

УДК 547.455.623'233.1: 547.814.5: [615.277.3 + 615.099.092]

<https://doi.org/10.24959/cphj.20.1540>**К. В. Ветрова, Т. С. Сахарова**

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

ОЦІНКА ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСУ ТА СЕЛЕЗІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ДОКСОРУБІЦИНУ

У рейтингу найбільш застосовуваних антинеопластичних лікарських препаратів чільне місце посідає антибіотик антрациклінового ряду доксорубіцин. Впровадження доксорубіцину в клінічну практику дозволило покращити поточні і відтерміновані результати лікування, проте неселективний спектр цитостатичної дії цієї речовини виявляється низкою лікозалежних побічних ефектів, серед яких найхарактернішими є кардіо- та мієлотоксичність. Серед сучасних та апробованих підходів до фармакокорекції органотоксичної дії доксорубіцину традиційним вважається проведення супровідної допоміжної терапії з використанням препаратів різних фармакотерапевтичних груп, дія яких спрямована на відповідний уражений орган/систему-мішень. Суттєвим недоліком такого підходу є створення передумов для поліфармації і, отже, усіх негативних наслідків її застосування. На теперішній час продовжують накопичуватись наукові дані стосовно перспективності пошуку засобів терапії супроводу серед біологічно активних речовин природного походження та їх комбінацій, які відрізняються універсальним полікомпонентним механізмом цитокоригуючої дії, вираженою лікувальною ефективністю та високим профілем безпеки.

Мета дослідження. Фармакологічне вивчення комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином як потенційного фармакокоректора імунотоксичної дії доксорубіцину в експерименті на щурах.

Матеріали та методи. Дослідження з оцінки коригуючого впливу комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином в умовах доксорубіцинової інтоксикації проведено на 75 щурах. Для моделювання інтоксикації дослідним тваринам (окрім інтактної групи) вводили внутрішньоочередово доксорубіцин у дозі 5 мг/кг маси тіла один раз на тиждень впродовж чотирьох тижнів. Досліджувану комбінацію вводили щодня одноразово внутрішньошлунково впродовж 28 діб після першої ін'єкції цитостатика. Гістоморфологічне вивчення тимусу та селезінки здійснювалось за допомогою стандартних методів світлової мікроскопії.

Результати. У ході дослідження було показано, що під впливом дослідної комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином спостерігалось зменшення дистрофічних змін у тимусі та селезінці щурів, підвищувалась інтенсивність процесів регенерації, що свідчило про відновлення функціонального стану імункомпетентних органів. За ступенем вираженості захисного впливу дослідна комбінація перевершувала такий у монокомпонентних референс-зразків глюкозаміну гідрохлориду та кверцетину.

Висновки. Дослідна комбінація похідних глюкозаміну з кверцетином чинить коригуючий вплив на стан органів імуногенезу (тимусу та селезінки) за умов розвитку доксорубіцинової інтоксикації у щурів та є перспективним об'єктом для подальшого фармакологічного вивчення як модифікатора імунодепресивної дії доксорубіцину.

Ключові слова: кверцетин; глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; доксорубіцин; імуносупресія; цитопротекторна дія

K. V. Vietrova, T. S. Sakharova*National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine*

Evaluation of the effect of the combination of glucosamine derivatives with quercetin on the morphofunctional state of the thymus and spleen of rats under the toxic effect of doxorubicin

In the rating of the most used antineoplastic drugs, the antibiotic of the anthracycline series doxorubicin occupies a significant place. The introduction of doxorubicin into clinical practice has made it possible to improve the current and delayed results of treatment; however, the non-selective spectrum of its cytostatic action is manifested by a number of drug-dependent side effects, among them cardio- and myelotoxicities are the most characteristic ones. Among the modern and proven approaches to the pharmacocorrection of the organotoxic effect of doxorubicin, it is considered traditional to carry out the supporting therapy using drugs of various pharmacotherapeutic groups, which action is directed to the corresponding affected organ/target system. A significant disadvantage of this approach is the creation of prerequisites for polypharmacy and, consequently, all the negative consequences of its use. Currently, scientific data on the prospects of searching for products of the supporting therapy among biologically active substances of natural origin and their combinations characterized by a universal multicomponent mechanism of the cytocorrective action, pronounced therapeutic effectiveness and a high safety profile continue to appear.

Aim. To study the combination of glucosamine derivatives with quercetin as a potential corrector of the immunotoxic action of doxorubicin in the experiment in rats.

