

УДК 636.22/.28:612.12+612.357.1:615.33

**АКТИВНІСТЬ ТРАНСАМІНАЗ І ВМІСТ БІЛІРУБІНУ У КРОВІ ЩУРІВ
ЗА ВВЕДЕННЯ АНТИБІОТИКА ЕНРОФЛОКСАЦИНУ,
НАНОПОЛІМЕРУ ПЕГ-400 ТА ЇХ КОМПЛЕКСУ**

О. М. ЗЕЛЕНІНА, асистент

Одеський державний аграрний університет,

E-mail: Zeleninaoksana@ukr.net

Д. Д. ОСТАПІВ, доктор сільськогосподарських наук, старший науковий
співробітник

Інститут біології тварин НААН

E-mail: oddost@ukr.net

І. А. ДРОНЬ, кандидат хімічних наук, науковий співробітник

Національний університет «Львівська політехніка»

E-mail: irynadron@ukr.net

В.Я. САМАРИК, доктор хімічних наук, професор

Національний університет «Львівська політехніка»

E-mail: volodymyr.y.samaryk@lpnu.ua

Ю.М. КОСЕНКО, доктор біологічних наук

*Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних
препаратів та кормових добавок*

E-mail: ykosenko@scivp.lviv.ua

В. В. ВЛІЗЛО, академік НААН, доктор ветеринарних наук, професор

*Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних
препаратів та кормових добавок*

E-mail: vasy1.vlizlo@scivp.lviv.ua

<https://doi.org/10.31548/dopovidi2020.04.009>

***Анотація.** Впровадження у виробництво антибіотиків з цільовою доставкою в уражені тканини та клітини-мішені має актуальне значення для підвищення ефективності лікування людей та тварин. Метою нашої роботи було вивчити вплив антибіотика енрофлораксацину окремо та у комплексі з нанополімером ПЕГ-400 на активність ензимів переамінування (АлАТ, АсАТ) і вміст білірубіну у сироватці крові щурів. Комплекс антибіотика енрофлораксацину з нанополімером – ПЕГ-400 одержували за реакцією взаємодії хлорангідриду енрофлораксацину з ПЕГ-400. Дослідження проведені на чотирьох групах щурів: контрольна і три дослідні, по 12 тварин в кожній. Контрольним щурам внутрішньом'язово вводили фізіологічний розчин, а дослідним групам: першій - антибіотик енрофлораксацин, другій – нанополімер ПЕГ-400, третій – комплекс енрофлораксацин+ПЕГ-400. Дослідження, які були проведені через 7 діб після введення препаратів показали, що антибіотик енрофлораксацин окремо та у комплексі з нанополімером ПЕГ-400 спричиняють зростання активності*

Зеленіна О. М., Остапів Д. Д., Дронь І. А., Самарик В. Я., Косенко Ю. М., Влізло В. В.

амінотрансфераз і вмісту загального білірубіну в крові щурів, що може вказувати на структурне та функціональне навантаження на печінку. На 14 добу досліджень у крові дослідних груп щурів, які отримували комплекс антибіотика енрофлосацину з нанополімером ПЕГ-400, встановлено найнижчі показники активності АлАТ і АсАТ, а також зниження вмісту загального білірубіну. Через 21 добу після введення досліджуваних речовин у крові щурів, які отримували комплекс енрофлосацин-ПЕГ-400, активність амінотрансфераз відповідала фізіологічним значенням, а вміст білірубіну значно знижувався, що може свідчити про відновлення структури та функціонального стану клітин печінки.

У перспективі планується дослідити вплив комплексу антибіотика енрофлосацину з нанополімером ПЕГ-400 на функціональний стан та структуру органів і систем організму.

Ключові слова: щури, антибіотик енрофлосацин, нанополімер, АсАТ, АлАТ, білірубін

Актуальність дослідження.

Швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до дії антибіотиків є важливою проблемою фармацевтичної промисловості. Зниження та втрата антимікробних властивостей препаратів спричиняє значні економічні збитки через їх вимушене обмеження до застосування або зняття з виробництва [1-3]. Однією із причин, що знижує ефективність антибіотиків у традиційних формах, є понижена антимікробна дія внаслідок недостатнього проникнення через клітинні мембрани та, відповідно, низький вміст і активність в уражених тканинах [4].

Сьогодні існує гостра потреба у розробленні альтернативних антибактеріальних засобів [5]. Зокрема, на основі нанотехнологій створюються нанопрепарати високої фармакотерапевтичної активності з пониженою побічною дією, що

сприяє підвищенню ефективності лікування різних захворювань людини і тварин [6, 7].

Аналіз останніх досліджень та публікацій.

Застосування наносполук для створення нових медикаментів, а також розроблення нанопрепаратів з утворення комплексів традиційних лікарських засобів з наносполуками покращує проникнення у вогнища патологічного процесу та прискорює одужання [8, 9]. Підвищення ефективності доставки лікарських засобів відбувається за рахунок збільшення їх концентрації в місці ураження з одночасною мінімізацією токсичної дії на організм [10, 11]. Аналіз літературних джерел вказує на те, що пегілювання є одним з найуспішніших шляхів поліпшення доставки лікарських препаратів [12]. Пегелювання – це процес з'єднання нативної молекули лікарського препарату з поліетилегліколем (ПЕГ).

ПЕГ є біодеградабельним та біосумісним, оскільки не утворює токсичних метаболітів, і є комерційно доступним [13]. Після ковалентного приєднання ПЕГ можуть мати тривалий період напіввиведення, покращену розчинність та покращувати стабільність ліків [14].

