



УДК [615.272.4:615.322]:57.084.1

А. Таттис, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отришко, Є. Ф. Гринцов

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА» ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК [615.272.4:615.322]:57.084.1

А. Таттис, И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко, Е. Ф. Гринцов

### ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА «АЛЬЦИНАРА» В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ГЕПАТИТА У КРЫС

*Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина*

Представлены данные по экспериментальному изучению гепатопротекторной активности препарата «Альцинара», таблетки для перорального применения производства ПАО НПЦ «Борщоговский ХФЗ».

Показано, что в условиях острого поражения печени у крыс тетрахлорметаном «Альцинара» оказывает гепатопротекторное воздействие различной степени выраженности во всех изученных дозах — 25, 50 и 100 мг/кг, которое проявляется снижением интенсивности цитологических, свободнорадикальных и воспалительно-деструктивных процессов в ткани печени. Уровень гепатопротекторной активности «Альцинары» имеет четкий дозозависимый характер. В ходе исследований установлено  $ED_{50}$  «Альцинары» по гепатопротекторной активности, которая составляет  $(59,6 \pm 8,3)$  мг/кг по сумме действующих веществ.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что «Альцинара» является перспективным препаратом, который может быть рекомендован к клиническому применению в качестве гепатопротекторного средства.

**Ключевые слова:** препарат «Альцинара», гепатопротекторные свойства, острый гепатит.

UDC [615.272.4:615.322]:57.084.1

A. Tattis, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko, Ye. F. Grintsov

### STUDY OF HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF THE "ALTSINARA" DRUG UNDER CONDITIONS OF ACUTE HEPATITIS DEVELOPMENT IN RATS

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

The data on the experimental study of hepatoprotective activity of the drug "Altsinara", tablets for oral use made by private joint stock company "Borshchagovsky KhPhZ" are presented.

It is shown that at acute liver carbon tetrachloride injury conditions in rats Altsinara has hepatoprotective effects of different severity in all studied doses of 25, 50 and 100 mg/kg, which manifests by decreasing the intensity of cytological, free radical and inflammatory-destructive processes in the liver tissue. The level of Altsinara hepatoprotective activity has a clear dose-dependent character. It was established the level  $ED_{50}$  for Altsinara on hepatoprotective activity —  $59,6 \pm 8,3$  mg/kg on the amount of active ingredients.

Thus, results of the study pointed that "Altsinara" is a promising drug that can be recommended for clinical use as hepatoprotective agent.

**Key words:** drug; "Altsinara", hepatoprotective properties, acute hepatitis.

Одними із найчастіше застосовуваних гепатопротекторів є препарати рослинного походження, дія яких спрямована на нормалізацію метаболізму, підвищення стійкості до дії патогенних факторів, нормалі-

зацію функціональної активності та стимуляцію репаративно-регенераційних процесів у печінці [7].

Найбільш вивченим фітосередником, який використовується як гепатопротектор, є ар-

тишок, що має позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін (інулін). Завдяки вмісту каротиноїдів, аскорбінової кислоти, біофлавоноїдів препарати артишоку виявляють антиоксидантні властивос-



ті. Доведено також їх сечогінний ефект [12].

Сьогодні вважається беззаперечним такий фармакологічний вплив часнику — антимікробний, гіполіпідемічний, фібринолітичний і антиагрегантний [13].

Сумісне застосування екстракту артишоку та порошку часнику дозволить поглибити фармакодинамічні характеристики комплексного засобу та розширити можливості його застосування у пацієнтів кардіологічного, гастроентерологічного, нефрологічного профілю.

