

СЕКЦІЯ Х. ВЕТЕРИНАРНІ НАУКИ

ВПЛИВ ФОСФОЛІПІДІВ МОЛОКА НА БІЛКОВИЙ КОЕФІЦІЄНТ У ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ТЕТРАЦИКЛІНІНДУКОВАНОГО ГЕПАТОЗУ

Грищенко Вікторія Анатоліївна

ORCID ID: 0000-0001-6601-1392

доктор ветеринарних наук, професор,
професор кафедри біохімії ім. акад. М.Ф. Гулого

Національний університет біоресурсів і природокористування України, Україна

Бриженко Сергій Петрович

ORCID ID: 0009-0001-5767-4634

аспірант кафедри біохімії ім. акад. М.Ф. Гулого

Національний університет біоресурсів і природокористування України, Україна

Некоректне застосування деяких синтетичних лікарських засобів, зокрема антибактеріальних препаратів (тетрацикліну гідрохлориду), може спровокувати розвиток гепатопатології, що викликає зміни у метаболізмі, у тому числі протеїнів [1-3]. Як відомо, в клітинах печінки синтезується більшість протеїнів плазми крові – альбуміни, α -глобуліни, частина β -глобулінів, фібриноген, компоненти системи зсідання крові (II, V, VII, IX, X, XI фактори) [4, 5]. Тому, одним із наслідків тетрациклініндукованого ушкодження гепатоцитів можуть бути зміни білкового спектру плазми крові у вигляді диспротеїнемії та порушення альбуміно-глобулінового (А/Г) співвідношення (білковий коефіцієнт). Пошук засобів корекції таких змін є актуальним [6]. Зокрема, привертають увагу біологічно активні добавки (БАД) на основі фосфоліпідів різного походження, що проявляють гепатопротекторні властивості та потенційно здатні нормалізувати білковий склад крові [7]. Так, ліпосомальна форма БАД «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока [8] продемонструвала здатність зменшувати шкідливий вплив тетрацикліну на організм тварин та сприяти відновленню

функціональних показників печінки [9]. Відтак дослідження ефективності цієї добавки як потенційного засобу корекції тетрацикліндукованих змін білкового профілю плазми крові є науково та практично обґрунтованим питанням.

Мета дослідження – визначити особливості впливу тетрацикліну гідрохлориду, коригувальний ефект біологічно активної добавки на основі фосфоліпідів молока та їх комбінованого застосування на величину А/Г співвідношення крові в щурів.

Досліди проведено на білих лабораторних щурах, яких розподіли на чотири групи: контрольну (інтактні тварини), першу дослідну групу, в якій клінічно здорові тварини отримували лише БАД «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока, другу дослідну групу тварин, в яких відтворювали тетрацикліндукований гепатоз [10], та третю дослідну групу тварин з комбінованим введенням тетрацикліну гідрохлориду і БАД «FLP-MD». На завершенні експерименту в піддослідних щурах з черевного відділу аорти відбирали кров, з якої методом центрифугування отримували плазму. Білковий спектр плазми крові досліджували методом вертикального електрофорезу в поліакриламідному гелі з градієнтом концентрації 7–12% та додаванням 0,1% розчину натрію додецилсульфату за методом U. K. Laemmly (1970) [11]. Виділяли фракцію альбумінів (64–67 кДа) і сукупну фракцію низькомолекулярних глобулінів (25–100 кДа). За результатами денситометрії визначали процентний вміст цих фракцій (% від сумарного вмісту, raw vol) та обчислювали А/Г співвідношення.

У контрольної групи частка альбумінів у сироватці становила в середньому 36 %, глобулінів 64 %, величина А/Г співвідношення – 0,57. У групі клінічно здорових тварин, які отримувала лише БАД «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока, вміст альбумінів зменшувався до 29 %, а глобулінів зростав до 71 %, відповідно величина А/Г співвідношення зменшувалася до 0,43 (нижче, ніж у контролі). Навпаки, в групі хворих тварин за самореабілітації вміст альбумінової фракції підвищувався до 45 %, а глобулінової зменшувався до 55 %, тоді як величина А/Г співвідношення зростала до 0,84. При комбінованому застосуванні лабораторним щурам тетрацикліну гідрохлориду з біодобавкою показники набували проміжних значень: альбуміни в середньому склали 41 %, глобуліни 59 %, величина А/Г співвідношення становила 0,70.

Отримані зміни величин А/Г співвідношення узгоджувалися з фізіологічними очікуваннями. Зокрема, низькі значення цього коефіцієнта у клінічно здорових щурів в контролі та, особливо у першій дослідній групі, які отримували лише БАД «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока, свідчили про відносно високий рівень глобулінових фракцій. Натомість, підвищення величини А/Г співвідношення у хворих щурів за тетрациклінового навантаження на печінку є наслідком зменшення вмісту глобулінових фракцій, що відповідає імуносупресивному впливу тетрацикліну. Таким чином, введення тетрацикліну викликало істотне збільшення частки альбумінів і величини білкового коефіцієнта порівняно з контролем, тоді як застосування щурам лише БАД «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока – навпаки, сприяло зменшенню цих показників. У групі тетрациклін+БАД «FLP-MD» відхилення були менш вираженими, ніж за умови застосування лише препарату тетрацикліну гідрохлориду (величина А/Г співвідношення нижче, ніж у тетрацикліновій групі, але вище за контрольні значення), що вказує на модифікуючий вплив біодобавки.

