



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86516

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 35/20

A23K 1/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВЕТЕРИНАРНА БІОЛОГІЧНО АКТИВНА ДОБАВКА ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ ТА СПОСІБ РЕПАРАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ В ГЕПАТОЛОГІЇ

1

(21) а200710252

(22) 14.09.2007

(24) 27.04.2009

(46) 27.04.2009, Бюл. № 8, 2009 р.

(72) МЕЛЬНИЧУК ДМИТРО ОЛЕКСІЙОВИЧ, UA,
ГРИЩЕНКО ВІКТОРІЯ АНАТОЛІЇВНА, UA, ЛИТ-
ВИНЕНКО ОЛЕСЯ МИКОЛАЇВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ, UA

(56) SU 1289440 A1, 15.02.87.

UA 78306 C2, 15.12.06

RU 2166324 C2, 10.05.01.

RU 2086248 C1, 10.08.97.

ГРИЩЕНКО В.А. Біохімічне та клінічне обґрунтування застосування засобів репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят. Автореф. дис.... доктора ветерин. наук. - К., 2006. - 45 с.

(57) 1. Ветеринарна біологічно активна добавка (БАД) ліпосомальної форми, що містить ліпідну суміш з маслянки, суміш ненасичених жирних кислот та вітамінів А і Е, яка відрізняється тим, що має рідку ліпосомальну форму (розчинник - фосфатний буфер з рН 7,5) і містить фосфоліпидовмі-

2

сну суміш з маслянки, яка переважно складається з фосфоліпідів, та суміш ненасичених жирних кислот (70 % ліноленової кислоти, решта - лінолева, олеїнова та інші), у наступному співвідношенні: ліпідна суміш з маслянки: суміш ненасичених жирних кислот - 0,7-0,9:0,49-0,63 та вітаміни жиророзчинної групи, а саме: α -токоферол - 42,0-56,0 мг і ретинолу ацетату - 14000-19600 МО із розрахунку на 1 л БАД.

2. Спосіб репаративної терапії при гепатиті та жировому гепатозі у тварин, що включає комплексне пероральне введення ліпідної суміші з маслянки, суміші ненасичених жирних кислот та вітамінів А і Е, який відрізняється тим, що на фоні традиційної терапії перорально вводять (випоюють) ветеринарну біологічно активну добавку ліпосомальної форми за п. 1.

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що 0,7-0,9 % розчин БАД ліпосомальної форми випоюють один раз на добу в дозі 0,9 1,4 мл на 1 кг маси тіла тварин, хворих на гепатит та жировий гепатоз, при мінімальному терміні застосування від 3 тижнів до 3 місяців.

Винахід відноситься до ветеринарної медицини, зокрема до способів активації репаративних процесів у печінці за розвитку запальних, дистрофічних та інших патологічних змін, що передбачає застосування ліпосомальної форми біологічно активної добавки (БАД) гепатопротекторної та гепатогенеруючої дії в гепатології для профілактики та лікування гепатитів і гепатозів різної етіології у тварин, а також в якості засобу "медикаментозного прикриття" при застосуванні препаратів з гепатотоксичним ефектом дії.

Відома БАД FLP-MD (капсульна форма) [Пат. № 78306 C2 UA, A61K35/20, A61K31/201, A61K31/202, A61K31/07, A61K31/355, A61K31/198, A61K31/683, A61P1/14. Ветеринарна біологічно активна добавка та спосіб репаративної терапії при диспепсії новонароджених телят. Д.О. Мель-

ничук, В.А. Грищенко. Заявлено 02.11.04; Опубліковано 15.03.07, Бюл. № 3,2007 р.] на якій базується спосіб відновлення структурно-функціонального стану пошкоджених клітинних мембран ентеро-, гепато- та нефроцитів при диспепсії телят, прийнята за прототип. БАД FLP-MD (капсули) має наступний склад: ліпідна суміш із маслянки, яка по суті складається з фосфоліпідів; суміш ненасичених жирних кислот - олеїнової, лінолевої, ліноленової; та метіонін при співвідношенні компонентів 1 : 0,7 : 0,56 відповідно; вітаміни жиророзчинної групи - α -токоферол та ретинолу ацетат із розрахунку 8 мг α -токоферолу і 2800 МО ретинолу ацетату на 1 г ліпідної суміші. Оригінальний склад інгредієнтів капсульної форми БАД FLP-MD стимулює розвиток репаративних процесів в уражених органах і тканинах, переважно

(13) C2

(11) 86516

(19) UA

шлунково-кишковому тракту, печінці та нирках, що сприяє більш інтенсивному відновленню їх структурно-функціонального стану та нормалізації метаболічного статусу організму перехворілих тварин, проявляючись у стабілізації ліпідного, фосфоліпідного, жирнокислотного, білкового, мінерального і вітамінного обмінів, нормалізації прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та імунорезистентного стану організму.

Недоліком БАД FLP-MD є значні витрати вихідної сировини (маслянки) для напрацювання достатнього для проведення лікувально-профілактичного курсу об'єму ліпідної суміші, оскільки з 1 л маслянки виділяють 3,5 - 4 г ліпідів, із яких лише 55 - 65 % припадає на частку фосфоліпідів.

Спосіб виділення ліпідної маси з маслянки (молока) охороняється авторським свідоцтвом [А.с. № 1289440 СССР. МКИ⁴ А23С17/00; 7/00; А61К37/22. Способ получения фосфолипидов/Д.А. Мельничук, В.К. Лишко, А.В. Стефанов, В.Н. Кириленко, Н.И. Журавский, Л.В. Скорик. - №83846599/31-13; Заявлено 23.01.85; Опубликовано 15.02.87, Бюл. № 6].

Відомий спосіб [Пат. № 78306 С2 UA, А61К35/20, А61К31/201, А61К31/202, А61К31/07, А61К31/355, А61К31/198, А61К31/683, А61Р1/14. Ветеринарна біологічно активна добавка та спосіб репаративної терапії при диспепсії новонароджених телят. Д.О. Мельничук, В.А. Грищенко. Заявлено 02.11.04; Опубликовано 15.03.07, Бюл. № 3, 2007 р.], який сприяє прискоренню інтенсивності репаративних процесів в органах і тканинах, передусім кишечнику, печінці та нирках, за розвитку диспепсії у новонароджених телят, рекомендований для застосування у ветеринарній медицині та полягає в пероральному введенні цим тваринам капсул БАД FLP-MD тричі на добу у дозі 0,04 г на 1 кг маси тіла в період вияву клінічних ознак захворювання і один раз на добу в дозі 0,06 г на 1 кг маси тіла в період реабілітації до 30-добового віку телят включно, прийнятий за прототип.

Недоліком способу є незручності при застосуванні телятам капсульної форми БАД FLP-MD.

В основу винаходу поставлене завдання одержати високий лікувально-профілактичний ефект від застосування ліпосомальної форми БАД, терапевтичні дози якої в 20 - 25 разів є меншими за капсульну форму БАД FLP-MD, у змінених мембранних систем гепатоцитів і тісно взаємопов'язаних з ними метаболічних процесів.