Виконуючи головну роль в обміні речовин та зв'язуючи порталне і загальне кола кровообігу, печінка знешкоджує токсичні продукти, які надходять в організм або утворюються в процесі метаболізму [15]. Лікарські препарати, введені в організм, метаболізуються у клітинах печінки. При цьому, може наставати порушення основних функцій та структури гепатоцитів. Про рівень токсичного впливу лікарських препаратів на печінку найбільш вірогідно можна судити за показниками крові, які характеризують функціональний стан і структуру її клітин [16]. Зокрема, печінка є основним органом, де проходить утворення, кон'югація та виведення білірубину. Тому, дослідження вмісту білірубину в крові є важливим показником функціональної здатності клітин печінки. Водночас, рівень активності індикаторних для печінки ензимів у крові свідчить про структурний стан і проникливість мембран гепатоцитів. Аланінамінотрансфераза (АлАТ) та аспартатамінотрансфераза (АсАТ) є

досить чутливими та інформативними показниками ураження печінки [17].

Мета досліджень. Дослідити вплив антибіотика енрофлоксацину та нанополімеру ПЕГ-400 окремо та їх комплексу (нанополімер ПЕГ-400+антибіотик енрофлоксацин) на активність ензимів переамінування (АлАТ, АсАТ) і вміст білірубину у сироватці крові щурів.

Матеріал і методи. Дослідження проведені на клінічно здорових самцях щурів (лінія Wistar), віком три місяці, масою тіла 180–200 г, яких утримували у стандартних умовах віварію на загальноприйнятому раціоні.

Для вивчення впливу антибіотика енрофлоксацину та його з'єднання з нанополімером ПЕГ-400 (енрофлоксацин+ПЕГ-400; вміст антибіотика = 1,8 %) на активність АлАТ та АсАТ і вміст білірубину у сироватці крові було сформовано чотири групи щурів: контрольна і три дослідні, по 12 тварин в кожній. Контрольній групі щурів внутрішньом'язово вводили фізіологічний розчин об'ємом 0,03 мл, а дослідним групам: першій 0,03 мл антибіотик енрофлоксацин (традиційна форма), другій – 0,03 мл нанополімер ПЕГ-400, третій – 0,03 мл комплекс енрофлоксацин+ПЕГ-400. Об'єм введених препаратів відповідав дозі енрофлоксацину для лікування тварин і становив для всіх груп 0,03 мл на

Зеленіна О. М., Остапів Д. Д., Дронь І. А., Самарик В. Я., Косенко Ю. М., Влізло В. В.

200 г маси щура. Препарати вводили протягом чотирьох діб, щоденно.

Декапітацію тварин проводили через 7, 14 і 21 доби після введення препаратів. Утримання, годівлю, догляд та усі маніпуляції з тваринами здійснювали згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) і «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Експерименти проводили з дотриманням принципів гуманності, викладених у директиві Європейського Союзу [18].

Для досліджень біохімічних показників відбирали цільну кров у пробірки з активатором згортання крові.

Для оцінювання структури клітин печінки у сироватці крові визначали активність ензимів переамінування

аспартатамінотрансферазу (АсАТ) і аланінамінотрансферазу (АлАТ) та співвідношення АсАТ/АлАТ (коефіцієнт де Рітіса). Функціональний стан печінки утворювати, зв'язувати та виділяти білірубін встановлювали визначенням його загального вмісту в сироватці крові [16]. Дослідження сироватки крові виконували на автоматичному аналізаторі Evolution 3000. Статистичний аналіз результатів проводили з використанням персонального комп'ютера і програмного забезпечення Excel та Origin.

Результати й обговорення. На початку наших досліджень було проведено з'єднання антибіотика з нанополімером. Враховуючи те, що антибіотик енрофлоксацин (рис. 1) містить у структурі молекули реакційно здатних карбоксильних груп, то це робить можливим проведення його модифікації з одержанням нових сполук.

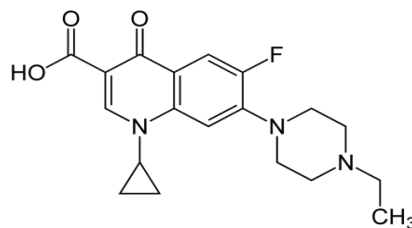


Рис. 1. 1-циклопропіл-6-фтор-7-(4-етил-1-піперазиніл)-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолін-карбонова кислота (енрофлоксацин)

Комплекс антибіотика енрофлоксацину з нанополімером – ПЕГ-400 одержували за реакцією взаємодії хлорангідриду енрофлоксацину

поліетиленгліколем-400 (рис. 2). За даними високоефективної рідинної хроматографії чистота продукту становила 98–99 %.

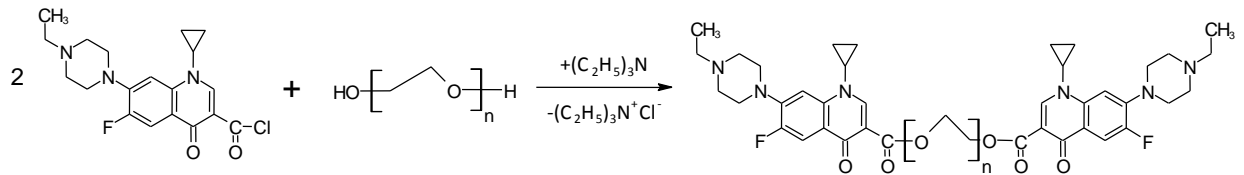


Рис. 2. З'єднання енрофлоксацину з ПЕГ400 (n=9)

У результаті такої взаємодії, до кінців поліоксиетиленового гідрофільного ланцюга ПЕГ-400 були приєднані молекули енрофлоксацину, які мають олігофільні властивості. Утворилася біфільна макромолекула, яка здатна в водних розчинах формувати самостабілізовані дисперсії з нанометричними розмірами частинок дисперсної фази. Стабілізація таких частинок в водному середовищі зумовлена утворенням структурномеханічного бар'єру гідратованих поліоксиетиленових ланцюгів навколо ядра, в якому знаходиться антибіотик.