**Мета** даного дослідження — експериментальне вивчення гепатопротекторних властивостей препарату «Альцинару» за умов розвитку гострого гепатиту у щурів.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Гепатопротекторні властивості «Альцинару» досліджували на 50 білих нелінійних інтактних щурах масою 170–190 г обох статей на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту [1]. Для вивчення дозозалежності гепатопротекторного впливу дослідний препарат застосовували у трьох дозах: 25, 50 та 100 мг/кг, що відповідає 1/200, 1/100 та 1/50 показника ЛД<sub>50</sub>, визначеного на попередньому етапі досліджень. Усіх тварин розподіляли на дослідні групи по 10 особин у кожній: 1-ша група — інтактний контроль; 2-га група — контрольна патологія; 3-тя група — щури, що отримували «Альцинару» дозою 25 мг/кг; 4-та група — тварини, що отримували «Альцинару» дозою 50 мг/кг; 5-та група — гризуни, що отримували «Альцинару» дозою 100 мг/кг.

Тест-зразки вводили тваринам у відповідних дозах одноразово внутрішньошлунково

протягом 5 діб, починаючи за 3 дні до відтворення патології. Таким чином, оцінювали гепатопротекторні властивості «Альцинару» при лікувально-профілактичному режимі введення. Дослідний засіб вводили у вигляді суспензій, виготовлених на фізіологічному розчині з використанням емульгатора ТВІН-80, в об'ємі 1 мл на тварину. Щури контрольної групи при цьому отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину з емульгатором.

Гострий гепатит у щурів викликали на 4-ту добу експерименту за допомогою внутрішньошлункового введення 50 % масляного розчину тетрахлорметану дозою 10 мл/кг маси тіла тварин одноразово [1].

Під час дослідження проводили лабораторне спостереження за тваринами з метою визначення випадків летальності та ознак інтоксикації. На 6-ту добу дослідження (2-га доба після відтворення патології) тварин виводили з досліду шляхом декапітації під ефірним наркозом для отримання біоматеріалу для біохімічних і макроскопічних досліджень.

У ході експерименту за станом на 6-й день у щурів оцінювали показник активності маркерного ферменту ураження гепатоцитів — АлАТ [3; 4], а також вміст у гомогенаті міокарда ТБК-реактивних [11]. Після завершення експерименту також визначали величину масового коефіцієнта печінки (МКП) [8; 9].

Далі загальноприйнятим методом розраховували показники активності для всіх доз «Альцинару» за ступенем її впливу порівняно з групами інтактного контролю і контрольної патології на кожен із наступних параметрів, що всебічно характеризують перебіг гострого гепатиту: виживаність тварин, вміст АлАТ у крові, вміст

ТБК-реактивних у тканині печінки, МКП.

На підставі отриманих даних, як середнє арифметичне, визначали загальний показник гепатопротекторної активності для кожної дози «Альцинару». Показник ЕД<sub>50</sub> розраховували на підставі залежності гепатопротекторної активності препарату від застосованої дози методом пробіт-аналізу [6; 9].

Експерименти проводили відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов і адміністративних положень держав ЄС із питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [5; 10].

Загальну статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента й непараметричних методів аналізу (Mann–Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [11] і подавали у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз впливу «Альцинару» на показники загального фізичного стану щурів на тлі розвитку гострого гепатиту показав, що дана модель патології печінки носить чіткий характер, її розвиток супроводжується помітними структурно-функціональними порушеннями цього органу, вираженими змінами активності та поведінкових реакцій тварин і випадками летальності. Так, у групі контрольної патології, за результатами лабораторних спостережень, зафіксовано виражене зниження рухової активності щурів, зменшення споживання ними їжі та рідини, погіршення зов-



нішнього вигляду, стану волосяних покривів, слизових оболонок та інші ознаки інтоксикації. Маса тіла вірогідно знижувалася порівняно з інтактними тваринами. Спостерігалися випадки летальності. Так, у контрольній групі показник виживаності тварин становив 60 %. Показник МКП був вірогідно вищим за інтактний рівень (4,34 проти 3,50), що свідчить про розвиток запально-деструктивних процесів у печінці (табл. 1).