Спосіб виділення ліпідної маси з маслянки (молока) охороняється авторським свідоцтвом [А.с. № 1289440 СССР. МКИ⁴ А23С17/00; 7/00; А61К37/22. Способ получения фосфолипидов/Д.А. Мельничук, В.К. Лишко, А.В. Стефанов, В.Н. Кириленко, Н.И. Журавский, Л.В. Скорик. - №83846599/31-13; Заявлено 23.01.85; Опубликовано 15.02.1987. Бюл. № 6].

Поставлене винаходом завдання досягається тим, що ветеринарна біологічно активна добавка ліпосомальної форми та спосіб репаративної терапії в гепатопатології, що включає комплексне пероральне введення ліпідної суміші з маслянки, суміші ненасичених жирних кислот (70 % лінолевої кислоти, решта - лінолева, олеїнова та інші)

та вітамінів А і Е, згідно винаходу 0,7 - 0,9% розчин БАД ліпосомальної форми, до складу якої входять інгредієнти у такому співвідношенні: ліпідна суміш з маслянки : суміш ненасичених жирних кислот - 0,7-0,9 : 0,49-0,63 та вітаміни жиророзчинної групи: α-токоферол - 42,0-56,0 мг і ретинолу ацетат - 14000-19600 МО із розрахунку на 1 л БАД, яку задають перорально тваринам, хворим на гепатит та жировий гепатоз, у дозі 0,9 - 1,4 мл на 1 кг маси тіла при мінімальному терміні застосування від 3 тижнів до 3 місяців.

Регулярне введення в організм тварин, хворих на токсичний гепатит та гепатоз різної етіології, БАД ліпосомальної форми з оригінальним поєднанням у її складі отриманих з природної і дешевої сировини (маслянки) суміші молочних ліпідів, переважно фосфоліпідів, які за своїм жирнокислотним спектром відповідають мембранним фосфоліпідам паренхіми печінки, суміші моно-, і поліненасичених жирних кислот, отриманих із льняної олії, і жиророзчинних вітамінів А і Е стимулює розвиток репаративних процесів в ураженій печінці, що сприяє більш інтенсивному відновленню структурно-функціонального стану гепатоцитів та нормалізації метаболічного статусу організму перехворілих тварин, проявляючись стабілізацією ліпідного, фосфоліпідного, жирнокислотного, проявляючись стабілізацією ліпідного, фосфоліпідного, жирнокислотного, білкового, жовчнокислотного, мінерального і вітамінного обмінів, нормалізацією прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та імунного статусу організму перехворілих тварин. Компоненти БАД ліпосомальної форми характеризуються певним механізмом впливу на структурно-функціональний стан уражених клітин печінки та інтенсивність і спрямування обмінних процесів в організмі хворих і перехворілих тварин. Співвідношення компонентів у БАД ліпосомальної форми впливає з їх лікувально-профілактичних доз. Молочні фосфоліпіди БАД забезпечують відновлення структури і чисельних функцій пошкоджених бішарових мембранних структур, формують поверхневий заряд клітин, сприяють всмоктуванню жирів в кишечнику, необхідні для утворення вторинних внутрішньоклітинних посередників та здійснюють імунорегуляторну, рецепторну та енергетичну функції. Природні антиоксиданти - α-токоферол і ретинолу ацетат, які виявляють синергічну дію в комплексі з фосфоліпідами, стабілізують та захищають від пероксидного окиснення фосфоліпіди БАД та клітинних мембран. Ненасичені жирні кислоти беруть участь у регуляції активності факторів транскрипції, в трансдукції сигналів та експресії низки генів у лімфоцитах та фагоцитах, виступають субстратом для утворення важливої групи ліпідних регуляторів - ейкозаноїдів, володіють широким спектром імуностимулюючої дії, регулюють інтенсивність запалення, тромбоутворення, тонус і проникність судин, що в цілому значно покращує ультраструктуру і функціональний стан ураженої печінки та метаболічний статус організму перехворілих тварин. Компоненти БАД регулюють прооксидантно-антиоксидантну рівновагу, відновлюють вміст пірувату й лактату, активність гепатоспецифічних ензимів у цитозольно-

мікросомальній та мітохондріальній фракціях та активність різних ізоформ лактатдегідрогенази у зазначених клітинних фракціях. Водночас встановлено відновлення в печінці вмісту різних молекулярних форм ліпідів, високомолекулярних карбонових кислот у складі фосфоліпідів, концентрації ароВ-100, включення жирних кислот і фосфоліпідів у пошкоджені клітини, нормалізацію активності регуляторного ензиму циклу трикарбонових кислот - цитратсинтази й ензиму кінцевого етапу біологічного окиснення - цитохром-С-оксидази, а також ключових ензимів орнітинового циклу орнітинтранскарбамілази й аргінази, що розмежовуються мітохондріальною мембраною, доводячи відновлення її структури і стабілізацію інтенсивності протікання процесів уреагенезу, що обумовлює покращення здоров'я та продуктивних якостей перехворілих тварин.

Приклад 1.

Для проведення клінічних досліджень, використовували мишей лінії СВА 2-місячного віку з масою тіла 18 - 20 г та щурів (самців) лінії Вістар з масою тіла 200 - 230 г, з яких було сформовано чотири дослідні групи по десять голів у кожній: I, II, III і контрольну. Тривалість дослідження становила 65 діб. До контрольної групи відносились інтактні тварини. Медикаментозну форму токсичного гепатиту викликали шляхом перорального застосування препарату "Диклофенак" (група нестероїдних протизапальних препаратів), що виявляє пряму цитолітичну дію на гепатоцити, у дозі 12,5 мг на 1 кг маси тіла, один раз на добу, впродовж двох тижнів. Після чого тваринам I групи вводили капсульну форму БАД FLP-MD в дозі 0,06 г на 1 кг маси тіла, а тваринам II групи - ліпосомальну форму БАД репаративної дії в дозі 6,75 мг на 1 кг (тобто 1 мл на 1 кг) маси тіла, впродовж 50 діб. У III групі знаходились тварини, яких піддавали самореабілітації (без лікування). При заборі у лабораторних тварин для дослідження біохімічних показників відбирали зразки печінки та крові.

У результаті проведених досліджень встановлено, що показники ліпідного спектра печінки (таблиця 1) у мишей III групи (самореабілітація) характеризуються зниженням вмісту загальних ліпідів за рахунок фракцій: фосфоліпідів (ФЛ), вільних жирних кислот (ВЖК) і триацилгліцеролів (ТАГ). Виявлені закономірності, очевидно, пояснюються порушенням всмоктування жирів внаслідок супутнього ураження тонкого відділу кишечника, що супроводжується розладами процесів пристінкового травлення і зростанням транзитних втрат поживних речовин корму, а з іншого - недостатнім ендогенним синтезом ліпідів при токсичному ураженні печінки.