Materials and methods. The study in evaluating the corrective effect of the combination of glucosamine derivatives with quercetin under conditions of doxorubicin intoxication was performed on 75 rats. To simulate intoxication, experimental animals (excluding the intact group) were injected intraperitoneally with doxorubicin in the dose of 5 mg/kg of

the body weight once a week for four weeks. The combination under research was administered once daily intragastrically for 28 days after the first injection of the cytostatic. The histomorphological studies of the thymus and spleen were performed using standard methods of light microscopy.

Results. In the course of the study, it was shown that under the effect of the combination of glucosamine derivatives with quercetin studied a decrease in dystrophic changes in the thymus and spleen of rats was observed, the intensity of regeneration processes increased, indicating the restoration of the functional state of immunocompetent organs. By the severity of the protective effect the combination studied was superior to monocomponent reference samples of glucosamine hydrochloride and quercetin.

Conclusions. The combination of glucosamine derivatives with quercetin has a corrective effect on the state of the organs of immunogenesis (thymus and spleen) under conditions of the development of doxorubicin intoxication in rats and is a promising subject for further pharmacological study as a modifier of the immunosuppressive effect of doxorubicin.

Key words: quercetin; glucosamine hydrochloride; N-acetylglucosamine; doxorubicin; immunosuppression; cytoprotective action

Е. В. Ветрова, Т. С. Сахарова

Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранения України

Оценка влияния комбинации производных глюкозамина с кверцетином на морфофункциональное состояние тимуса и селезенки крыс при токсическом воздействии доксорубина

В рейтинге наиболее применяемых антинеопластических лекарственных препаратов значимое место занимает антибиотик антрациклинового ряда доксорубин. Внедрение доксорубина в клиническую практику позволило улучшить текущие и отсроченные результаты лечения, однако неселективный спектр его цитостатического действия проявляется рядом лекарственнозависимых побочных эффектов, среди которых наиболее характерными являются кардио- и миелотоксичность. Среди современных и апробированных подходов к фармакокоррекции органотоксичного действия доксорубина традиционным считается проведение сопроводительной вспомогательной терапии с использованием препаратов различных фармакотерапевтических групп, действие которых направлено на соответствующий пораженный орган/систему-мишень. Существенным недостатком такого подхода является создание предпосылок для полифармации и, следовательно, всех негативных последствий ее применения. На данный момент продолжают появляться научные данные о перспективности поиска средств терапии сопровождения среди биологически активных веществ природного происхождения и их комбинаций, которые отличаются универсальным поликомпонентным механизмом цитокорректирующего действия, выраженной лечебной эффективностью и высоким профилем безопасности.

Цель исследования. Фармакологическое изучение комбинации производных глюкозамина с кверцетином как потенциального фармакокорректора иммунотоксического действия доксорубина в эксперименте на крысах.

Материалы и методы. Исследование оценки корректирующего влияния комбинации производных глюкозамина с кверцетином в условиях доксорубиновой интоксикации проведено на 75 крысах. Для моделирования интоксикации подопытным животным (за исключением интактной группы) вводили внутривентриально доксорубин в дозе 5 мг/кг массы тела один раз в неделю в течение четырех недель. Исследуемую комбинацию вводили ежедневно однократно внутривентриально в течение 28 суток после первой инъекции цитостатика. Гистоморфологическое изучение тимуса и селезенки осуществляли с помощью стандартных методов световой микроскопии.

Результаты. В ходе исследования было показано, что под влиянием исследуемой комбинации производных глюкозамина с кверцетином наблюдалось уменьшение дистрофических изменений в тимусе и селезенке крыс, повышалась интенсивность процессов регенерации, что свидетельствовало о восстановлении функционального состояния иммунокомпетентных органов. По степени выраженности защитного влияния исследуемая комбинация превосходила монокомпонентные референс-образцы глюкозамина гидрохлорид и кверцетин.

Выводы. Комбинация производных глюкозамина с кверцетином оказывает корректирующее влияние на состояние органов иммуногенеза (тимуса и селезенки) в условиях развития доксорубиновой интоксикации у крыс и является перспективным объектом для дальнейшего фармакологического изучения как модификатора иммунодепрессивного действия доксорубина.