Під впливом «Альцинару» дозою 25 мг/кг відбувалася незначна нормалізація поведінкових реакцій щурів, їх маса тіла при цьому не мала вірогідних відмінностей ні порівняно з інтактними тваринами, ні порівняно з нелікованими. При цьому показник МКП невірогідно знижувався порівняно з групою контрольної патології (до 4,14), але не досягав інтактного рівня, що говорить про деяке загасання явищ запалення і деструкції у печінці.

Більш виражений позитивний вплив на перебіг гострого гепатиту спостерігався при використанні «Альцинару» дозою 50 мг/кг. Так, зовнішній вигляд, активність, характер поведінки, прийом їжі та рідини у тварин наближався до інтактного рівня. Маса тіла мала позитивну динаміку з вірогідними

відмінностями порівняно з групою контрольної патології на 6-й день експерименту. Показник МКП хоч і не знаходився на рівні інтактного контролю, але становив 3,93, що вірогідно менше, ніж у нелікованих тварин, а також тих, що отримували «Альцинару» дозою 25 мг/кг (див. табл. 1).

Аналогічна картина, але при ще більш виражених позитивних змінах, спостерігалася при застосуванні «Альцинару» дозою 100 мг/кг. За результатами візуальних спостережень тварини знаходилися в межах фізіологічної норми. Динаміка маси тіла відповідала інтактній групі й після закінчення спостережень була статистично кращою, ніж у нелікованих тварин. Показник МКП дорівнював 3,77, що вірогідно менше, ніж у групі контрольної патології та щурів, що отримували дозу 25 мг/кг, але не досягав інтактного рівня (див. табл. 1).

Суттєву увагу на даному етапі досліджень було приділено впливу «Альцинару» на вміст у сироватці крові щурів з гострим гепатитом маркера цитолізу гепатоцитів — АлАТ, що є найчутливішим і найспецифічнішим показником не тільки ураження печінки, а й ефективності гепатопротекторної терапії [11].

Під час даного дослідження відображенням порушення структури гепатоцитів і проникності клітинних мембран паренхіми печінки у тварин з гострим гепатитом був розвиток гіперферментемії. Після закінчення дослідження рівень АлАТ був вірогідно вищим у всіх групах тварин порівняно з інтактним контролем (табл. 2).

Функціональний стан гепатоцитів у тварин, які отримували «Альцинару», характеризувався вірогідно менш вираженим рівнем ферментемії порівняно з групою контрольної патології. За ступенем впливу на цей показник дослідний препарат мав відмінності залежно від використаної дози.

Найбільший ефект щодо збільшення стійкості клітинних мембран гепатоцитів за умов тетрахлорметанової інтоксикації був досягнутий при застосуванні «Альцинару» дозою 100 мг/кг. При цьому вміст АлАТ у сироватці крові був в 1,8 разу нижчим, ніж у групі контрольної патології (див. табл. 2). Введення тваринам доз 50 та 25 мг/кг сприяло зниженню АлАТ в 1,4 і 1,2 разу відповідно.

Слід зазначити, що зниження маркера цитолізу при використанні «Альцинару» дозою 25 мг/кг було вірогідно меншим, ніж при застосуванні доз

Таблиця 1

**Вплив «Альцинару» на показники загального фізичного стану щурів з гострим гепатитом, n=42**

Дослідна група	Виживаність, %	Маса тіла тварин, г		Маса печінки, г	МКП, %
		початок дослідження	закінчення дослідження		
Інтактний контроль, n=10	100	180,2±2,0	185,1±1,9	6,47±0,21	3,50±0,11
Контрольна патологія, n=6	60 <sup>1</sup>	181,0±1,8	179,6±1,2 <sup>1</sup>	7,79±0,31 <sup>1</sup>	4,34±0,17 <sup>1</sup>
«Альцинару» 25 мг/кг, n=7	70 <sup>1</sup>	178,6±2,4	183,0±3,5	7,57±0,15 <sup>1</sup>	4,14±0,03 <sup>1</sup>
«Альцинару» 50 мг/кг, n=9	90 <sup>2</sup>	181,7±1,8	185,8±1,6 <sup>2</sup>	7,31±0,09 <sup>1</sup>	3,93±0,04 <sup>1, 2, 3</sup>
«Альцинару» 100 мг/кг, n=10	100 <sup>2, 3</sup>	180,5±1,8	187,5±2,3 <sup>2</sup>	7,07±0,14 <sup>1, 3</sup>	3,77±0,04 <sup>1, 2, 3, 4</sup>