Протягом часу проведення експерименту у всіх досліджуваних тварин не було встановлено змін фізіологічного стану. При цьому, введення речовин не впливало на стан апетиту, а динаміка приростів маси тіла не відрізнялася у щурів різних груп.

Активність індикаторних для печінки ензимів у сироватці крові тварин змінювалась залежно від періодів дослідження. Зокрема, активність АлАТ у крові всіх піддослідних тварин впродовж

досліді поступово знижувалась (рис. 3). Однак, величина активності ензиму залежала від групи тварин і, відповідно, введеної діючої речовини. Так, через 7 діб після початку застосування препаратів у сироватці крові перших двох дослідних груп щурів, яким вводили антибіотик енрофлоксацин у традиційній формі та нанополімер ПЕГ-400, активність АлАТ була на рівні контролю. Водночас, у тварин, які отримували внутрішньом'язово комплекс антибіотика енрофлоксацину з нанополімером ПЕГ-400, активність АлАТ у крові була вірогідно нижчою контрольних та двох інших дослідних груп щурів ($p < 0,01 - 0,001$).

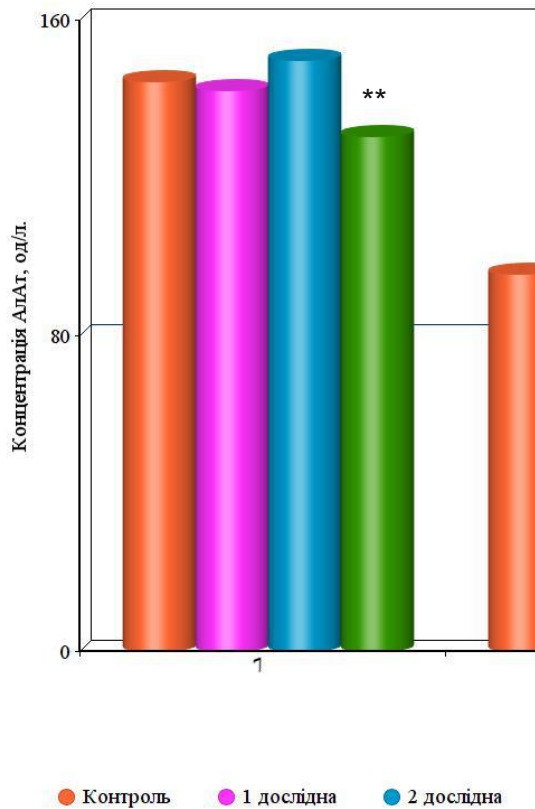


Рис. 3. Активність АЛАТ у сироватці крові щурів, од/л

Примітка. У цьому та наступних рисунках різниця статистично вірогідна порівняно з контрольною групою –* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

На 7 добу експерименту активність АсАТ у сироватці крові першої дослідної групи була на рівні контрольної, а у тварин, які отримували нанополімер ПЕГ-400 та комплекс нанополімеру ПЕГ-400 з антибіотиком енрофлоксацином, показники були вищими (рис. 4). Різниця між контролем та другою і третьою дослідними групами становила 24 % ($p < 0,001$) та 27 % ($p < 0,001$), відповідно. Очевидно, що

зростання активності АсАТ у сироватці крові щурів, яким вводили ПЕГ-400 і комплекс ПЕГ-400 з енрофлоксацином, може бути пов'язано з активним проникненням даних речовин у клітини і мітохондрії, де даний ензим локалізується. Відповідно, це може проявлятися підвищеним виходом АсАТ через мембрани клітин і надходженням у кров'яне русло.