Ключевые слова: кверцетин; глюкозамина гидрохлорид; N-ацетилглюкозамин; доксорубин; иммуносупрессия; цитопротекторное действие

Доксорубин (ДОКС) – один з найефективніших препаратів групи антрациклінових протипухлинних антибіотиків, що застосовуються для лікування лейкемії, пухлин молочної залози, легень, яєчників, підшлункової залози тощо [1]. Однак разом з високою ефективністю цей препарат спричиняє серйозні побічні ефекти, серед яких найбільш відомими є кардіо-, мієло-, гепато- та нефротоксичність [2-4]. Провідним механізмом цитотоксичної дії препарату ДОКС

вважається здатність до утворення вільних радикалів внаслідок активації антрациклінів мікросомами клітин, що призводить до ушкодження клітинних мембран та внутрішньоклітинних структур з подальшим розвитком оксидантного стресу, а пізніше – некрозу та апоптозу [1, 5]. Є також дані, які свідчать про здатність ДОКС до безпосереднього сполучення з ліпідами клітинних мембран, внаслідок чого відбувається порушення різноманітних мембранозалежних

функцій клітини. Разом з тим однією з ключових ланок цитотоксичної дії ДОКС на тканини, що швидко проліферують, є інтеркалярний механізм, який обумовлюється високою здатністю антрациклінів вбудовуватись між двома ланцюгами молекули ДНК з утворенням міцного комплексу «ДНК-антрациклін». Це спричиняє зміну структури і функції ДНК, порушення її матричної активності у процесі реплікації і транскрипції. Інтеркалярні властивості ДОКС реалізуються не лише пригніченням пухлинного росту, але й вираженою мієло- та імуносупресією. Оскільки в результаті високої проліферативної активності клітини імунної системи вони мають підвищену чутливість до цитотоксичної дії ДОКС, терапія цим засобом може поглиблювати негативні зміни імунорезистентності та ініціювати розвиток серйозних інфекційних ускладнень [6].

Одним із важливих шляхів оптимізації терапії протипухлинними препаратами вважається пошук, розробка та використання лікарських засобів допоміжної супровідної терапії, що нівелюють, упереджують та коригують їх побічні токсичні ефекти. З огляду на провідну роль оксидантного стресу в механізмах цитотоксичної дії ДОКС цілком обґрунтованим є пошук засобів супровідної терапії з мембранотропною та антиоксидантною активністю. Нашу увагу привернули похідні глюкозаміну (ГА) та флавоноїд кверцетин (Кв).

Результати численних наукових досліджень, проведених на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, довели доцільність комбінованого застосування похідних ГА (ГА гідрохлориду (ГА г/х) та його біологічно активної форми N-ацетилглюкозаміну (N-ацГА)) з флавоноїдом Кв та той факт, що при їх сумісному застосуванні виявляється ефект фармакодинамічного синергізму і взаємопотенціювання фармакологічних ефектів [7]. Глюкозамін та його похідні є складовою частиною біологічних мембран, міжклітинної речовини та інших елементів сполучної тканини організму. Підґрунтям широкого спектра фармакологічної дії глюкозаміну та його похідних є його цитопротекторні властивості. Кверцетин – флавоноїд, який володіє значною фармакологічною політропністю, що обумовлюється, насамперед, його антирадикальною, антиоксидантною та мембраностабілізуючою активністю. До того ж ГА та Кв володіють вираженими імунотропними властивостями (що є важливим в умовах імундепресії, викликаній застосуванням цитостатиків), виявляючи активуючий вплив на фагоцитоз фосфоліпази лізосом імунних клітин, стимулюючи антитілоутворення тощо [8, 9].

З огляду на вищезазначене **метою** роботи стало фармакологічне вивчення комбінації похідних ГА (ГА г/х та N-ацГА) з флавоноїдом Кв як потенційного фармакокоректора імунотоксичної дії ДОКС в експерименті на щурах.

Матеріали та методи

Дослідження було проведене на 75 безпородних білих щурах масою 180-240 г. Для отримання статистично достовірних результатів групи формувалися з 15-ти тварин у кожній. Піддослідні тварини утримувались у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, сертифікованої ДП «ДЕЦ МОЗ України» як база досліджень з експериментальної фармакології, згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні. Дослідження виконувалося з дотриманням принципів біоетики, наведених у Директиві 2010/63/EU Ради ЄС «Про охорону тварин, яких використовують з науковою метою» (Брюссель, 2010) [10, 11].

Всім дослідним тваринам, окрім інтактних, один раз на тиждень впродовж чотирьох тижнів внутрішньоочередово вводили «Доксорубіцин-КМП» (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) у дозі 5 мг/кг маси тіла [12]. Тварини були розподілені на 5 груп: 1 група – інтактна, 2 група – контрольні тварини, які отримували тільки ДОКС за схемою, 3 група – щури, які на тлі ДОКС отримували досліджувану комбінацію ГА г/х, N-ацГА та Кв у співвідношенні 3:3:2 у вигляді дієтичної добавки «Глюквамін» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) в умовно-терапевтичній дозі 82 мг/кг щоденно впродовж чотирьох тижнів [7]; 4 та 5 групи – тварини, які на тлі ДОКС отримували референс-зразки відповідно ГА г/х в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг [13] та Кв у дозі 20,5 мг/кг [7] щоденно впродовж чотирьох тижнів. Тварини груп інтактного контролю та контрольної патології отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину.