Примітка. У табл. 1, 2: <sup>1</sup> — відмінності вірогідні щодо інтактних тварин (p<0,05); <sup>2</sup> — відмінності вірогідні щодо групи контрольної патології (p<0,05); <sup>3</sup> — відмінності вірогідні щодо тварин, що отримували «Альцинару» дозою 25 мг/кг (p<0,05); <sup>4</sup> — відмінності вірогідні щодо тварин, що отримували «Альцинару» дозою 50 мг/кг (p<0,05); n — кількість тварин після закінчення дослідження.



## Вплив «Альцинари» на деякі біохімічні показники щурів з гострим гепатитом, n=42

Дослідна група	АлАТ крові, мккат/л	ТБК-реактанти печінки, мкмоль/г
Інтактний контроль, n=10	0,58±0,03	65,8±2,2
Контрольна патологія, n=6	1,65±0,08 <sup>1</sup>	137,8±6,1 <sup>1</sup>
«Альцинара» 25 мг/кг, n=7	1,42±0,03 <sup>1, 2</sup>	124,0±1,6 <sup>1</sup>
«Альцинара» 50 мг/кг, n=9	1,14±0,05 <sup>1, 2, 3</sup>	110,0±2,7 <sup>1, 2, 3</sup>
«Альцинара» 100 мг/кг, n=10	0,94±0,04 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	95,6±3,1 <sup>1, 2, 3, 4</sup>

50 і 100 мг/кг. Крім того, за ступенем впливу на АлАТ «Альцинара» дозою 100 мг/кг вірогідно перевершила активність дози 50 мг/кг. Усе вищевикладене вказує на явну дозозалежність даного ефекту.

Основною причиною цитолізу гепатоцитів при виникненні токсичного ушкодження печінки різного генезу є активація процесів вільнорадикального окиснення, що свідчить про тісний зв'язок маркерів цитолізу і перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у механізмах розвитку захворювань даної групи. У зв'язку з цим під час даного дослідження було виявлено статистично значуще збільшення рівня БК-реактантів у тканині печінки у 2,1 разу у щурів з гострим гепатитом порівняно з інтактними, що, безсумнівно, свідчить про порушення окисно-відновного балансу в печінці при її ураженні тетрахлоретаном і розвиток вільнорадикальних процесів (див. табл. 2).

Під впливом «Альцинари» дозою 25 мг/кг рівень ТБК-реактантів у тканині печінки щурів був невірогідно нижчим порівняно з тваринами групи контрольної патології, при цьому даний показник статистично перевищував рівень інтактної групи, а також тварин, що отримували дози 50 та 100 мг/кг.

При застосуванні дози 50 мг/кг у печінці відбувалося вірогідне зменшення процесів ПОЛ, при цьому вміст ТБК-реактантів знижувався в 1,2 разу порівняно з нелікованими тваринами і досягав 110,0 мкмоль/г. Але це було вірогідно більше порівняно зі значенням даного показника в групі тварин, які отримували дозу 100 мг/кг (див. табл. 2).

На тлі застосування «Альцинари» дозою 100 мг/кг вміст ТБК-реактантів у тканині пе-

чінки знижувався, і був у 1,4 разу меншим, ніж у групі контрольної патології, що мало вірогідний характер. Але, не дивлячись на це, рівень даного показника залишався підвищеним у 1,5 рази щодо інтактного до (див. табл. 2).