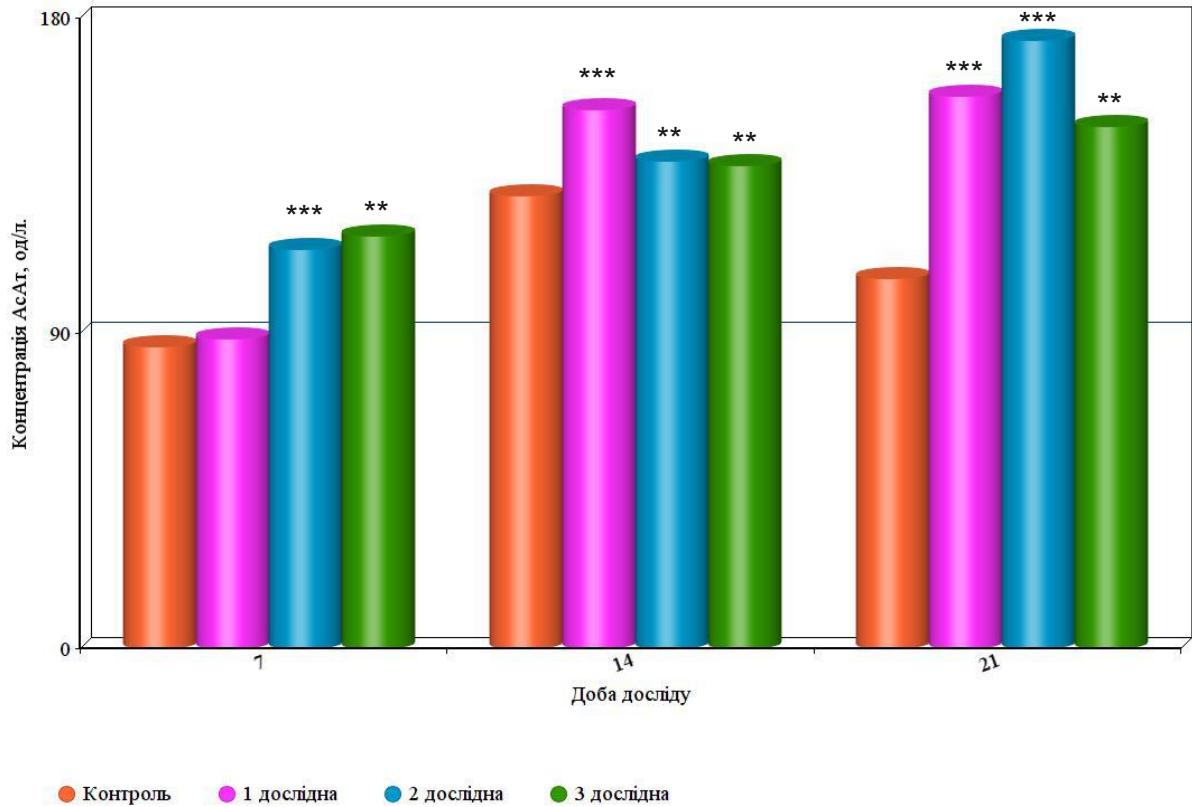


Рис. 4. Активність АсАТ у сироватці крові щурів, од/л

Для виявлення уражень клітин печінки, зокрема медикаментозного походження, звертають увагу на співвідношення АсАТ/АлАТ – коефіцієнт де Рітиса. Його зростання свідчить про активну елімінацію АсАТ із цитоплазми та мітохондрій,

де ензим локалізується, у кров [16]. Коефіцієнт де Рітиса на 7 добу досліджень був вищим у дослідних груп щурів (рис. 5), порівняно з контрольною, зокрема у першій на 20 % ($p < 0,001$), у другій – на 38 % ($p < 0,001$) і третій – на 48 % ($p < 0,001$).

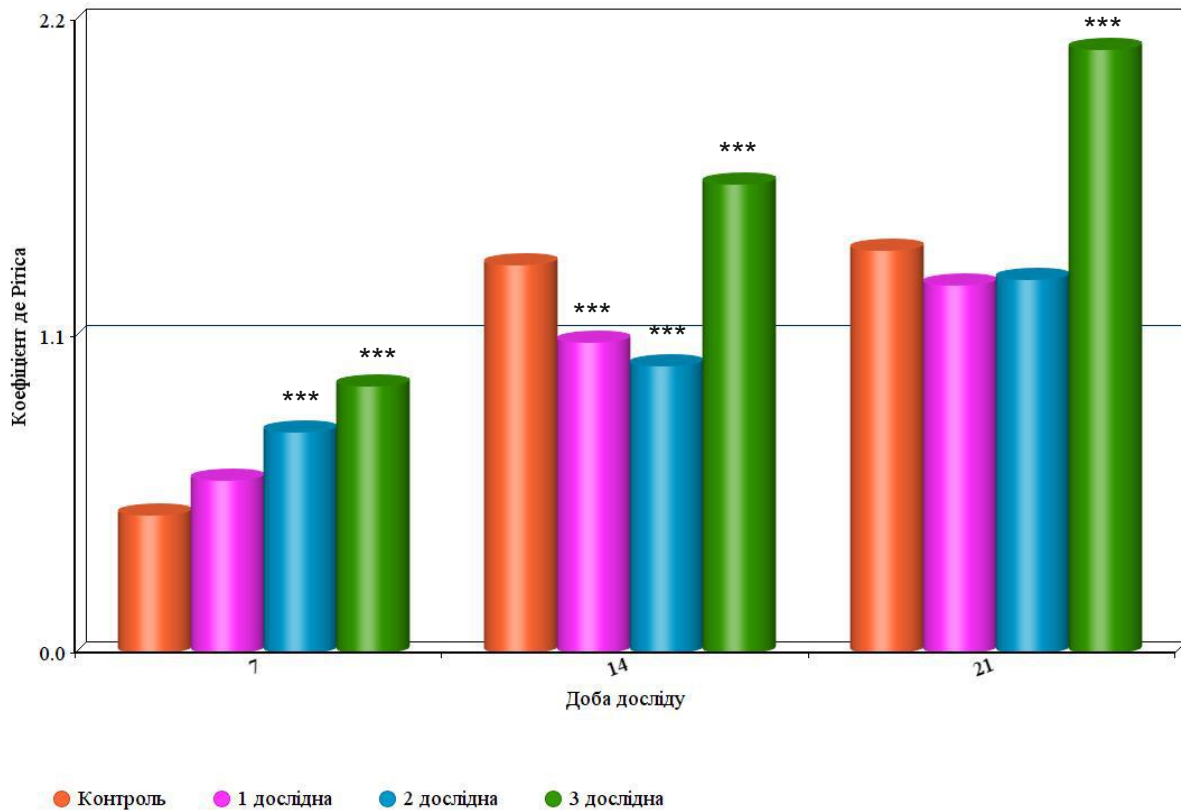


Рис. 5. Коефіцієнт де Рітиса

Вміст білірубину в сироватці крові дослідних тварин на 7 добу досліджень був вищим від контрольних (рис. 6). Так, у щурів, які отримували антибіотик енрофлоксацин, вміст загального

білірубину зростав на 16 % ($p < 0,01$), у тих, яким вводили нанополімер ПЕГ-400 – на 21 % ($p < 0,001$), а ПЕГ-400 з енрофлоксацином – на 38 % ($p < 0,001$).