Станом на 29 добу дослідження після виведення тварин з експерименту їх піддавали розтину та відбирали зразки тимусу та селезінки для мікроскопічного аналізу. Дослідження гістологічної структури органів щурів проводили за допомогою стандартних методів світлової мікроскопії [14]. Зразки органів фіксували у 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Мікроскопічне вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопами Mikros 400 (Австрія), Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровим фотоапаратом Nikon Col Pix 4500, цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на

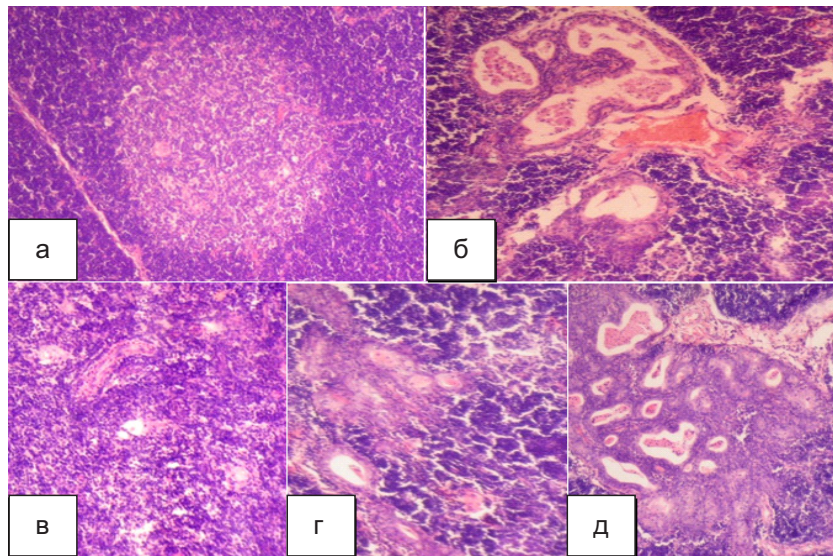


Рис. 1. Тимус: інтактного щура (а); щурів після введення ДОКС (б): кистозно розширені тимічні тільця з клітинним детритом у просвіті; щурів, які на тлі ДОКС отримували комбінацію Глюквамін (в): невиразні зміни тимічних тілець; ГА г/х (г) та Кв (д): кистозні зміни тимічних тілець, проліферація ретикулоепітелію. Забарвл. гематоксилін-еозин. Зб. 100

комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програм Nikon View 5, Tour View.

Результати та їх обговорення

Гістологічне дослідження тимусу інтактних щурів виявило добре виражений часточковий характер тканини. Часточки були великими з чітким диференціюванням кіркової та мозкової речовин. Відносна площа перерізу кори зорво приблизно у 2-2,5 рази більша за площу мозкової речовини. Лімфоцити у кірковій речовині розташовувались густо. Щільність розташування медулярних тимоцитів була меншою. У кірковій речовині деяких щурів помічався помірний так званий малюнок «зоряного неба» – дрібні крапки просвітлення внаслідок налипання лімфоцитів на макрофаги – відповідь на якийсь антигенний вплив. У мозковій речовині наявність цих клітин була помірною. Тимічні тільця були дрібними та нечисленними (рис. 1а).

Після введення ДОКС розмір часточок у тимусі виразно зменшувався, виявлялася гіпоплазія залозистої тканини. Кора була нерівномірно зруйнована, зростала щільність медулярних тимоцитів, виникала картина інверсії шарів (перевертання), а при великій загубі тимоцитів розподіл на шари зовсім не визначався. У набряклих, розширених сполучнотканинних прошарках спостерігалися кистозно розширені тимічні тільця, у просвіті яких часто містилися клітинний детрит (рис. 1б). У деяких випадках часточки заміщалися жировою тканиною. Описаний гістологічний стан залози свідчив про значне падіння її функціональної активності зі згасанням лімфопоезу та секреторної функції тимічного ретикулоепітелію і класифікувався як акцидентальна трансформація 4-5 фази [15].