Таким чином, аналіз отриманих результатів свідчить про виражений антицитолітичний і антиоксидантний вплив «Альцинари» на розвиток гострого гепатиту, що має чіткий дозозалежний характер і може бути використаний при визначенні підсумкової гепатопротекторної активності препарату.

На наступному етапі дослідження було розраховано активність «Альцинари» за впливом на кожний із 4 параметрів, що відображають перебіг патологічних процесів під час розвитку гострого гепатиту: рівень виживаності тварин, вміст у крові АлАТ, вміст у тканині

печінки ТБК-реактантів, а також МКП для кожної дози окремо. Активність розраховували у вигляді відсотка зниження щодо показників контрольної патології та вихідного рівня — інтактного контролю. Результати подані в табл. 3.

Далі для кожної дози «Альцинари» розраховували загальну гепатопротекторну активність як середнє арифметичне показників активності впливу на окремі параметри. У результаті було отримано такий результат: для дози 25 мг/кг — 22,4 %, 50 мг/кг — 52,3 % і 100 мг/кг — 73,2 % (див. табл. 3). Саме ці значення і були використані для подальших розрахунків показника ЕД<sub>50</sub> «Альцинари» за гепатопротекторною дією.

Аналіз даних, наведених у табл. 4, свідчить, що кожна доза «Альцинари» за всіма видами активності: виживаністю тварин, антицитолітичною та

Таблиця 3

## Показники активності «Альцинари» за впливом на різні параметри оцінки гепатопротекторних властивостей

Показник активності, %	Доза «Альцинари», мг/кг		
	25, n=7	50, n=9	100, n=10
Виживаність	25,0	75,0 <sup>1</sup>	100,0 <sup>1</sup>
АлАТ крові	21,4±2,5	47,8±4,4 <sup>1</sup>	66,8±4,1 <sup>1, 2</sup>
ТБК-реактанти печінки	19,2±2,2	38,6±3,7 <sup>1</sup>	58,7±4,4 <sup>1, 2</sup>
МКП	23,8±3,0	47,8±4,2 <sup>1</sup>	67,4±4,9 <sup>1, 2</sup>
Загальний показник	22,4±1,0	52,3±2,0 <sup>1</sup>	73,2±1,5 <sup>1, 2</sup>

Примітка. <sup>1</sup> — відмінності вірогідні щодо тварин, що отримували «Альцинару» дозою 25 мг/кг (p<0,05); <sup>2</sup> — відмінності вірогідні щодо тварин, що отримували «Альцинару» дозою 50 мг/кг (p<0,05); n — кількість тварин після закінчення дослідження.



Таблиця 4

**Значення доз і рівня активності  
для визначення ЕД<sub>50</sub> «Альцинари» у щурів  
за гепатопротекторною дією методом пробіт-аналізу**

Показник	Доза, мг/кг			Сума
	25,0	50,0	100,0	
Активність, %	22,4	52,3	73,2	—
Місце доз, x	1	2	4	—
Пробіт, y	4,23	5,05	5,61	—
Ваговий коефіцієнт, B	3,9	4,9	4,3	13,1
xB	3,9	9,8	17,2	30,9
x <sup>2</sup> B	3,9	19,6	68,8	92,3
yB	16,50	24,75	24,12	65,37
xyB	16,50	49,49	96,49	162,48

Пробіт

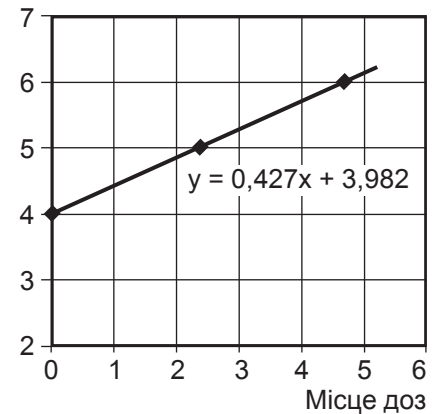


Рис. 1. Графік пробіт-аналізу залежності «активність — доза»