При застосуванні капсульної форми БАД FLP-MD (I група) спостерігається недостатнє відновлення рівня ЗЛ, що обумовлено повільним зростанням вмісту ФЛ та вільного холестеролу (ВХС). Поряд з цим встановлено істотне зменшення у печінці вмісту ВЖК і ТАГ. Поступово відновлюється естерифікуюча функція печінки. Це може бути пов'язано з додатковим надходженням в організм мишей екзогенних ліпідів капсульної форми БАД FLP-MD, позитивним впливом її компонентів на процеси травлення і всмоктування поживних речо-

вин корму в шлунково-кишковому каналі цих тварин.

При застосуванні ліпосомальної формою БАД (II група) спостерігається вірогідне підвищення вмісту як ЗЛ, так і ФЛ, що на 34 % вище, ніж при лікуванні капсульною формою БАД FLP-MD, а також вірогідне зростання рівня ЕХС, що може свідчити про виражене стимулювання ферментативної функції печінки. Зменшення при цьому рівня ВЖК, можливо, пов'язано з використанням їх для біосинтезу ФЛ, що підтверджується вірогідним зростанням їх рівня. Поряд з цим, у паренхімі печінки встановлено нормалізацію рівня вільного холестеролу (ВХС) і ТАТ, що доводить більш інтенсивне відновлення ліпотропної функції печінки у тварин II групи.

Результати досліджень ФЛ-спектра печінки (таблиця 2) при відтворенні токсичного гепатиту свідчать, що в тварин, які зазнавали самореабілітації (III група), відмічається істотне зниження вмісту більшості індивідуальних фракцій ФЛ: фосфатидилхоліну (ФХ), фосфатидилетаноламіну (ФЕ), фосфатидилсерину (ФС), сфінгомєліну (СМ), фосфатидилінозиту (ФІ), лізофосфатидилхоліну (ЛФХ), лізофосфатидилінозиту (ЛФІ) та фосфатидної кислоти (ФК) порівняно з контролем. Перші чотири фракції ФЛ домінують у клітинних мембранах. Тому зниження їх вмісту при токсичному гепатиті мишей може пояснюватися структурно-функціональними змінами клітинних мембран ураженої печінки, що вказує на необхідність прискорення інтенсивності репаративних процесів в її паренхімі.

При застосуванні капсульної форми БАД FLP-MD мишам I групи спостерігається недостатнє відновлення вмісту окремих класів фосфоліпідів: ФЕ, ФС та ФК, що проявляється на тлі стабілізації кількісних характеристик інших ФЛ. У клітинах, крім синтезу *de novo*, відбувається взаємоперетворення ФЛ, що, очевидно, пов'язано з забезпеченням тканин дефіцитними їх видами, особливо за розвитку патології. Отримані нами зміни ФЛ-спектра печінки, можливо, зумовлені розвитком компенсаторних процесів в організмі мишей у період клінічного одужання і стосуються, передусім, відновлення фосфоліпідної організації зовнішнього шару клітинних мембран гепатоцитів. При цьому зниження вмісту ФК підтверджує факт інтенсивного її використання в ендогенному синтезі ФЛ.

При застосуванні мишам II групи ліпосомальної форми БАД відмічається підвищення рівня ФХ, ФЕ, ФС, ФІ, ЛФЕ та ЛФІ, що, ймовірно, спричинено інтенсивним всмоктуванням та ресинтезом ФЛ у кишечнику і покращенням умов для ендогенного їх утворення в печінці. Застосування ліпосомальної форми БАД свідчить про можливість ефективного забезпечення організму хворих тварин дефіцитними класами ФЛ, необхідними для відновлення мембранних структур патологічно змінених клітин печінки.

Отже, визначені закономірності щодо змін ліпідного і фосфоліпідного спектрів печінки при токсичному гепатиті в лабораторних тварин свідчать про повільний і недостатній характер їх відновлення, що може справляти негативний вплив на перебіг репаративних процесів в ураженій печінці. До-

даткове введення в організм мишей фосфоліпідомісної БАД FLP-MD, особливо її ліпосомальної форми, забезпечує організм перехворілих тварин дефіцитними класами фосфоліпідів, що стимулює перебіг репаративних процесів у пошкодженій печінці.

Більшість уражень гепатобіліарної системи, незалежно від чинників, призводять до значних змін секреції жовчі, які поглиблюються за рахунок пошкодження дрібних жовчних ходів. Розлади жовчовидільної функції печінки супроводжуються деструктивними змінами клітинних мембран гепатоцитів.

З огляду на це, нами було досліджено особливості жовчно-кислотного спектра (ЖК-спектра) жовчі і дуоденального вмісту при токсичному гепатиті мишей та проведено порівняльну оцінку корегуючої ефективності фосфоліпідомісної БАД капсульної та ліпосомальної форм.

За розвитку токсичного гепатиту зазнають ураження як печінка, так і кишечник, що викликає, розлади біосинтезу та ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот (ЖК). Результати дослідження ЖК-спектра жовчі у мишей III групи (самореабілітація) свідчать про наявну тенденцію до підвищення вмісту більшості досліджуваних ЖК порівняно з контролем, а саме таурохолевої (ТХК) і глікохолевої (ГХК) кислот, сумарних фракцій глікохенодесоксихолевої + глікодезоксихолевої кислот (ГХДХК + ГДХК) і таурохенодесоксихолевої + тауродесоксихолевої кислот (ТХДХК + ТДХК) та естерифікованого холестеролу (ЕХС) (таблиця 3), що може свідчити про розвиток у цих тварин внутрішньопечінкового холестазу. Водночас при дослідженні кількісних змін ЖК-спектра вмісту кишечника в тварин цієї групи (таблиця 4) встановлено вірогідне зниження рівня всіх фракцій ЖК порівняно з контролем. Це підтверджує наявність внутрішньопечінкового холестазу та, водночас, може свідчити про недостатнє відновлення синтетичної функції печінки (у відношенні ХК) і порушення симбіотичних взаємовідносин між окремими штамами мікрофлори кишечника.

При застосуванні капсульної форми БАД FLP-MD виявлено істотне зниження рівня більшості ЖК у жовчі: ТХК, ГХК, ТХДХК + ТДХК, ГХДХК + ГДХК, ЕХС, за винятком ХК, сумарної фракції ХДХК + ДХК і ВХС, рівень яких відповідно зростає, що, можливо, пов'язано з недостатнім відновленням кон'югуючої та естерифікуючої функцій печінки (таблиця 3). Проте у дуоденальному вмісті відмічається підвищення вмісту більшості ЖК, а саме: ТХК, ГХК, ТХДХК + ТДХК, ГХДХК + ГДХК, окрім фракцій ХК і ХДХК + ДХК, рівень яких відповідно знижується (таблиця 4). Це, поряд з встановленим раніше позитивним впливом капсульної форми БАД FLP-MD на структурно-функціональний стан печінки, її жовчоутворну та елімінаційні функції, свідчить про недостатнє відновлення ентерогепатичної циркуляції ЖК на час дослідження. Останнє супроводжується в мишей I групи компенсаторною активністю інтенсивності засвоєння в кишечнику ХК і сумарної фракції ХДХК + ДХК. При застосуванні капсульної форми БАД FLP-MD, у порівнянні з групою III (самореабілітація), відмічаються більш виражені закономірності, а саме зниження у жовчі

рівня ТХК, ГХК, ТХДХК + ТДХК, ГХДХК + ГДХК та ЕХС поряд із зростанням - ХК, ХДХК + ДХК і ВХС (таблиця 3). У дуоденальному вмісті відмічається підвищення вмісту всіх ЖК (таблиця 4), що може свідчити про вияв жовчогінного ефекту капсульної форми БАД FLP-MD.