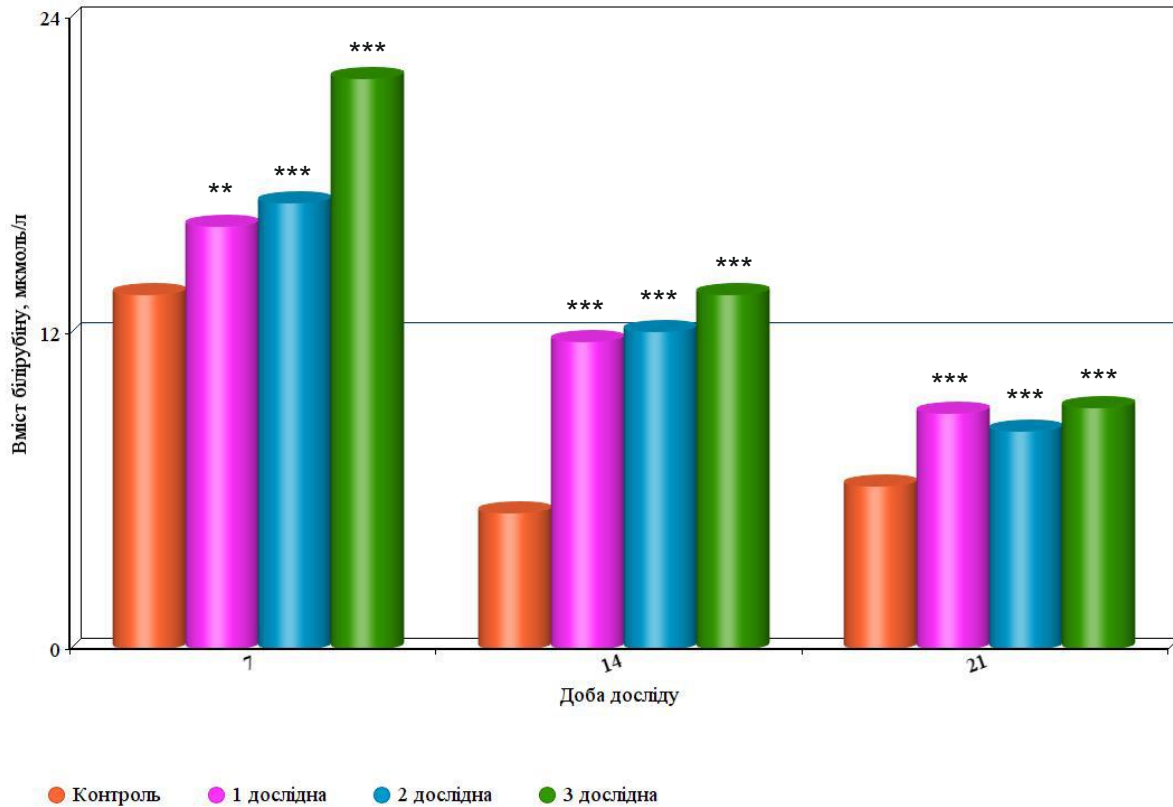


Рис.6. Вміст білірубину в крові щурів, мкмоль/л

На 14 добу досліджень, порівняно з 7-добу, активність АЛАТ знизилась у сироватці крові всіх груп щурів, за виключенням першої дослідної (рис. 3). Найнижчими були показники активності у контрольній та третій дослідній групах. Слід відзначити, що у крові тварин, які отримували внутрішньом'язові ін'єкції комплексу антибіотика енрофлоксацину з нанополімером ПЕГ-400, активність АЛАТ відповідала фізіологічним значенням [19].

Водночас активність АсАТ у крові всіх досліджуваних тварин на 14 добу підвищувалась, порівняно з першим дослідженням (рис. 4), але не виходила за межі фізіологічних

коливань [19]. При цьому, максимальна величина активності встановлена за введення традиційної форми енрофлоксацину, дещо нижчі та майже однакові показники були у другій та третій дослідних групах. Рівень активності АсАТ у сироватці крові дослідних щурів був вірогідно вищим ($p < 0,01 - 0,001$), порівняно з контрольними. Якщо порівнювати активність ензиму у дослідних групах, то можна припустити, що енрофлоксацин у традиційній формі значно повільніше проникає з м'язової тканини (місця введення) у кров'яне русло і метаболізується у тканині печінки, порівняно з нанополімером і комплексом енрофлоксацину та ПЕГ-400.

Зеленіна О. М., Остапів Д. Д., Дронь І. А., Самарик В. Я., Косенко Ю. М., Влізло В. В.

Встановлений факт можна характеризувати як покращення швидкості проникнення і нагромадження у клітинах антибіотика енрофлоксацину, з'єданого з нанополімером ПЕГ-400 для його транспортування.

Оскільки активність АсАТ зростала, а АлАТ знижувалася, тому коефіцієнт де Рітіса був вищим у всіх досліджуваних групах щурів (рис. 5).

Водночас, на 14 добу досліджень вміст білірубину у крові всіх тварин, які були в експерименті, знижувався, порівняно з початком дослідження (рис. 6). Проте у дослідних групах ще залишався вищим, порівняно до контролю, зокрема у першій на 56 % ($p < 0,001$), у другій на 57 % ($p < 0,001$) та у третій на 62 % ($p < 0,001$).