антиоксидантною дією, а також впливом на МКП — вірогідно переважає попередню, у тому числі, це стосується й загального показника гепатопротекторної активності. Отже, за ступенем вираженості дослідженої фармакодинаміки тестові зразки можна розподілити так: «Альцинара» 25 мг/кг > «Альцинара» 50 мг/кг > «Альцинара» 100 мг/кг. Дана картина свідчить про виражену дозозалежність гепатопротекторної дії «Альцинари» у вивченому інтервалі доз, що, у свою чергу, дозволяє провести визначення її середньої ефективної дози математичними методами.

На заключному етапі дослідження за допомогою даних, наведених у табл. 3, нами було розраховано середню ефективну дозу «Альцинари» за гепатопротекторною дією при внутрішньошкірному введенні на підставі залежності активності препарату від використаної дози методом пробіт-аналізу [6].

За допомогою даних таблиці відсотки активності в кожній групі були переведені у пробіти (y), і далі були визначені їх вагові коефіцієнти (B) та місця доз (x) з проведенням подальших необхідних розрахунків (див. табл. 4).

Для подальших розрахунків, у результаті яких було визначено показники ЕД<sub>16</sub>, ЕД<sub>50</sub> та ЕД<sub>84</sub>, використовували рівняння, що відображають залежність між дозами та пробітами:

$$y = A_0 + A_1x.$$

Коефіцієнти  $A_0$  і  $A_1$  розраховували за формулами:

$$A_0 = \frac{(\sum B) - (\sum xB)A_1}{\sum B},$$

$$\frac{\sum xB}{\sum B} \cdot [\sum yB - (\sum xB)A_1] + (\sum x^2B)A_1 = \sum xyB.$$

У результаті розв'язання даних рівнянь було отримано значення  $A_0$  і  $A_1$ , що дозволило побудувати графік пробіт-аналізу залежності «активність — доза», наведений на рис. 1.

Далі були визначені значення місць доз (x) для ЕД<sub>16</sub>, ЕД<sub>50</sub> та ЕД<sub>84</sub> з урахуванням того, що значення пробітів (y) дорівнюють для ЕД<sub>16</sub> — 4, ЕД<sub>50</sub> — 5 та ЕД<sub>84</sub> — 6 [6].

Стандартну похибку s значення ЕД<sub>50</sub> визначали за формулою:

$$s = \frac{ED_{84} - ED_{16}}{2\sqrt{n}},$$

де n — кількість спостережень;

ЕД<sub>84</sub> — доза «Альцинари», при якій спостерігається активність 84 %;

ЕД<sub>16</sub> — доза «Альцинари», при якій спостерігається активність 16 %.

Підсумкові результати розрахунків наведено в табл. 5.

Результати дослідження та проведених розрахунків дозволяють дійти висновку, що ЕД<sub>50</sub> «Альцинари» за гепатопротекторною активністю дорівнює (59,6±8,3) мг/кг за сумою діючих речовин.

За подальшими розрахунками було визначено середню терапевтичну дозу (СТД) «Аль-

Таблиця 5

**Результати розрахунків  
для визначення ЕД<sub>50</sub>  
«Альцинари»  
за гепатопротекторною  
активністю методом  
пробіт-аналізу**

Показник	Значення
$A_1$	0,43
$A_0$	3,98
Рівняння залежності «пробіт — доза»	$y = 0,43x + 3,98$
Місце дози	
ЕД <sub>50</sub>	2,38
ЕД <sub>16</sub>	0,04
ЕД <sub>84</sub>	4,72
ЕД <sub>50</sub>	59,57
s	8,27