Значно кращою є ситуація при застосуванні ліпосомальної форми БАД. При цьому в жовчі відмічається вірогідне підвищення вмісту кон'югованих фракцій ЖК: ТХК, ГХК і ТХДХК + ТДХК, а також ЕХС, відновлення вмісту ВХС, ХК і вторинних ЖК (таблиця 3). Водночас встановлено вірогідне зниження рівня більшості ЖК у дуоденальному вмісті, а саме ТХК і ГХК, сумарної фракції ГХДХК + ГДХК (таблиця 4), що свідчить про більш швидке відновлення пошкоджених гепато- і ендотеліоцитів та покращення ентерогепатичної циркуляції цих кислот. У порівнянні з групою самореабілітації, в міхуровій жовчі мишей II групи спостерігається підвищення вмісту тільки ХК (на 47,5 %), що може свідчити про відновлення жовчоутворної функції печінки. Поряд із цим, зниження рівня ТХДХК + ТДХК, ГХК, ГХДХК + ГДХК та ВХС і ЕХС характеризує жовчогінний ефект БАД. Зазначене підтверджується кількісними змінами ЖК-спектра дуоденального вмісту, що проявляється підвищенням рівня ТХК, ГХДХК + ГДХК, ХК і ХДХК + ДХК.

Зміни сумарної кількості ЖК у міхуровій жовчі та дуоденальному вмісті в мишей дослідних груп підтверджують загальні закономірності щодо кількісного перерозподілу індивідуальних їх фракцій.

Отже, в мишей у випадку самореабілітації при токсичному гепатиті спостерігаються суттєві розлади синтетичної, кон'югуючої та елімінаційної функцій печінки. У результаті застосування капсульної та ліпосомальної форм БАД у якості засобів корегуючої терапії на основі ФЛ молочного походження отримано різний лікувальний ефект. Тенденція до нормалізації вмісту більшості ЖК у міхуровій жовчі та дуоденальному вмісті при застосуванні капсульної форми БАД FLP-MD свідчить про поступове відновлення бар'єрної функції печінки. Проте стабілізація холатоутворної, кон'югуючої та естерифікуючої функцій печінки, у тому числі ентерогепатичної циркуляції ЖК, відбувається швидше при застосуванні ліпосомальної форми БАД.

Дослідження комплексу біохімічних показників у сироватці крові значно доповнюють попередні результати, що характеризують особливості впливу досліджуваних форм БАД на структурно-функціональний стан печінки. Так, при моделюванні токсичного гепатиту в щурів III групи у сироватці крові спостерігається підвищення активності відносно специфічних для печінки ферментів: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та γ-глутамілтранспептидази (ГГТП), що супроводжується одночасним зниженням рівня загального білка та тенденцією до зменшення вмісту сечовини й альбуміну порівняно з контролем. Підвищення активності зазначених ферментів, як правило, спричиняється деструкцією гепатоцитів та розвитком внутрішньопечінкового холестазу. Одночасно гіпопротеїнемія з тенденцією до зменшення в си-

роватці крові вмісту альбуміну та сечовини може свідчити про зниження інтенсивності білоксинтетичних процесів у гепатоцитах, що характерно для цитолітичного синдрому при ураженні печінки.

При застосуванні щурів, хворим на токсичний гепатит, капсульної форми БАД FLP-MD (I група) відмічається нормалізація у сироватці крові активності АлАТ і ГГТП та вмісту загального білка, альбуміну і сечовини. Проте залишається високою активність АсАТ та дещо підвищеною - ЛФ. Водночас, у порівнянні з III групою (самореабілітація), відмічаються більш виражені закономірності, а саме вірогідне зниження у сироватці крові активності ЛФ і ГГТП, тенденція до зменшення активності АлАТ і АсАТ, вірогідне підвищення вмісту загального білка, поряд з тенденцією до зростання рівня альбуміну та сечовини.

У випадку застосування хворим щурам ліпосомальної форми БАД (II група) спостерігається повернення до норми практичної більшості досліджуваних показників, за винятком АсАТ. Слід відзначити, що у порівнянні з щурами III групи, встановлено вірогідне зниження активності АлАТ, ЛФ та ГГТП, тенденція до зниження АсАТ та вірогідне зростання вмісту загального білка.

Отже, результати дослідження ефективності застосування різних засобів корегувальної терапії при токсичному гепатиті у щурів свідчать про схожість механізмів дії різних форм фосфоліпидовмісних лікувальних засобів щодо покращення структурно-функціонального стану клітин печінки та її жовчовивідної функції. При цьому дещо кращу ефективність корегувальної дії виявлено у випадку застосування ліпосомальної форми БАД.

Різноманітні патологічні стани організму характеризуються активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів - вільнорадикального ланцюгового механізму, який призводить до утворення пероксидів органічної та неорганічної природи. Субстратом пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) є поліненасичені жирні кислоти, що входять до складу фосфоліпідів біологічних мембран. Надмірне накопичення продуктів ПОЛ, може свідчити про порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що може призводити до посилення патологічних процесів.

В експериментах на щурах у печінці досліджено інтенсивність накопичення вторинних продуктів ПОЛ - ТБК-реагуючих, активність ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ): супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), глутатіонтрансферази (ГТ), глутатіонпероксидази (ГП) та концентрацію відновленого глутатіону (ВГТ) (таблиці 6 і 7). Встановлено, що в умовах самореабілітації (III група) вміст ТБК-реагуючих продуктів незначно знижується в печінці. Це може бути пов'язано з використанням продуктів ПОЛ в кисневмісних органічних сполуках, а з іншого боку - здатністю їх включатись в цикл трикарбонових кислот (ЦТК). При цьому, значно зростає вміст ТБК-реагуючих продуктів в сироватці крові, можливо, як наслідок окиснення ліпідів крові чи виходу цих сполук з інших органів і тканин. У процесі лікування в сироватці крові вміст ТБК-реагуючих продуктів вірогідно знижується, хоча цей показник на 40 % (за використання ліпосомальної форми БАД) та на 76 % (за використан-

ня капсульної форми БАД) вище контролю. Водночас, вміст ТБК-реагуючих продуктів у печінці при використанні ліпосомальної форми БАД майже повертається до контрольних значень.

