2021 • vol.3 • 2052-2064
23. Desyaternykh VI, Kotov OV, Mamchur DV. Optimization of preoperative preparation and conservative treatment of obturation jaundice, occurring on background of biliary calculous disease. *Klin Khir.* 2016; (9): 32-4. PMID: 30265477

References

1. Serbin A, Koval T, Kharchenko O. Proteolytic activity of blood plasma and liver of rats in chronic alcohol intoxication, *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kiev / Vestnik Kievskogo Nacionalnogo Universiteta Imeni Tarasa Shevchenko*, 2020, 81,2. (in Ukrainian)
2. Shukla SD, Restrepo R, Aroor AR, Liu X, Lim RW, Franke JD, Ford DA, Korthuis RJ, Binge Alcohol Is More Injurious to Liver in Female than in Male Rats: Histopathological, Pharmacologic, and Epigenetic Profiles, *J Pharmacol Exp Ther*, 2019 Sep; 370 (3): 390-398, doi: 10.1124/jpet.119.258871, Epub 2019 Jul 1, PMID: 31262967; PMCID: PMC6695503,
3. Didenko V. I., Tatarchuk O. M., Melanich S. L., and Petishko O. P. "Features of indicators of the functional state of the liver, immune system, cytokine regulation and carbohydrate metabolism in patients with chronic diffuse toxic liver disease Genesis "Gastroenterology, vol, 54, no, 2, 2020, pp, 88-95
4. McClain RL *et al*, *Alcoholic Liver Disease* In: Feldman M MD; Friedman Lawrence S, MD; Brandt Lawrence J, MD, editor, *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, e5 ed: Saunders; 2016, p, 1409–27 (in Ukrainian)
5. Lamas-Paz A, Hao F, Nelson LJ, V6zquez MT, Canals S, Gymez Del Moral M, Martnhez-Naves E, Nevzorova YA, Cubero FJ, *Alcoholic liver disease: Utility of animal models*, *World J Gastroenterol*, 2018 Dec 7; 24 (45): 5063-5075, doi: 10.3748/wjg.v24.i45.5063, PMID: 30568384; PMCID: PMC6288648
6. Sehrawat TS, Liu M, Shah VH, The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020 May; 5 (5): 494-506, doi: 10.1016/S2468-1253 (19)30326-7, PMID: 32277902; PMCID: PMC7238289
7. Vovkun T, Yanchuk P, Shtanova L, Veselskiy S, Filimonova N, Shalamay A, Vedmid V, Water-soluble quercetin modulates the choleresis and bile lipid ratio in rats, *Gen Physiol Biophys*, 2018 Jan; 37 (1): 111-120, doi: 10.4149/gpb_2017015, PMID: 29424356
8. Chernyashova V. V. Features of the course of metabolic processes in the liver in acute experimental peritonitis and the use of l-arginine and l-arginine-l-glutamate, *Bulletin of scientific research*. 2018 (3), <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.3.5212> (in Ukrainian)
9. Pat, 108687 Ukraine IPC G01N 33/576 (2006.01), Method for modeling acute alcoholic hepatitis in rats / H, A, Rykalo, I, B, Romanenko; owner Vinnytsia National Medical University, M, I, Pirogov, — 2016u 2016 01093; stated, 08.02.2016; publik, 25.07.2016, Bull, №14, — 4p
10. Kashkin VA Modeling of alcohol withdrawal syndrome in rats // *Laboratory animals for scientific research*. 2020. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-alkogolnogo-abstinentsnogo-sindroma-ukrya> (in russian)
11. E.Yu. Bibik, B.S. Krivokolisko, A.A. Burdeinaya, A.V. Demenko, K.A. Frolov, V.V. Influence of partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives, on the blood parameters of rats with combined paracetamol-alcohol liver damage. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-chastichnogidrirovannyh-piridinov-proizvodnyh-tsianoatsetamida-na-pokazateli-krovi-krya-s-sochetannym-paratsetamolno> (in russian)
12. Berberidi Kh.P., Popov K.A., Bykov I.M., Storozhuk A.P., Shestopalov A.V., Khanferyan R.A., Kurzanov A.N., Melkonyan K.I. Features of changes in biochemical parameters in rats with alcohol intoxication against the background of correction using lipoic acid.

- Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2019. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-izmeneniy-biohimicheskikh-pokazateley-u-kryss-s-alkogolnoy-intoksikatsiyey-na-fone-korreksii-s-ispolzovaniem-lipoevoy-kisloty> (in russian)
13. Sergeeva, E. O., et al. "Study of the hepatoprotective action of glycyram in conditions of alcohol intoxication in rats." Modern problems of science and education 4 (2021): 93-93. (in russian)
 14. Kudrya, M. Ya, Et al. "Features of hepatoprotective action of pharmaceutical composition based on cathiazine in conditions of toxic liver damage in rats. Drugs_human_2019_Part_1.p115 (in Ukrainian)
 15. Denefil, OV; Kostyuk, OA; Kostyuk, AA Changes in pro- and antioxidant status in the blood and heart of high- and low-emotional rats with ethanol hepatitis. Art of Medicine, 2020, 81-86. (in Ukrainian)
 16. Bondarenko, LB; Blazhchuk, IS; Kovalenko, VM Effect of mildronate and tiatriazoline on the liver under ethanol-induced hepatitis.DOSBGREN, 2019, 4. (in Ukrainian)
 17. Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Mukhammadieva G.F., Baigildin S.S. The nature of metabolic changes in experimental animals with acute alcohol intoxication and its correction with drugs // Occupational Medicine and Human Ecology. 2020. №3 (23). URL <https://cyberleninka.ru/article/n/harakter-metabolicheskikh-izmeneniy-u-eksperimentalnyh-zhivotnyh-pri-ostroy-alkogolnoy-intoksikatsii-i-ee-korreksii-preparatami> (in russian)
 18. Rykalo, N. A., and O. V. Androschuk. "Research of the anticytolytic and anticholestatic activity of thiotriazoline and quercetin in chronic drug-induced hepatitis in immature rats" Clinical Pharmacy 17, № 4 (2013): 38-40.
 19. Vovkun, T. V., et al. Corvutin modulates the Content of lipids in rat liver bile. The Ukrainian Biochemical Journal, 2019, 91.6: 112-121.
 20. Liashevych, A M., et al. "The effect of Corvutin on the content of bile acids in the liver of rats under conditions of chronic social stress." Regulatory Mechanisms in Biosystems 12.3 (2021): 419-424.
 21. Swede MI, Prokopovich OA Metabolic support of patients with myocardial infarction with impaired liver function // Current issues of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy.2018. №1 (61). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolichna-pidtrimka-hvorih-na-infarkt-miokarda-z-porushennyami-funktsionalnogo-stanu-pechinki> (in Ukrainian)
 22. Gerush, O. V., and I. O. Khaliman. "Arginine glutamate" daily dependence of hepatoprotective activity." Pharmacology online. Archives • 2021 • vol.3 • 2052-2064
 23. Desyaternyk VI, Kotov OV, Mamchur DV. Optimization of preoperative preparation and conservative treatment of obturation jaundice, occurring on background of biliary calculous disease. Klin Khir. 2016; (9): 32-4. PMID: 30265477

*Впервые поступила в редакцию 23.03.2022 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*