цинари» для клінічної практики (з метою її застосування як гепатопротекторного засобу), виходячи з показника  $ED_{50}$ , отриманого вище. У результаті проведених розрахунків, за константами біологічної активності [1] було отримано СТД «Альцинари» для пацієнта з середньою масою тіла 70 кг:

$$(59,6 \text{ мг/кг} \cdot 0,45 / 1,89) \times \\ \times 70 \text{ кг} = 14,2 \text{ мг/кг} \cdot 70 \text{ кг} = \\ = 994 \text{ мг на добу} \\ (\approx 1000 \text{ мг на добу за сумою} \\ \text{діючих речовин}).$$

Отриманий результат (1000 мг на добу) відповідає 4–5 капсулам препарату із вмістом діючих речовин 228 мг або 2–3 капсулам із вмістом 456 мг, що за дозою екстракту артишоку узгоджується із загальноприйнятими підходами до його дозування у клінічній практиці, наприклад, у вигляді відомого гепатопротекторного препарату «Хофітол» [2].

Таким чином, за результатами проведеного дослідження «Альцинару» можна рекомендувати до застосування при лікуванні та для профілактики у хворих із патологією печінки як гепатопротекторний засіб дозою 14,2 мг/кг або 1000 мг на добу за сумою діючих речовин при середній масі тіла пацієнта 70 кг, що відповідає 4–5 капсулам препарату із вмістом діючих речовин 228 мг або 2–3 капсулам із вмістом 456 мг. При поглибленому експериментальному вивченні гепатопротекторної дії «Альцинари» рекомендується її застосування у щурів дозою, що відповідає  $ED_{50}$ , тобто 59,6 ( $\approx 60$ ) мг/кг, яка і буде використовуватись у подальших дослідженнях на етапі вивчення її впливу на перебіг експериментального хронічного гепатиту.

## Висновки

1. Результати досліджень свідчать, що за умов гострого ураження печінки у щурів тетрахлорметаном «Альцинари» чинить гепатопротекторний вплив різного ступеня вираженості у всіх вивчених дозах — 25, 50 та 100 мг/кг, який проявляється зниженням інтенсивності цитолітичних, вільнорадикальних і запально-деструктивних процесів у тканині печінки. Рівень гепатопротекторної активності «Альцинари» має чіткий дозозалежний характер.

2. Під час досліджень установлено  $ED_{50}$  «Альцинари» за гепатопротекторною активністю, яка дорівнює (59,6 $\pm$ 8,3) мг/кг за сумою діючих речовин і може бути рекомендована для подальших поглиблених вивчень впливу даного засобу на перебіг хронічного експериментального гепатиту.

3. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування «Альцинари» у клінічній практиці як гепатопротекторний засіб дозою 14,2 мг/кг або 1000 мг на добу за сумою діючих речовин при середній масі тіла пацієнта 70 кг, що відповідає 4–5 капсулам препарату із вмістом діючих речовин 228 мг або 2–3 капсулам із вмістом 456 мг протягом доби.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / Под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.

2. Інструкція для медичного застосування препарату «Хофітол» [Електронний ресурс]. – Наказ МОЗ України № 125 від 13.02.2014. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=34226>.

3. Клиническая лабораторная диагностика : нац. руководство : в 2 т. / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – Т. 1. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.

4. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 752 с.

5. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. / О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко [та ін.]. – К. : Моріон, 2009. – С. 37–68.

6. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 3/4. – С. 2090–2120.

7. Рациональная фармакотерапия в гепатологии : рук. для практикующих врачей / под ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буеверова. – М. : Литтерра, 2009. – 296 с.

8. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – Москва, 2010. – 344 с.

9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.

10. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили / под ред. В. А. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 44–46.

11. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

12. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. – К. : Тов. Рада, 2006. – 628 с.

13. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. – World Health Organization, 2007. – 118 p.

## REFERENCES

1. Stefanov A.V. *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv* [Pre-clinical studies of drugs]. Kiev, Avitsenna, 2002. 528 p.

2. *Instruktsiya dlya medychnogo zastosuvannya preparatu "Hofitol"* [Electronic resource]. Nakaz MOZ Ukrainy № 125 vid 13.02.2014 [MOH Ukraine number 125 of 02.13.2014]. Access mode <http://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=34226>.