Утворення і знешкодження метаболітів вільнорадикального окиснення та їх продуктів здійснюється під контролем антиоксидантних захисних систем організму, що призводить до підтримання внутрішньоклітинних оксигеназних реакцій на стабільному рівні. З метою оцінки функціонального стану системи АОЗ було визначено активність СОД і КТ в сироватці крові та печінці. Отримані результати свідчать, що у щурів в умовах самореабілітації (III група) спостерігається зниження в сироватці крові активності зазначених ферментів, особливо КТ на 45 %. За умов лікування, як капсульною, так і ліпосомальною формами БАД в сироватці крові величини активності досліджуваних ферментів зростають і навіть перевищують контрольні значення, особливо КТ. У тварин III групи в сироватці крові виявляється зниження активності КТ, а в печінці СОД. Лікування різними формами БАД призводить до майже повного відновлення активності зазначених ферментів у печінці.

Крім того, визначено активність ферментів глутатіон-залежної АО-системи печінки щурів (таблиця 7). У щурів III групи в умовах самореабілітації встановлено зниження в печінці активності ГП та незначне зростання активності ГТ. При цьому вміст ВГЛ різко падає, залишаючись зниженим і за умов лікування. При застосуванні ліпосомальної форми БАД активність ГТ та ГП печінки майже не відрізняється від контрольних значень. За використання капсульної форми БАД FLP-MD активність цих ферментів залишається зниженою поряд із низьким рівнем ВГЛ.

Аналізуючи отримані результати слід відмітити порушення функціонування прооксидантно-антиоксидантної системи в організмі тварин при моделюванні токсичного гепатиту. Досліджені лікувальні підходи по-різному впливають на відновлення цих показників. Так, застосування капсульної форми БАД FLP-MD призводить до менш вираженого ефекту щодо відновлення зазначених показників, у порівнянні з ліпосомальною формою БАД.

Основною метою наших подальших досліджень було вивчення змін показників структурно-функціонального стану клітин печінки не тільки у щурів, але й у телят і, передусім вмісту ароВ, сумарної РНК, загального білка й альбуміну за різних станів новонароджених телят.

Приклад 2

Для виконання комплексних науково-дослідних робіт було закладено спеціальний дослід на 25 новонароджених телятах живою масою 30 - 36 кг, розділених на 5 груп, по 5 голів у кожній. Телята I (контрольної) групи були клінічно здоровими, II (дослідної) групи - хворими на тяжку форму диспепсії з токсичним ураженням печінки, III групи (ТЛ) - це хворі телята, яких лікували за традиційною терапевтичною схемою (препарати тремексин і тіломіцин В, згідно існуючих інструкцій щодо їх використання, та нутріл Se (вітамінно-амінокислотна добавка з селеном)), IV групи (ТЛ + капсульна форма БАД FLP-MD) - тобто хворі теля-

та, яких лікували за традиційною схемою в поєднанні із застосуванням капсульної форми БАД FLP-MD у кількості 3 капсул 3 рази на добу (0,04 г ліпідної маси на 1 кг маси тіла тварин за один прийом) і V групи (ТЛ + ліпосомальна форма БАД) - тобто хворі телята, яких лікували за традиційною схемою в поєднанні із застосуванням 0,9 % розчину ліпосомальної форми БАД один раз на добу в дозі 0,9 - 1,4 мл на 1 кг маси тіла в період клінічного вияву ознак патології.

На фіг. 1 наведено результати досліджень рівня синтезу ароВ-100 і альбуміну у телят на рівні печінки за умов розвитку диспепсії та застосування різних способів лікування. Вміст ароВ (А) і альбуміну (Б) в клітинах печінки, визначений за допомогою Вестерн-блот аналізу, для тварин із різним станом здоров'я: 1) контроль, 2) диспепсія, 3) традиційне лікування (ТЛ) 4) ТЛ у поєднанні із застосуванням капсульної форми БАД FLP-MD (ТЛ+капсульної форми БАД FLP-MD), 5) ТЛ+ліпосомальна форма БАД; AU - умовні одиниці.

Так, у печінці телят за розвитку диспепсії з токсичним ураженням печінки відбувається зниження вмісту ароВ-100 у 3 рази (II) (таблиця 8). Традиційне лікування телят дозволяє відновити рівень синтезу ароВ-100, у порівнянні з II групою майже у 2 рази (III), а поєднання ТЛ із капсульною формою БАД FLP-MD, у порівнянні з I групою, відновлює концентрацію аполіпропротеїну майже на 71,8 % (IV). Застосування ТЛ з ліпосомальною формою БАД сприяє більш вираженому зростанню вмісту ароВ-100 у печінці хворих телят (V). Виявлені у печінці кількісні зміни ароВ корелюють зі змінами рівня альбуміну. Зважаючи на виняткову біологічну роль макромолекул ароВ у процесах формування ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЦ), обсягів їх секреції клітинами печінки та позитивний вплив екзогенного введення різних форм БАД FLP-MD, можна стверджувати про високу ефективність їх застосування в умовах практичної гепатології, особливо ліпосомальної форми.

Встановлено тенденцію до підвищення у хворих телят рівня РНК та загального білка на фоні вірогідно чіткого зниження обсягів утворення альбуміну (-50%). При цьому традиційне лікування (ТЛ) дозволяє значно відновити вміст ароВ-100 у печінці хворих телят (майже на 56 %). Важливо, що ТЛ у поєднанні з використанням капсульної форми БАД FLP-MD відновлює його рівень на 71,8 %, а ліпосомальної форми БАД - на 87,6 %.

Приклад 3.

З метою вивчення впливу екзогенних токсичних та протекторних чинників на активність етанолметаболізуючих ензимів у печінці закладено спеціальний дослід на 25 щурах-самцях, які були розділені на 5 груп по 5 тварин у кожній з масою тіла 130 - 150 г за тим же принципом, що й телята. Так, щури I групи (контрольної) утримувалися на звичайному для віварію раціоні та отримували 0,9 % розчин натрію хлориду. Тваринам всіх дослідних груп (II, III, IV і V групи) вводили етиловий спирт у дозі 8 г 1 кг маси тіла. Етиловий спирт був розчинений у воді; 30 % v/v. Розведений етиловий спирт та 0,9 % розчин натрію хлориду вводили щурам один раз на добу *per os* під час роздачі ко-

рму протягом 30 діб. Щурам II групи випоювали 30% розчин етанолу, а III, IV і V за 1 год до введення 30 % розчину етанолу - відповідно рослинний препарат EPL ("Есенціале"; 25 мг на 1 кг маси тіла), капсульну форму БАД FLP-MD в дозі 0,06 г на 1 кг маси тіла і LP (ліпосомальну форму БАД) в дозі 6,75 мг (тобто 1 мл) на 1 кг маси тіла.

Результати визначення у тканині печінки концентрації ТАГ, ХС, а також активності алкогольдегідрогенази (ADH; нмоль NADH/хв/мг білка) та ацетальдегіддегідрогенази (ALDH; нмоль NADH/хв/мг білка) наведено у таблицях 9 і 10.