Через 21 добу після введення досліджуваних речовин активність АлАТ у крові всіх тварин продовжувала знижуватися (рис. 3). У третій дослідній групі, як і у контрольних щурів, рівень активності ензиму у крові був у межах фізіологічних коливань, водночас у тих, які отримували окремо антибіотик енрофлоксацин та ПЕГ-400, активність АлАТ була високою.

Активність АсАТ у крові всіх груп на 21 добу після введення препаратів тваринам була на фізіологічному рівні (рис. 4). При цьому, максимальна величина значення ензиму встановлена за використання ПЕГ-400, дещо нижча за введення окремо антибіотика

енрофлоксацину і менша – комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400. За динамікою активності АлАТ та АсАТ в крові тварин можна зробити висновок, що відновлення структури клітин печінки проходить швидше у щурів, яким вводили комплекс антибіотика енрофлоксацину з нанополімером ПЕГ-400, оскільки величина значення ензимів у третій дослідній групі була найнижчою.

Величина коефіцієнту де Рітіса на 21 добу дослідження зростала у всіх піддослідних тварин. Проте у тварин дослідних груп зростання величини відношення АсАТ/АлАТ були меншими (рис. 5) та становили 16 % – у першій, 23 % – другій і 22 % – третій. Тому, у першій і другій дослідних групах коефіцієнт де Рітіса був нижчим, відповідно, на 9 і 7 %, а у третій – вищим на 33 % ($p < 0,001$), порівняно з контролем.

На 21 добу експерименту вміст білірубину в крові всіх дослідних груп щурів знижувався ($p < 0,001$), порівняно з попереднім дослідженням (рис. 6), у першій на 23 %, у другій на 31 % і у третій на 32 %, однак ще був вищим ($p < 0,001$), порівняно з контрольними.

Висновки і перспективи.

1. Через 7 днів після внутрішньом'язового введення антибіотика енрофлоксацину, нанополімеру ПЕГ-400 і комплексу енрофлоксацин+ПЕГ-400 щурам у їх сироватці крові встановлено зростання активності

Зеленіна О. М., Остапів Д. Д., Дронь І. А., Самарик В. Я., Косенко Ю. М., Влізло В. В.

амінотрансфераз (АЛАТ, АсАТ), коефіцієнту де Рітіса та вмісту загального білірубіну, що можна розцінювати як порушення структури та функцій печінки.

2. На 14 добу досліджень у крові дослідних груп щурів встановлено найнижчі показники активності АЛАТ і АсАТ у тварин, які отримували комплекс антибіотика енрофлоксацину з нанополімером ПЕГ-400, водночас вміст загального білірубіну знижувався у всіх групах, однак показники ще були вищими від контрольних.

3. Через 21 добу після введення досліджуваних речовин у крові щурів,

Список використаних джерел

1. Padiyara P., Inoue H., Sprenger M. Global governance mechanisms to address antimicrobial resistance. *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2018. Т. 11. С. 1178633718767887.

2. World Health Organization et al. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015. Google Scholar. 2019.

3. Ardal C. et al. International cooperation to improve access to and sustain effectiveness of antimicrobials. *The Lancet*. 2016. Т. 387. №. 10015. С. 296-307.

4. Shaker M. A., Shaaban M. I. Formulation of carbapenems loaded gold nanoparticles to combat multi-antibiotic bacterial resistance: In vitro antibacterial study. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017. Т. 525. №. 1. С. 71-84.

5. Beyth N. et al. Alternative antimicrobial approach: nano-antimicrobial materials. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2015. Т. 2015.

6. Варваренко С. М. и др. Флуоресцеїновмісні тераностики на основі псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення лікарських засобів

які отримували комплекс енрофлоксацин-ПЕГ-400, активність АЛАТ, а також активність АсАТ у всіх дослідних груп тварин, відповідала фізіологічним значенням, вміст білірубіну значно знижувався, порівняно з попередніми дослідженнями, що може свідчити про відновлення структури та функціонального стану клітин печінки.

Планується дослідити вплив комплексу антибіотика енрофлоксацину з нанополімером ПЕГ-400 на функціональний стан та структуру органів і систем організму.

Полімерний журнал. 2015. №. 37, № 2. С. 193-199.

7. Chekh B. O. et al. Antibacterial activity of complex of enrofloxacin with nanopolymer GluLa-DPG-PEG600. *Біологія тварин*. 2017. №. 19, № 4. С. 83-87.

8. Radomska A., Leszczyszyn J., Radomski M. W. The nanopharmacology and nanotoxicology of nanomaterials: new opportunities and challenges. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016. Т. 25. №. 1. С. 151-162.

9. Luo Y. et al. Targeted nanoparticles for enhanced X-ray radiation killing of multidrug-resistant bacteria. *Nanoscale*. 2013. Т. 5. №. 2. С. 687-694.

10. Cheng C. J. et al. A holistic approach to targeting disease with polymeric nanoparticles. *Nature reviews Drug discovery*. 2015. Т. 14. №. 4. С. 239-247.

11. Chekh B. O. et al. Characteristics of novel polymer based on pseudo-polyamino acids GluLa-DPG-PEG600: binding of albumin, biocompatibility, biodistribution and potential crossing the blood-brain barrier in rats. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2017. №. 89, № 4. С. 13-21.

12. Алексеев К. В. и др. Технология повышения биологической и

Зеленіна О. М., Остапів Д. Д., Дронь І. А., Самарик В. Я., Косенко Ю. М., Влізла В. В.