На тлі дії ДОКС комбінація Глюквамін чинила певну імунотропну дію. У тимусі знижувалася інтенсивність реактивних змін, що виникали у відповідь на введення ДОКС. У більшості тварин загалом збільшувався об'єм залозистої тканини у часточках. Самі зміни коливалися від простого розширення мозкового шару, так званої картини «зоряного неба», до дрібновогнищцевої загуби лімфоцитів у субкапсулярній зоні кори, інверсії шарів. Менш виразні зміни спостерігалися і у стані тимічних тілець (рис. 1в). Мікроскопічна картина реактивних змін тимусу відповідала 2-3 фазі акцидентальної трансформації [15].

Імунотропні властивості ГА г/х та Кв на тлі дії ДОКС були менш виразними, ніж у комбінації Глюквамін. Реактивні зміни в органі після введення ГА г/х в цілому відповідали 3-й фазі акцидентальної трансформації (рис. 1г), а після введення Кв – 3-4-й фазі (рис. 1д) [15].

Гістологічне дослідження селезінки інтактних щурів засвідчило чіткий розподіл на білу та червону пульпу. Біла пульпа виражена клітинними структурами округлої, овальної (лімфатичні вузлики), витягнутої форми (періартеріальні лімфатичні муфти артерій та артеріол, що йдуть від трабекул до лімфатичних вузликів), які мають три виразні зони: періартеріальну, маргінальну та гермінативний (зародковий) центр (рис. 2а). Гермінативний центр вузликів знаходився здебільшого у неактивному стані. Маргінальна В-зона вузликів та муфт була помірно широкою. У червоній пульпі вміст ретикулярних, лімфоїдних, плазматичних клітин, макрофагів, мегакаріоцитів був звичайним. Насиченість її еритроцитами у різних щурів коливалася. Подібний стан селезінки відображає рівень імуногенезу в умовах спокою.

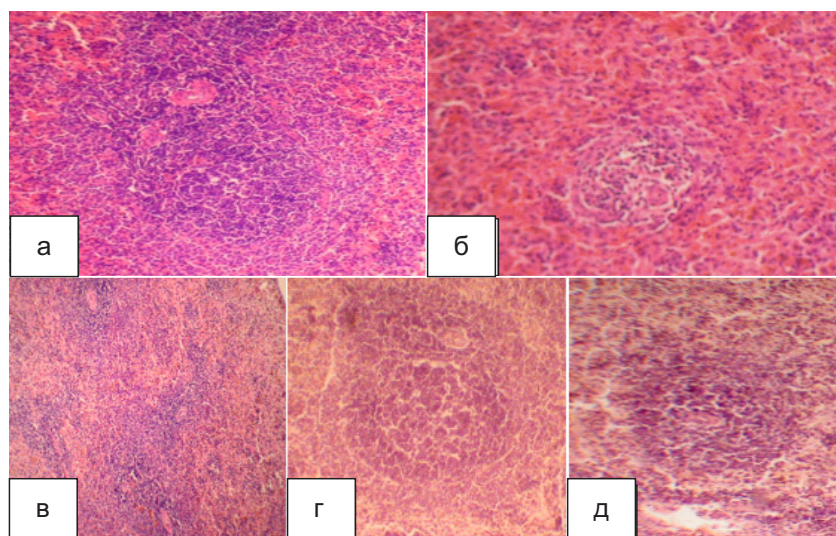


Рис. 2. Селезінка: інтактного щура (а): лімфатичний вузлик. Зб. 100; щурів після введення ДОКС (б): розрідження у лімфатичному вузлику періартеріальної зони, відсутність маргінальної зони, розмитість межі з червоною пульпою. Зб. 200; щурів, які на тлі ДОКС отримували комбінацію Глюкзамін (в): збільшення чисельності сформованих лімфатичних вузликів, поява скупчень лімфоцитів у червоній пульпі; ГА г/х (г): сформований вузлик та Кв (д): функціонально не сформований вузлик. Забарвл. гематоксилін-еозин. Зб. 100

Після введення ДОКС у білій пульпі селезінки щурів були виявлені гіпопластичні процеси. Відзначалася редукція лімфатичних вузликів та муфт. У лімфатичних структурах визначалась тільки Т-залежна періартеріальна зона, а маргінальна зона була практично відсутня, гермінативні центри не чіткі. Періартеріальна зона виразно розріджувалась, у ній значно меншим був вміст лімфоцитів. Межа між білою та червоною пульпою була змазана (рис. 2б). У червоній пульпі помітно зменшувались ядерні форми клітин, серед них були практично відсутні мегакаріюцити, зменшувалася кількість макрофагів. Усі ці зміни є відображенням імуносупресивних змін у селезінці і, як наслідок, зниження імунного статусу організму [14].