Дані таблиці 9 свідчать, що під впливом введення етанолу рівень ТАГ у печінці щурів підвищується у 2,6 раза, а ХС - у 2 рази, що є проявом алкогольіндукованого стеатозу. Застосування препарату рослинного походження "Есенціале" призводить до зниження у печінці вмісту ТАГ та ХС. Ще більш ефективну дію у цьому напрямку виявляють лікувальні засоби тваринного походження - капсульна та ліпосомальна форми БАД FLP-MD.

Наведені у таблиці 10 дані свідчать про вірогідне зниження активності гепатичних алкогольметаболізуючих ензимів за умов споживання високих доз алкоголю (II група). Активність алкогольдегідрогенази у цитозолі гепатоцитів II групи знижується у 3 рази і ацетальдегіддегідрогенази - у 2 рази в порівнянні з I (контрольною) групою. При цьому введення екзогенних захисних чинників фосфоліпідної природи вірогідно відновлює активність цих важливих ензимів. Так, фосфоліпидовмісні засоби тваринного походження (капсульна і ліпосомальна форми БАД FLP-MD) значно ефективніше відновлюють функції алкогольметаболізуючих ензимів, ніж рослинного - препарат "Есенціале".

Про токсичну дію алкоголю та позитивний (протекторний) вплив фосфоліпідних препаратів на ріст і розвиток тварин свідчать також і результати, які знаходяться на фіг. 2. Вплив етанолу (EtOH) і лікарських препаратів рослинного (EPL) та тваринного (капсульна і ліпосомальна форми БАД FLP-MD) походження на динаміку збільшення маси тіла (г) у щурів різних дослідних груп ($M \pm m$; $n = 5$).

Ці дані відображають зміни маси тіла щурів (г) упродовж проведеного дослід. Вони підтверджують гальмівну дію алкоголю на динаміку збільшення маси тіла тварин у процесі їх росту й розвитку та позитивний (протекторний) вплив фосфоліпідних препаратів рослинного й тваринного походження. При цьому за характером змін кінетики росту тварин різних груп найбільше до контролю наближаються щури, які споживають капсульну та ліпосомальну форми БАД FLP-MD, тобто фосфоліпіди, виділені з молока.

Отже, алкогольна інтоксикація вірогідно підвищує рівень відкладання ТАГ і ХС в печінці та знижує активність алкогольметаболізуючих ензимів у цитозольній фракції гепатоцитів, що сприяє розвитку жирового гепатозу. Включення до терапевтичних схем екзогенних фосфоліпидовмісних протекторів внутрішньоклітинного метаболізму (як рослинного, так і тваринного походження) дозволяє вірогідно зменшити токсичну дію алкоголю, що супроводжується зменшенням інтенсивності накопичення жиру в печінці та підвищенням активності алкогольметаболізуючих ензимів у гепатоцитах.

Причому найкращий гепатопротекторний ефект отримано при застосуванні ліпосомальної форми БАД у порівнянні з капсульною формою БАД FLP-MD та рослинним препаратом "Есенціале".

Таким чином, результати проведених досліджень доводять суттєві переваги з клінічної та економічної точок зору ліпосомальної форми фосфоліпидовмісної БАД у порівнянні з капсульною формою БАД FLP-MD.

Таблиця 1

Ліпідний спектр печінки мишей за різних способів корекції

($M \pm m$, $n = 10$, мг%)

Показники	Контроль	I група	II група	III група
ЗЛ	4698,2 ± 158,1	4178,2 ± 78,9*	5614,2 ± 169,13*	3641,2 ± 112,23*
ФЛ	3947,5 ± 136,6	3566,7 ± 46,1*	4777,5 ± 202,9*	3007,0 ± 157,5*
ВХС	241,1 ± 14,1	214,1 ± 4,1	238,1 ± 10,4	275,1 ± 9,2
ЕХС	164,0 ± 3,6	181,6 ± 2,6*	255,3 ± 4,8*	167,5 ± 8,7
ВЖК	42,2 ± 2,5	23,0 ± 0,6*	32,4 ± 0,6*	34,9 ± 1,5*
ТАГ	303,4 ± 33,1	192,8 ± 4,5*	310,9 ± 3,8	156,7 ± 3,3*

Примітка. * - $P < 0,05$ у відношенні до контролю. ЗЛ – загальні ліпіди, ФЛ – фосфоліпіди, ВХС – вільний холестерол, ЕХС – естерифікований холестерол, ВЖК – вільні жирні кислоти, ТАГ – триацилгліцероли.

Таблиця 2

Вміст індивідуальних фосфоліпідних фракцій в печінці мишей за різних

способів корекції ($M \pm m$, $n = 10$, мг%)

Показники	Контроль	I група	II група	III група
ФХ	746,86 ± 10,68	652,98 ± 3,56	901,98 ± 20,59*	506,98 ± 14,17
ФЕ	720,03 ± 7,12	617,50 ± 24,01*	906,76 ± 11,49*	577,34 ± 12,06*
ФС	451,59 ± 7,32	370,49 ± 7,82*	575,21 ± 6,23*	377,08 ± 9,19*
СМ	331,32 ± 36,34	295,26 ± 6,05	347,80 ± 7,66	242,97 ± 5,43*
ФІ	311,85 ± 5,93	300,94 ± 4,80	377,42 ± 3,59*	281,45 ± 9,64*
ЛФХ	364,75 ± 11,67	306,62 ± 7,29*	367,86 ± 13,17	315,14 ± 4,82*
ЛФЕ	375,01 ± 7,91	381,14 ± 6,94	451,95 ± 7,42*	552,59 ± 6,03*
ЛФІ	291,32 ± 8,31	288,16 ± 6,58	457,68 ± 10,06*	164,18 ± 14,17*
ФК	367,12 ± 8,90	321,52 ± 16,27*	365,00 ± 8,62	294,69 ± 4,52*

Примітка. * - $P < 0,05$ у відношенні до контролю. ЗФЛ – загальні фосфоліпіди, фосфатидилхолін, ФЕА – фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, СМ – сфінгомієлін, ФІ – фосфатидилінозитол, ЛФХ – лізофосфатидилхоліну, ЛФЕ – лізофосфатидилетаноламіну, ЛФІ – лізофосфатидилінозитолу, ФК – фосфатидна кислота.