фармацевтической доступности лекарственных веществ. Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. №. 4.

13. Wang J. et al. Poly (Ethylene Glycol)–polylactide micelles for cancer therapy. *Frontiers in pharmacology*. 2018. Т. 9. С. 202.

14. Дронь І. А. и др. Синтез і дослідження антибактеріальної активності пегільованих енрофлоксацинів. Вісник національного університету “Львівська політехніка”. Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2018. №. 886. С. 47-51.

15. Ветеринарна клінічна біохімія. Підручник. За редакцією В.І. Левченка і В.В. Влізла. Біла Церква, 2019. 450 с.

16. Vlizlo V. V. et al. Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary //by VV Vlizlo. Lviv: Spolom (in Ukrainian). 2012.

17. Левченко В. І. и др. Клінічна діагностика хвороб тварин. 2017.

18. Parliament E. DIRECTIVE 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes //Book DIRECTIVE 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. City. 2010. С. 33-78.

19. Ключинська Т.І., Заліньян Є.С., Вербова Т.В. Створення історичного контролю біохімічних показників сироватки крові щурів Wistar Hannover. Український журнал сучасних проблем токсикології. 2019. 3. С. 24-29

References

1. Padiyara, P., Inoue, H., & Sprenger, M. (2018). Global governance mechanisms to address antimicrobial resistance. *Infectious Diseases: Research and Treatment*, 11, 1178633718767887.

2. World Health Organization. (2019). Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015. *Google Scholar*.

3. Ardal, C., Outterson, K., Hoffman, S. J., Ghafur, A., Sharland, M., Ranganathan, N., ... & Daulaire, N. (2016). International cooperation to improve access to and sustain

effectiveness of antimicrobials. *The Lancet*, 387(10015), 296-307.

4. Shaker, M. A., & Shaaban, M. I. (2017). Formulation of carbapenems loaded gold nanoparticles to combat multi-antibiotic bacterial resistance: In vitro antibacterial study. *International Journal of Pharmaceutics*, 525(1), 71-84.

5. Beyth, N., Hourri-Haddad, Y., Domb, A., Khan, W., & Hazan, R. (2015). Alternative antimicrobial approach: nano-antimicrobial materials. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2015.

6. Varvarenko, S. M., Samaryk, V. V., Vlizlo, V. V., Ostapiv, D. D., Nosova, N. G., Tarnavchuk, I. T., ... & Yaremchuk, I. N. (2015). Fluorescein-containing theranostics based on the pseudo-poly (amino acid) s for monitoring of drug delivery and release. *Polymer Journal*, 37(2), 193-199.

7. Chekh, B. O., Dron, I. A., Vynnytska, S. I., Oleksa, V. V., Atamaniuk, I. E., & Vlizlo, V. V. (2017). Antibacterial activity of complex of enrofloxacin with nanopolymer GluLa-DPG-PEG600. *Біологія тварин*, (19, № 4), 83-87.

8. Radomska, A., Leszczyszyn, J., & Radomski, M. W. (2016). The nanopharmacology and nanotoxicology of nanomaterials: new opportunities and challenges. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(1), 151-162.

9. Luo, Y., Hossain, M., Wang, C., Qiao, Y., An, J., Ma, L., & Su, M. (2013). Targeted nanoparticles for enhanced X-ray radiation killing of multidrug-resistant bacteria. *Nanoscale*, 5(2), 687-694.

10. Cheng, C. J., Tietjen, G. T., Saucier-Sawyer, J. K., & Saltzman, W. M. (2015). A holistic approach to targeting disease with polymeric nanoparticles. *Nature reviews Drug discovery*, 14(4), 239-247.

11. Chekh, B. O., Ferens, M. V., Ostapiv, D. D., Samaryk, V. Y., Varvarenko, S. M., & Vlizlo, V. V. (2017). Characteristics of novel polymer based on pseudo-polyamino acids GluLa-DPG-PEG600: binding of albumin, biocompatibility, biodistribution and potential crossing the blood-brain barrier in rats. *The Ukrainian Biochemical Journal*, (89, № 4), 13-21.

Зеленина О. М., Остапів Д. Д., Дронь І. А., Самарик В. Я., Косенко Ю. М., Влізло В. В.

12. Alekseev, K. V., Tikhonova, N. V., Blynskaaya, E. V., Kurbusheva, E. Y., Turchinova, K. G., Mikheeva, A. S., ... & Uvarov, N. A. (2012). Technology of increasing the biological and pharmaceutical accessibility of medicinal substances. *Vestn. Nov. Med. Tekhnol*, 19(4), 43-47.

13. Wang, J., Li, S., Han, Y., Guan, J., Chung, S., Wang, C., & Li, D. (2018). Poly (Ethylene Glycol)-polylactide micelles for cancer therapy. *Frontiers in pharmacology*, 9, 202.

14. Dron, I.A., Vynnytska, S. I., Oleksa, V. V., Khomyak, S. V., Ostapiv, D. D. (2018). Synthesis and study of the antibacterial properties of pegylated enrofloxacin. *Visnyk natsionalnoho universytetu "Lvivska politekhnika". Serie: Khimii, tekhnolohii rechovyn ta yikh zastosuvannia.* — Vydavnytstvo Lvivskoi politekhniki, (886), 47-51.

15. Veterinary Clinical Biochemistry: Textbook, Levchenko, V. I. and Vlizlo, V. V., Bila Tserkva, 2019. 450 c

16. Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I. B. (2012). Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary. by VV Vlizlo. *Lviv: Spolom (in Ukrainian).*

17. Levchenko, V., Vlizlo, V., Kondrakhin, I., Holovakha, V. Morozenko, D., Sakhniuk, V., Slivinska, L., & Bohatko, L. (2017). Clinical diagnostics of animal diseases.