Під впливом Глюкзаміну у селезінці щурів зменшувалися ознаки гіпоплазії білої пульпи: чисельність сформованих лімфатичних вузликів дещо збільшувалася, вони були більшими за розміром. Візуально збільшувалася маргінальна В-зона, гермінативні центри ставали більш помітними, а межа між білою та червоною пульпою – більш чіткою. Зростала щільність лімфоцитів у періартеріальних Т-зонах. У червоній пульпі спостерігалися скупчення лімфоцитів, з яких у подальшому могли формуватися нові вузлики, чисельність макрофагів, плазматичних клітин (рис. 2в).

Введення щурам ГА г/х та Кв неоднозначно впливало на прояви гіпоплазії білої пульпи селезінки, що виникала на тлі дії ДОКС (рис. 2г, д). Привертала увагу неоднорідність чисельності, розміру та структурної сформованості лімфатичних вузликів не тільки у різних тварин, а й у межах одного мікропрепарату. Так, у частині

вузликів ширина маргінальної В-зони наближалася до інтактного рівня, у інших – залишалася вузькою. Гермінативні центри вузликів відрізнялися за функціональним станом, а періартеріальна Т-зона – за щільністю розташування лімфоцитів. Описані ознаки були більш виразними у щурів, яким вводили Кв. Потужність макрофагальної реакції у червоній пульпі у цих тварин також була дещо слабшою.

Таким чином, результати дослідження свідчать про імунодепресивну дію ДОКС, що узгоджується з певними літературними даними [6, 16]. На тлі доксорубіцинової інтоксикації у тимусі щурів виникає різке падіння функціональної активності зі згасанням лімфопоезу та секреторної функції тимічного ретикулоепітелію, що класифікується як акцидентальна трансформація 4-5 фази, а у селезінці виникає редукція лімфатичних вузликів, виразне зменшення або зникання В-залежної маргінальної зони як гістологічне відображення імуносупресивних змін і зниження імунного статусу організму.

Введення комбінації Глюкзамін на тлі токсичної дії ДОКС виразно гальмує розвиток органного дефекту тимусу (акцидентальна трансформація переважно 2-3 фази), сприяє відновленню у селезінці більш повноцінної лімфоїдної тканини (білої пульпи), активує неспецифічні захисні фактори організму, про що свідчить посилення макрофагальної реакції у червоній пульпі. Референс-зразки ГА г/х та Кв також чинять певну протекторну дію на морфофункціональний стан досліджених органів щурів, однак поступаються аналогічній дії комбінації Глюкзамін та чинять менший позитивний вплив на прояви загальнотоксичної дії ДОКС.

Відновлення під дією комбінації Глюкзамін морфоструктури імункомпетентних органів на тлі імуносупресії може пояснюватись цитопротекторною дією її окремих компонентів (похідних ГА та Кв), а поліпшення їх функціонального стану – наявністю у ГА та Кв імунотропних властивостей [7, 17]. Глюкозамін – імуномодулятор з корегувальною активністю, що чинить нормалізуючий вплив на показники клітинної та гуморальної ланок імунітету [33]. Він стимулює фагоцитоз і активність В-лімфоцитів (гуморальний імунітет). Імунотропні властивості ГА пов'язані із вмістом залишків N-ацГА у складі імуноглобулінів групи G [17]. Кверцетин підвищує неспецифічну резистентність організму за рахунок збільшення фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів та стимулює природну активність клітин-кілерів, що має значення на тлі імунодепресивних станів [7]. На теперішній час доведений регулюючий вплив похідних ГА в комбінації з Кв на процес запрограмованої загибелі клітин за умов різних агресивних факторів [7, 18]. Також відомо, що Кв захищає ДНК здорових клітин від шкідливої дії активних форм кисню, а його застосування на тлі хронічного рифампіцин-ізоніазид індукованого гепатиту достовірно знижує відсоток ядер клітин

тимусу та селезінки з ознаками фрагментації ДНК, що підтверджує його антиапоптичну дію [19].

Отримані нами результати дозволяють вважати комбінацію Глюкзамін перспективним засобом для подальшого вивчення як коректора імунодепресивної дії ДОКС та профілактики небажаних інфекційних ускладнень цитостатичної хіміотерапії.

ВИСНОВКИ

1. Антрацикліновий антибіотик ДОКС при введенні щурам у сумарній дозі 20 мг/кг спричиняє характерні зміни у морфоструктурі тимусу і селезінки, які є наочним відображенням пригнічення лімфопоезу і, відповідно, імуносупресії.