Введення тетрацикліну гідрохлориду спричиняло підвищення відносного вмісту альбумінів в плазмі крові та величини А/Г співвідношення, переважно за рахунок зниження частки глобулінів. Це можна пояснити імуносупресивною дією антибіотика, зокрема пригніченням синтезу імуноглобулінів. Біологічно активна добавка без застосування тетрацикліну навпаки сприяла зниженню величини коефіцієнта А/Г, підвищуючи частку глобулінів у плазмі крові. Такий ефект може свідчити про стимуляцію імунної діяльності (підсилення синтезу імунних білків). При комбінованому застосуванні тетрацикліну з БАД «FLP-MD» негативні зміни кількісних параметрів білкових фракцій плазми крові були послаблені. Зокрема, величина А/Г співвідношення в цій групі набувала нижчих значень, ніж при застосуванні тваринам лише тетрацикліну гідрохлориду, що вказує на часткову нормалізацію відносного вмісту глобулінів за стимулюючого впливу компонентів біодобавки.

Отже, введення лабораторним щурам тетрацикліну гідрохлориду на тлі застосування БАД «FLP-MD» частково компенсує інгібуючий вплив антибіотику на величину білкового коефіцієнта, на що слід зважати у разі необхідності підтримання гомеостазу метаболізму білків під час антибіотикотерапії.

Список використаних джерел:

1. Nakano, K., Ando, H., Kurokawa, S., Hosohata, K., Ushijima, K., Takada, M., Tateishi, M., Yonezawa, A., Matsubara, K., Masuda S., Inui, K., Morita, T., & Fujimura, A. (2015). Association of decreased mRNA expression of multidrug and toxin extrusion protein 1 in peripheral blood cells with the development of flutamide-induced liver injury. *Clinical Therapeutics*, 37(8). E31-E31. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.05.097.
2. Gryshchenko, V. (2017). Biochemical properties of the plasma of rats with the experimentally induced hepatitis after oral administration of sodium diclofenac. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(2), 191–196. doi: 10.1007/978-3-030-14918-5_67.
3. Sanz-Villanueva, L., Parra-Martinez, C., Medina-Caliz, I., Sanabria-Cabrera, J., Robles-Diaz, M., Ortega-Alonso, A., Gonzalez-Jimenez, A., Gasca, J., Sanjuan-Jimenez, R., Garcia-Cortes, M., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2019). Accuracy of drug hepatotoxicity potential classifications in assessing severity related to drug-induced liver injury (DILI). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(1), S103–S103.
4. Singh, D., Qi, R., Jordan, J. L., San Mateo, L., & Kao, C. C. (2013). The human antimicrobial peptide LL-37, but not the mouse ortholog, mCRAMP, can stimulate signaling by poly(I:C) through a FPRL1-dependent pathway. *The Journal of Biological Chemistry*, 288, 8258–8268. doi: 10.1074/jbc.M112.440883.
5. Gryshchenko, V. A., & Minina, V. S. (2020). Marker changes of blood plasma proteinogram in rats with toxic hepatitis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(3), 360-366. doi: 10.15421/022055.
6. Melnychuk, D. O., & Gryshchenko V. A. The role of acid-base status and the milk phospholipids in formation of colostral immunity of newborn calves: monograph . Kiev: CP Komprint, 2015.
7. Gryshchenko, V. A., Musiyshuk, V. V., Chernyshenko, V. O., Gornytska, O. V., & Platonova, T. M. (2019). Evaluation of biochemical indicators in blood plasma of rats with tetracycline-induced hepatitis and their correction by milk phospholipids. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 91(1), 92-99. <http://jnas.nbuv.gov.ua/article/UJRN-0001009297/>.
8. Pat. 86516 UA, ICP 61K 35/20, A23K 1/00. Veterinary bioactive addition of liposomal form and method of reparative therapy in hepatology: stated.14.09.2007, publ. 27.04.2009, Bul. N 8.
9. Serdyukov, Y., Lytvynenko, O., & Gryshchenko V. Pathological anatomical and histological changes are in liver of rats at a medicamentous hepatitis. *Ukr. J. Mod. Toxicol. Aspects*, 2, 63-65, 2008.
10. Korolova, D., Gryshchenko, V., Chernyshenko, T., Platonov, O., Hornytska, O., Chernyshenko, V., Klymenko, P., Reshetnik, Y., & Platonova, T. (2023). Blood coagulation factors and platelet response to drug-induced hepatitis and hepatitis in rats. *Animal models and experimental medicine*, 6(1), 66–73. doi: 10.1002/ame2.12301.
11. Laemmly, U. K. (1970). Cleavage of structural proteins during the assembly of the heat of Bacteriophage T4. *Nature*, 227(5259), 680–685. doi: 10.1038/227680a0.