18. Parliament, E. (2010). DIRECTIVE 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Book DIRECTIVE 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.* City, 33-78.

19. Kliuchynska, T., Zalinian, E., Verbova T. (2019). *CREATION OF HISTORICAL CONTROL OF SERUM BIOCHEMISTRY PARAMETERS OF WISTAR HANNOVER RATS.* State Enterprise "L. I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety", Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

АКТИВНОСТЬ ТРАНСАМИНАЗ И СОДЕРЖАНИЕ БИЛИРУБИНА В КРОВИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ АНТИБИОТИКА ЭНРОФЛОКСАЦИНА, НАНОПОЛИМЕРА ПЭГ-400 И ИХ КОМПЛЕКСА

О. М. Зеленина, Д. Д. Остапів, И. А. Дронь, В. Я. Самарик, Ю. М. Косенко, В. В. Влізло

Аннотация Внедрение в производство антибиотиков с целевой доставкой в пораженные ткани и клетки-мишени имеет актуальное значение для повышения эффективности лечения людей и животных. Целью нашей работы было изучить влияние антибиотика энрофлоксацина, нанополимера ПЭГ-400 отдельно и комплекса антибиотика энрофлоксацина с нанополимером ПЭГ-400 на активность энзимов переаминирования (АлАТ, АсАТ) и содержание билирубина в сыворотке крови крыс. Комплекс антибиотика энрофлоксацина с нанополимером - ПЭГ-400 получали по реакции взаимодействия хлорангидрида энрофлоксацина с ПЭГ-400. Исследования проведены на четырех группах крыс: контрольная и три опытных, по 12 животных в каждой. Контрольным крысам внутримышечно вводили физиологический раствор, а опытным группам: первой - антибиотик энрофлоксацин, второй - нанополимер ПЭГ-400, третьей - комплекс энрофлоксацин-ПЭГ-400. Исследования, которые были проведенные через 7 дней после введения препаратов показали, что антибиотик энрофлоксацин отдельно и в комплексе с нанополимером ПЭГ-400 приводят к росту активности аминотрансфераз и содержания общего билирубина в крови

Зеленіна О. М., Остапів Д. Д., Дронь І. А., Самарик В. Я., Косенко Ю. М., Влізло В. В.

крыс, что может указывать на структурную и функциональную нагрузку на печень. На 14 день исследований в крови опытных групп крыс, которые получали комплекс антибиотика энрофлоксацина с нанополимером ПЭГ-400, установлены самые низкие показатели активности АлАТ и АсАТ, а также снижение содержания общего билирубина. Через 21 день после введения исследуемых веществ в крови крыс, получавших комплекс энрофлоксацин-ПЭГ-400, активность аминотрансфераз отвечала физиологическим значением, а содержание билирубина значительно снижалось, что может свидетельствовать о восстановлении структурного и функционального состояния клеток печени.

В перспективе планируется исследовать влияние комплекса антибиотика энрофлоксацина с нанополимером ПЭГ-400 на функциональное состояние и структуру органов и систем организма.

Ключевые слова: *крысы, антибиотик энрофлоксацин, нанополимер, АсАТ, АлАТ, билирубин*

TRANSAMINASES ACTIVITY AND BILIRUBIN LEVEL IN THE BLOOD OF RATS AFTER ADMINISTRATION OF THE ANTIBIOTIC ENROFLOXACIN, NANOPOLYMER PEG-400 AND THEIR COMPLEX

O.Zelenina, D. Ostapiv, I. Dron, V. Samaryk, Yu. Kosenko, V. Vlizlo

Abstract. *The large-scale production of antibiotics able to the targeted drug delivery to the affected tissues and target cells is relevant for ensuring an increase in the effectiveness of the humans and animals treatment. The aim of this study is to evaluate the effect of the antibiotic enrofloxacin applied alone or in combination with the nanopolymer PEG-400 on the activity of the transamination enzymes (ALT, AST) and the concentration of bilirubin in the rats' serum. The complex enrofloxacin-PEG-400 was obtained by the reaction of enrofloxacin chloride with PEG-400. Four groups of 12 rats each were studied; there were three experimental groups and a control one. Control group rats were injected intramuscularly with saline, the first experimental group with the antibiotic enrofloxacin, the second with the nanopolymer PEG-400, the third with the complex enrofloxacin-PEG-400. Seven days after the drug administration, studies showed that the antibiotic enrofloxacin, injected alone and in combination with the nanopolymer PEG-400 increases an aminotransferase activity and the total bilirubin in the rats' blood. This may indicate the structural and functional liver strain. Fourteen days after the experiment, the lowest activity of ALT and AST, as well as a decrease in total bilirubin was founded in the blood of experimental groups of rats treated with the complex of the antibiotic enrofloxacin and the nanopolymer PEG-400. 21 days after the administration of the enrofloxacin-PEG-400 complex in the rats' blood the aminotransferase activity was corresponding to physiological values, and the bilirubin content was significantly reduced. It may prove the restoration of the structure and the functional state of liver cells.*

Зеленіна О. М., Остапів Д. Д., Дронь І. А., Самарик В. Я., Косенко Ю. М., Влізло В. В.

In the further research it is planned to study the effect of the enrofloxacin – nanopolymer PEG-400 complex on the functional state and the structure of other organs and systems of the body.

Keywords: *rats, antibiotic enrofloxacin, nanopolymer, AST, ALT, bilirubin*