2. Введення комбінації Глюкзамін щурам на тлі токсичної дії ДОКС гальмує розвиток органного дефекту тимусу, сприяє відновленню у селезінці повноцінної лімфоїдної тканини та активує неспецифічні захисні фактори організму за рахунок посилення макрофагальної реакції. Корируючий вплив досліджуваної комбінації Глюкзамін перевершує такий у ГА г/х та Кв.

3. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення комбінації Глюкзамін як потенційного фармакокоректора імунотоксичної дії антрациклінових антибіотиків.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Doxorubicin and its proarrhythmic effects : a comprehensive review of the evidence from experimental and clinical studies / J. Benjanuwattra et al. *Pharmacological Research*. 2020. Vol. 151. P. 104542. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104542>
2. Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting both apoptosis and necroptosis in cardiomyocytes / X. Yu et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020. Vol. 523, Iss. 1. P. 140–146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.027>
3. Prasanna P, Renu K., Gopalakrishnan A. V. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sciences*. 2020. Vol. 250. P. 117599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117599>
4. Шебеко С. К. Дослідження впливу комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну на перебіг мембранозного ураження нирок в експерименті. *Клінічна фармація*. 2017. Vol. 21, № 4. P. 17–21. DOI: <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1445>
5. Prevention of doxorubicin (DOX)-induced genotoxicity and cardiotoxicity: Effect of plant derived small molecule indole-3-carbinol (I3C) on oxidative stress and inflammation / S. Hajra et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 101. P. 228–243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.088>
6. Москвичёв Е. П., Рожковский Я. В. Влияние иммунотропных препаратов на активность мембранных ферментов лимфоцитов в условиях курсового введения доксорубицина. *Світ медицини та біології*. 2014. № 3 (45). С. 129–133. URL: <https://womab.com.ua/smb-2014-03/4390>
7. Зупанець К. О. Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування похідних глюкозаміну з кверцетином при різних варіантах перебігу остеоартриту : автореф. дис. ... канд. фармацев. наук : 14.03.05. Харків, 2011. 25 с. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/574>
8. Protective effects of glucosamine and its acetylated derivative on serum/glucose deprivation-induced PC12 cells death : role of reactive oxygen species / S. H. Mousavi et al. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 13, Iss. 2. P. 121–129. DOI: <https://doi.org/10.4103/1735-5362.223794>
9. Effect of quercetin on oxidative stress and liver function in beta-thalassemia major patients receiving desferrioxamine : a double-blind randomized clinical trial / Z. S. Hezaveh et al. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2019. Vol. 24. P. 91. DOI: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_911_18
10. Guide for the care and use of laboratory animals. 8-th ed. Washington : The National Academies Press, 2011. 246 p.
11. Directive (EU) 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Official J. of the European Union*. 2010. L. 276, Vol. 53. P. 33–79. URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>
12. Трофімова Т. С. Експериментальні дослідження ефективності тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05. Одеса, 2008. 155 с.
13. Зупанець І. А. Експериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине : дис. ... д-ра мед. наук (в форме научного доклада). Купавна, 1993. 90 с.

14. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю. И. Афанасьев, и др. ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 6-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 800 с.
15. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : руководство / Л. И. Аруин и др. ; под ред. Д. С. Саркисова. Москва : Медицина, 1987. 445 с.
16. Пакришень С. В., Мохорт М. А. Токсикодинаміка доксорубіцину (морфологічне дослідження). *Сучасні проблеми токсикології*. 2013. № 1-2. С. 81–85. URL: <http://protox.medved.kiev.ua/index.php/ua/issues/2013/1-2/item/64-toxicodynamics-of-doxorubicin-morphological-study>
17. Туляков В. О., Зупанець К. О., Шебеко С. К. Фармакологічні властивості глюкозаміну : мембраностабілізуючі, проти-запальні, антиоксидантні і імунотропні. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2009. № 2. С. 3–8.
18. Изучение влияния производных глюкозамина на доксорубицин-индуцированную гибель клеток в эксперименте / И. А. Зупанец и др. *Вестник фармации*. 2015. № 1 (67). С. 83–88. URL: <https://elib.vsmu.by/123/5722>
19. Рикало Н. А., Гумінська О. Ю. Особливості стану імунітету статевозрілих щурів на тлі хронічного рифампіцин-ізоніазид індукованого гепатиту, їх кореляції з показниками клітинного циклу тимусу та селезінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. Т. 19, № 1. С. 70–73. URL: <https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/visnik2015-19-1.pdf>