Таблиця 3

Вміст жовчних кислот у міхуровій жовчі піддослідних мишей за різних способів корекції ($M \pm m$, $n = 10$, мг%)

Показники	Контроль	I група	II група	III група
ТХК	602,83 \pm 4,68	380,95 \pm 12,47 ^{*,**}	742,50 \pm 35,77 [*]	706,93 \pm 13,64 [*]
ТХДХК+ ТДХК	265,0 \pm 20,38	170,80 \pm 7,85 ^{*,**}	343,90 \pm 11,53 ^{*,**}	495,70 \pm 22,01 [*]
ГХК	160,33 \pm 6,36	127,73 \pm 6,25 ^{*,**}	181,87 \pm 3,70 ^{*,**}	215,43 \pm 6,84 [*]
ГХДХК+ ГДХК	140,13 \pm 2,39	80,90 \pm 5,09 ^{*,**}	140,50 \pm 2,79 ^{**}	183,53 \pm 4,39 [*]
ХК	29,42 \pm 1,26	46,10 \pm 2,85 ^{*,**}	30,57 \pm 1,24 ^{**}	20,72 \pm 1,33 [*]
ХДХК+ ДХК	22,45 \pm 1,0	38,65 \pm 2,97 ^{*,**}	23,35 \pm 1,85	21,10 \pm 0,53
ВХС	167,0 \pm 7,4	259,8 \pm 11,1 ^{*,**}	159,1 \pm 5,5 ^{**}	180,4 \pm 6,4
ЕХС	75,9 \pm 4,2	42,8 \pm 1,9 ^{*,**}	104,4 \pm 3,5 ^{*,**}	132,5 \pm 4,6 [*]
Σ жовчних кислот	1220,16 \pm 19,31	845,13 \pm 31,65 ^{*,**}	1462,69 \pm 36,71 ^{*,**}	1643,41 \pm 17,21 [*]

Примітки: 1)* $P < 0,05$ у відношенні до контролю контролю; 2)** $P < 0,05$ у відношенні до показників III групи. ТХК – таурохолева кислота; ТХДХК+ТДХК – таурохенодезоксихолева + тауродезоксихолева кислоти; ГХК – глікохолева кислота; ГХДХК+ГДХК – глікохенодезоксихолева + глікодєзоксихолева кислоти; ХК – холева кислота; ХДХК+ДХК – хенодезоксихолева + дезоксихолева кислоти; ВХС – вільний холестерол; ЕХС – естерифікований холестерол.

Таблиця 4

Концентрація жовчних кислот у дуоденальному вмісті піддослідних мишей за різних способів корекції ($M \pm m$, $n = 10$, мг%)

Показники	Контроль	I група	II група	III група
ТХК	3,81 \pm 0,20	5,61 \pm 0,42 ^{*,**}	2,80 \pm 0,21 ^{*,**}	1,90 \pm 0,09 [*]
ТХДХК + ТДХК	4,45 \pm 0,30	8,42 \pm 0,53 ^{*,**}	3,71 \pm 0,33	3,31 \pm 0,30 [*]
ГХК	3,11 \pm 0,10	4,74 \pm 0,31 ^{*,**}	2,32 \pm 0,14 [*]	2,30 \pm 0,21 [*]
ГХДХК + ГДХК	7,75 \pm 0,33	11,80 \pm 1,11 ^{*,**}	5,90 \pm 0,51 ^{*,**}	3,51 \pm 0,22 [*]
ХК	13,75 \pm 1,61	7,10 \pm 0,21 ^{*,**}	7,80 \pm 0,20 ^{*,**}	4,43 \pm 0,40 [*]
ХДХК + ДХК	6,20 \pm 0,31	4,05 \pm 0,60 ^{*,**}	5,81 \pm 0,52 ^{**}	3,61 \pm 0,22 [*]
Σ жовчних кислот	39,07 \pm 0,44	41,72 \pm 0,85 ^{*,**}	28,34 \pm 0,37 ^{*,**}	19,06 \pm 0,17 [*]

Примітки: 1)* $P < 0,05$ у відношенні до контролю контролю; 2)** $P < 0,05$ у відношенні до показників III групи. ТХК – таурохолева кислота; ТХДХК+ТДХК – таурохенодезоксихолева + тауродєзоксихолева кислоти; ГХК – глікохолева кислота; ГХДХК+ГДХК – глікохенодезоксихолева + глікодєзоксихолева кислоти; ХК – холева кислота; ХДХК+ДХК – хенодезоксихолева + дезоксихолева кислоти; ВХС – вільний холестерол; ЕХС – естерифікований холестерол.

Таблиця 5

Біохімічні показники сироватки крові у піддослідних шурів при
токсичному гепатиті ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Контроль	I група	II група	III група
АлАТ, U/l	93,5 \pm 7,7	96,1 \pm 9,1	81,3 \pm 8,3**	115,1 \pm 9,5*
АсАТ, U/l	90,8 \pm 6,1	120,7 \pm 5,1*	119,0 \pm 8,2*	127,0 \pm 9,0*
ЛФ, U/l	351,1 \pm 17,1	381,3 \pm 15,1**	370,0 \pm 14,1**	450,3 \pm 16,3*
ГГТП, U/l	11,4 \pm 0,5	10,3 \pm 0,6**	11,0 \pm 0,6**	24,1 \pm 0,7*
Альбумін, г/л	44,1 \pm 2,5	47,9 \pm 3,1	46,4 \pm 2,5	39,5 \pm 2,3
Сечовина, ммоль/л	6,31 \pm 0,25	6,21 \pm 0,24	6,41 \pm 0,25	5,87 \pm 0,21
Заг. білок, г/л	71,1 \pm 3,5	72,1 \pm 3,5**	71,9 \pm 3,2**	61,4 \pm 3,4*

Примітки: 1)* $P < 0,05$ у відношенні до контролю; 2)** $P < 0,05$ у відношенні до показників III групи. АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансферази, ЛФ – лужна фосфатаза, ГГТП – гамма-глутамілтранспептидаза.

Таблиця 6

Показники ПОЛ і АОС сироватки крові та печінки у піддослідних шурів при
токсичному гепатиті ($M \pm m$, $n = 10$)

Групи тварин	ТБК-реагуючі продукти (мкмоль/мг білка)	СОД (ум. од./мг білка)	Каталаза (мкмоль/мг х хв)
печінка			
Контроль	1,57 \pm 0,04	2,92 \pm 0,25	0,069 \pm 0,005
I група	1,70 \pm 0,08	2,59 \pm 0,18	0,072 \pm 0,006
II група	1,55 \pm 0,09	2,47 \pm 0,15	0,085 \pm 0,006*
III група	1,41 \pm 0,05*	2,26 \pm 0,19*	0,062 \pm 0,001
сироватка крові			
	ммоль/л	ум.од.	мкмоль/л хв
Контроль	1,68 \pm 0,15	1,67 \pm 0,08	33,80 \pm 5,01
I група	2,96 \pm 0,15*	1,85 \pm 0,09*	70,52 \pm 8,20*
II група	2,36 \pm 0,10*	1,61 \pm 0,07	65,21 \pm 2,12*
III група	5,29 \pm 0,18*	1,50 \pm 0,09	18,50 \pm 6,31*

Примітка. * - $P < 0,05$ у відношенні до контролю. СОД –

супероксиддисмутази, КТ – каталаза.