3. Dolgov V.V., Menshikov V.V. (eds) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsionalnoe rukovodstvo* [Clinical laboratory diagnostics: national guide]. Moscow, GeoTAR-Media, 2012. 928 p.
4. Kamyshnikov V.S. (ed.) *Metody klinicheskikh issledovaniy* [Clinical examination methods]. Moscow, MEDpress-inform, 2011. 752 p.
5. Stefanov O., Bukhtiyarova T., Kovalenko V. et al. *Nastanova ST-N MOZY 42-6.0:2008. Likarski zasobi. Nalezhna laboratorna praktika (vidannya ofitsiyne)* [Guidance ST-H Ministry of Health 42-6.0: 2008. Medicines. Proper laboratory practice (official publication)]. Kyiv, Morion, 2009. P. 37-68.
6. Prozorovskii V.B. Statistical analysis of the results of pharmacological studies. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 7 (3-4): 2090-2120.
7. Ivaskin V.T., Buyeverov A.O. (eds.) *Ratsionalnaya farmakoterapia v gepatologii: Rukovodstvo dla praktikuyushchikh vrachey* [Rational pharmacotherapy in hepatology: A guide for practitioners]. Moscow, Literra, 2009. 296 p.
8. Karkishchenko N.N., Grachov S.V. (eds.) *Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh tekhnologiakh* [Manual for laboratory animals and alternative models in biomedical technology]. Moscow, 2010. 344 p.
9. Mironov A.N. (ed.) *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast 1* [Guidelines for preclinical studies of drugs. Part I]. Moscow, Grif i K, 2012. 944 p.
10. Stalnaya I.D., Garisvili T.G. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegi-da s pomoshchyu tiobarbiturovoi kisloty. Sovremennyye metody v biokhimii* [Method of determining malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry]. Moscow, Meditsina, 1977. P. 44-46.
11. Trukhachova N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniakh s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical Statistics in biomedical research using Statistica package]. Moscow, GEOTAR-Media, 2012. 379 p.
12. Chekman I.S. *Klinichna farmakoterapia* [Clinical pharmacotherapy]. Kyiv, Tov. Rada, 2006. 628 p.
13. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization, 2007. 118 p.

Надійшла 20.09.2016  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Годован

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевський

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРОЯВІВ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевский

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Результаты исследования показали, что при стрептозотоцин-индуцированном диабете отмечаются существенные нарушения в состоянии тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных системах ткани сетчатой оболочки глаза. Применение авастина улучшает нарушенные в связи с развитием диабета показатели в пределах 18,4–53,3 % ( $p < 0,05$ ), в то время как альфа-липовая кислота вызывает их положительную коррекцию в пределах до 54,8 % ( $p < 0,05$ ). Комбинированное применение авастина и липоевой кислоты сопровождается потенцированным терапевтическим действием в отношении исследуемых показателей, что может объяснить высокую эффективность данной комбинации фармакологических препаратов при клиническом применении.

**Ключевые слова:** стрептозотоцин, диабетическая ретинопатия, авастин, липоевая кислота, перекисное окисление.

UDC 616.62-008.61-07-08

N. V. Kresyun, L. S. Godlevsky

### CONTEMPORARY APPROACHES TO THE DIABETES RETINOPATHY TREATMENT

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Introduction.** Diabetic retinopathy pathogenesis includes mechanisms of the deterioration of retinal neurons activity, which is expressed in generation of oxidative radicals and local antioxidant potential exhaustion. Also newly created vessels, induced by vessels endothelial growth factor (VEGF) represents the substantially important mechanism of retinopathy genesis.

**The aim of investigation.** To investigate the state of defensive antioxidant thiol-disulfide and ascorbic acid systems in retinal tissue both in experimental diabetes and under condition of treatment, which included lipoic acid as antioxidant and axitinib as anti-VEGF treatment.