References

1. Benjanuwattra, Ju., Siri-Angkul, N., Chattipakorn, S. C., Chattipakorn, Nipon. (2020). Doxorubicin and its proarrhythmic effects: A comprehensive review of the evidence from experimental and clinical studies. *Pharmacological Research*, 151, 104542. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104542>
2. Yu, X., Ruan, Ya., Huang, X., Dou, L., Lan, M., Cui, J. et al. (2020). Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting both apoptosis and necroptosis in cardiomyocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 523, 1, 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.027>
3. Prasanna, P. L., Renu, K., Gopalakrishnan, A. V. (2020). New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sciences*, 250, 117599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117599>
4. Shebeko, S. K. (2017). *Klinichna farmatsiia*, 21 (4), 17–21. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1445>
5. Hajra, S., Patra, A. R., Basu, A., Bhattacharya, S. (2018). Prevention of doxorubicin (DOX)-induced genotoxicity and cardiotoxicity: Effect of plant derived small molecule indole-3-carbinol (I3C) on oxidative stress and inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 228-243. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.088>
6. Moskvichev, E. P., Rozhkovskii, Ya. V. (2014). *Svit medicini ta biologii*, 3 (45), 129–133. Available at: <https://womab.com.ua/smb-2014-03/4390>
7. Zupanets, K. O. (2011). Eksperymentalne obgruntuvannya kombinovanoho zastosuvannya pokhidnykh hliukozaminu z kvartetynom pry riznykh variantakh perebihu osteoartrytu. *Extended abstract of candidate's thesis*. Kharkiv, 25. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/574>
8. Mousavi, S. H., Bakhtiari, E., Hosseini, A., Jamialahmadi, Kh. (2018). Protective effects of glucosamine and its acetylated derivative on serum/glucose deprivation-induced PC12 cells death: Role of reactive oxygen species. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 13 (2), 121-129. doi: <https://doi.org/10.4103/1735-5362.223794>
9. Hezaveh, Z. S., Azarkeivan, A., Janani, L., Shidfar, F. (2019). Effect of quercetin on oxidative stress and liver function in beta-thalassemia major patients receiving desferrioxamine: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24, 91. doi: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_911_18
10. *Guide for the care and use of laboratory animals*. (2011). (8th ed.). Washington: The National Academies Press, 246.
11. Directive (EU) 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. (2010). *Official J. of the European Union*, 276 (53), 33–79. Available at: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>
12. Trofimova, T. S. (2008). Eksperymentalni doslidzhennia efektyvnosti tiotriazolynu za umov doksorubitsynovoi kardiomiopatii. *Candidate's thesis*. Odesa, 155.
13. Zupanets, I. A. (1993). Eksperymentalnoe obosnovanie ispolzovaniia gliukozamina i ego proizvodnykh v medicine. *Doctor's thesis*. Kupavna, 90.
14. Afanasev, Yu. I. et al. (2013). *Gistologiya, embriologiya, tsitologiya*. (6th ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 800.
15. Aruin, L. I. et al. (1987). *Strukturnye osnovy adaptatsii i kompensatsii narushennykh funktsii*. D. S. Sarkisova (Ed.). Moscow: Medicina, 445.
16. Pakrishen, S. V., Mokhort, M. A. (2013). *Suchasni problemy toksikologii*, 1/2, 81-85. Available at: <http://protox.medved.kiev.ua/index.php/ua/issues/2013/1-2/item/64-toxicodynamics-of-doxorubicin-morphological-study>
17. Tuliakov, V. O., Zupanets, K. O., Shebeko, S. K. (2009). *Farmakologiya ta likarska toksikologiya*, 2, 3-8.
18. Zupanets, I. A., Sakharova, T. S., Vietrova, K. V., Zupanets, K. O. (2015). *Vestnik farmatsii*, 1 (67), 83-88. Available at: <https://elib.vsmu.by/123/5722>
19. Rykalo, N. A., Huminska, O. Yu. (2015). *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 19 (1), 70-73. Available at: <https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/visnik2015-19-1.pdf>

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Ветрова К. В., кандидатка фармацевтичних наук, асистентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-6436-9152>).
E-mail: vkv_katya@ukr.net

Vetrova K. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), teaching assistant of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-6436-9152>). E-mail: vkv_katya@ukr.net

Ветрова Е. В., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-6436-9152>).
E-mail: vkv_katya@ukr.net

Сахарова Т. С., докторка фармацевтичних наук, професорка, завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>).
E-mail: tass807@i.ua

Sakharova T. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>). E-mail: tass807@i.ua

Сахарова Т. С., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>). E-mail: tass807@i.ua

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.
+38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Mailing address: 27, Pushkinskaya str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. +38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ.
+38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 03.08.2020 р.