Таблиця 7

Активність глутатіон-залежних ферментів печінки у піддослідних щурів при токсичному гепатиті ($M \pm m$, $n = 10$)

Групи тварин	ГТ (мМ/хв мг білка)	ГП (мкмоль/ хв мг білка)	ВГТ (мкмоль/мг білка)
печінка			
Контроль	$0,349 \pm 0,042$	$0,295 \pm 0,025$	$0,560 \pm 0,015$
I група	$0,267 \pm 0,018^*$	$0,196 \pm 0,018^*$	$0,068 \pm 0,006^*$
II група	$0,295 \pm 0,019$	$0,294 \pm 0,015$	$0,143 \pm 0,012^*$
III група	$0,399 \pm 0,015^*$	$0,233 \pm 0,019^*$	$0,163 \pm 0,011^*$

Примітка. * - $P < 0,05$ у відношенні до контролю. ГТ – глутатіонтрансфераза, ГП – глутатіонпероксидази, ВГТ – відновлений глутатіону.

Таблиця 8

Кількісні зміни рівня сумарної РНК, загального білка, альбуміну і ароВ-100 у печінці новонароджених телят залежно від стану здоров'я та способів лікування ($M \pm m$; $n = 5$)

Клітинні біополімери	Стан здоров'я телят				
	контроль (К)	диспепсія (Д)	Різновиди лікування		
			ТЛ	ТЛ + кап.ф-а БАД FLP- MD	ТЛ + ліп.ф-а БАД
Загальний білок (мг/10 ⁶ клітин)	$159,0 \pm 14,3$	$194,1 \pm 11,2$	$183,0 \pm 15,3$	$176,1 \pm 12,6$	$165,2 \pm 9,7$
Альбумін (AU ¹ /10 ⁶ клітин)	$49,8 \pm 1,3$	$24,4 \pm 1,1^*$	$32,8 \pm 1,2$	$40,7 \pm 0,9^{\#}$	$45,6 \pm 0,9^{\#}$
Сумарна РНК (мг/10 ⁶ клітин)	$3,02 \pm 0,83$	$3,61 \pm 0,91$	$3,42 \pm 0,86$	$3,31 \pm 0,93$	$3,16 \pm 0,77$
АроВ (AU ¹ /10 ⁶ клітин)	$89,72 \pm 6,67$	$26,71 \pm 2,11^{***}$	$49,80 \pm 2,63^{**\#}$	$64,41 \pm 3,14^{###}$	$78,60 \pm 5,04^{###}$

Примітка. ¹ - умовні одиниці; * $P < 0,5$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ у порівнянні з К; [#] $P < 0,5$, ^{##} $P < 0,01$, ^{###} $P < 0,001$ у порівнянні з II групою (диспепсія).

Таблиця 9

Вплив етанолу (EtOH) і лікарських препаратів (EPL, FLP-MD і LP) на рівень синтезу триацилгліцеролів і холестеролу в печінці щурів
(мкг/мг білка; $M \pm m$; $n = 5$)

Групи тварин		Ліпідні компоненти			
		ТАГ		ХС	
		мкг/мг білка	% до К	мкг/мг білка	% до К
1	Контроль; К	6,84 \pm 0,08	100,0	1,38 \pm 0,14	100,0
2	К+EtOH	18,07 \pm 0,11*	264,2	2,78 \pm 0,16*	201,4
3	К+EtOH+EPL	12,76 \pm 0,23* [#]	186,5	2,09 \pm 0,13* [#]	151,4
4	К+EtOH+FLP-MD	10,06 \pm 0,38* [#]	147,1	1,66 \pm 0,09 [#]	120,3
5	К+EtOH+LP	9,87 \pm 0,63* [#]	144,3	1,68 \pm 0,12 [#]	121,7

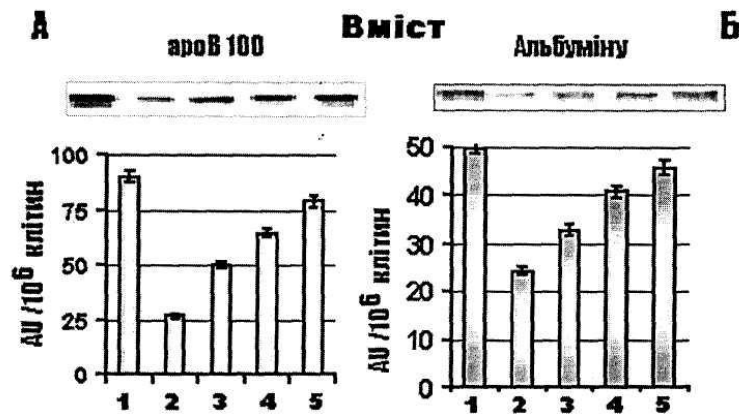
Примітка. * $P < 0,05$ -0,001 у порівнянні з I групою (К); [#] $P < 0,05$ -0,001 у порівнянні з II групою ("стеатозною").

Таблиця 10

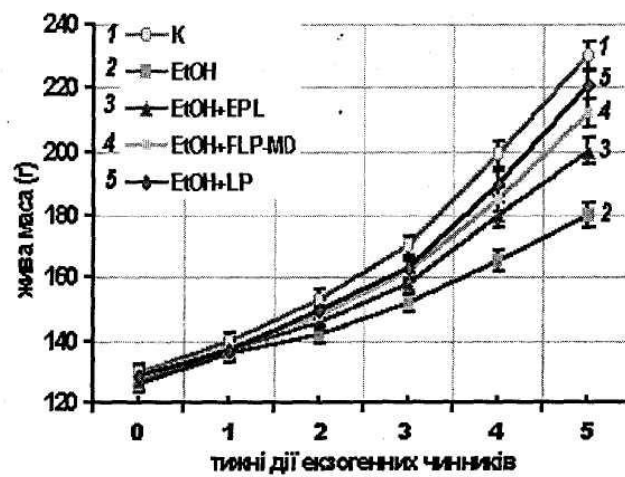
Вплив екзогенних токсичних і протекторних чинників на активність етанолметаболізуючих ензимів у гепатоцитах ($M \pm m$; $n = 5$)

Групи тварин		Активність ензимів			
		ADH ¹ ; нмоль NADH/хв/мг білка	в % до К	ALDH ² ; нмоль NADH/хв/мг білка	в % до К
1	Контроль; К	39,42 \pm 4,49	100,00	43,77 \pm 3,86	100,00
2	К+EtOH	12,48 \pm 1,03*	31,65	22,14 \pm 2,19*	51,32
3	К+EtOH+EPL	18,37 \pm 3,38* [#]	46,60	29,69 \pm 2,09* [#]	67,83
4	К+EtOH+FLP-MD	26,43 \pm 2,07* [#]	67,05	35,31 \pm 2,41* [#]	80,67
5	К+EtOH+LP	29,92 \pm 2,14* [#]	75,90	37,11 \pm 1,87	84,78

Примітка. ¹ алкогольдегідрогеназа; ² ацетальдегіддегідрогеназа; * $P < 0,05$ у порівнянні з I групою (К); [#] $P < 0,05$ у порівнянні з II групою.



Фіг. 1.



Фіг. 2.