

Механізм дії ліків



Завідуюча Центральною науково-дослідною лабораторією, доктор фармацевтичних наук, професор Лариса Василівна Яковлєва.

УДК 615.322:582.632.1/615.4:543.42/

АЛЬТАН – НОВИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Л.В.Яковлєва, О.С.Євдокимова

Українська фармацевтична академія
Центральна науково-дослідна лабораторія

Альтан – таблетована лікарська форма, яка містить еллаганіни, одержані з шишок вільхи клейкої та вільхи сірої. Препарат виявляє противиразкову дію на різних моделях ураження шлунково-кишкового тракту і значно переважає вітчизняні стандартні препарати алантон та салазопіридазин. Терапевтичний ефект альтану забезпечується його мембраностабілізуючими, протизапальними та антиоксидантними властивостями. Альтан рекомендується для клінічних випробувань, як засіб для комплексного лікування виразки шлунку та виразкових колітів різноманітної локалізації.

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) поряд з захворюваннями серцево-судинної системи є найбільш широко розповсюдженими серед населення. В цьому ряду патологій виразкові ураження різних відділів ШКТ найбільш тяжкі і важко піддаються фармакологічній корекції. Складність ситуації створює передумови для проведення досліджень у цьому напрямку.

На сьогоднішній день як за кордоном, так і в Україні основні напрямки наукових досліджень включають:

- вивчення механізмів патогенезу виразкових захворювань ШКТ (клінічні дослідження);
- удосконалення способів лікування вказаних захворювань з допомогою існуючих препаратів (дослідження з клінічної фармакології);
- використання в комплексній терапії даних патологій лікарських рослин, їх зборів та одержання з них діючих субстанцій.

Більшість експериментальних робіт присвячена виразковій хворобі шлунку, а саме: моделюванню цього захворювання та пошуку нових лікарських засобів для їх лікування. В цьому напрямку пальма першості належить пошуку блокаторів H_2 - гістамінових рецепторів типу циметидіну. Майже немає робіт по експериментальному моделюванню колітів та пошуку препаратів для їх лікування.

Дана робота надолужує це упущення в наукових дослідженнях і присвячена фармакологічному вивченню рослинної субстанції та її

таблетованої лікарської форми, яка проявляє противиразкову дію при ураженнях ШКТ різної локалізації.

Діюча субстанція альтан є сумою похідних поліфенолів, що відносяться до елаготанінів. Одержана вона із шишок вільхи клейкої та сірої на кафедрі ботаніки УкрФА під керівництвом професора А.Г.Сербіна. Таблетована лікарська форма альтану «Альтан», яка вміщує по 10 мг субстанції в таблетці, була розроблена на кафедрі заводської технології ліків УкрФА під керівництвом професора В.І.Чуєшова. Фармакологічні випробування, проведені в ЦНДЛ УкрФА, переслідували на основі знань хімічної структури субстанції та даних літератури щодо біологічної дії дубильних речовин мету, встановити можливі фармакологічні властивості субстанції. Одержані дані з фармакодинаміки (протизапальна, репаративна та антиоксидантна дії), а також комплекс теоретичних уявлень про елаготаніни дозволили передбачити їхню противиразкову дію.

Задачі даних досліджень включали:

- вибір, відтворення та модифікування експериментальних моделей виразкових уражень різних відділів ШКТ;
- вивчення противиразкової активності субстанції та таблеток, вибір ефективної дози в експерименті.

Матеріали та методи. При вивченні специфічної активності препарату було використано три експериментальні моделі виразкових пошкоджень ШКТ, а саме: експериментальна виразка шлунку, викликана преднізолоном та етанолом, та дві моделі колітів: сигмоїдит та проктит.

Виразку шлунку викликали за методом І.А.Зупанця [1]. На протязі 12 годин білих пацюків масою 180÷220 г витримували на голоді з вільним доступом до води. Потім пацюкам перорально вводили суміш преднізолону 20 мг/кг в етиловому спирті 80% з розрахунку 0,8 мл на 100 г маси. Вказана концентрація спирту викликала денатурацію білка слизової оболонки шлунку аж до некрозу. Суміш преднізолону зі спиртом являється патогенетично обґрунтованою, тому що, блокуючи біосинтез простагландинів, котрі являються ультропротекторами, кортикостероїди підсилюють вплив агресивних факторів на слизову оболонку шлунку. На цьому фоні виразно проявляються ультрогенні властивості алкоголю. Відтворення моделі становило 100%. Інтенсивність виразкового процесу оцінювали по трьох показниках: площі виразок в балах (S_a), відсотку тварин з виразками у групі (\mathcal{J}) та розрахуванню виразкового індексу (BI) по формулі:

$$BI = \frac{S_a \cdot \mathcal{J}}{100}$$

Градацію в балах виразкової поверхні проводили таким чином:

$S = 1+2\text{мм}^2$ — 1 бал, $3+5\text{мм}^2$ — 5 балів, $6+10\text{мм}^2$ — 10 балів, більше 10мм^2 — 15 балів. У випадку смерті тварин від перфорації шлунку, площа виразок приймалась рівною 15 балів. Субстанцію та таблетки вводили перорально за 1 годину до відтворення моделі відповідно в дозах 50, 25, 10 та 1 мг/кг. Всього поставлено вісім серій дослідів на 58 пацюках. У ролі стандартного препарату використовували алантон.

Експериментальний коліт з виразковим ураженням сигмовидної кишки викликали оцтовою кислотою по методу, описаному L.R.Fitzpatrick та співавторами (1990) [2]. По основних гістоморфологічних та деяких біохімічних критеріях він відповідає захворюванню у людини. Безсумнівними позитивними якостями моделі являються простота та відтворюваність. Це і зумовило її вибір. Експериментальних тварин витримували на голоді з вільним доступом до води на протязі 48 годин. Далі пацюків наркотизували внутрішньочеревним введенням барбамілу у дозі 100 мг/кг і проводили лапаратомію. На місце з'єднання сліпої та товстої кишок накладали зажим. В порожнину товстої кишки вводили 0,5 мл 10% розчину оцтової кислоти і через 10 секунд — 3 см³ повітря. Розріз зашивали. По закінченню експерименту тварин декапітували. Стан слизової оболонки вивчали на сегменті товстої кишки довжиною 6 см. Ступінь ураження оцінювали в балах по шкалі, запропонованій авторами моделі:

- 0 — видимих ушкоджень немає;
- 1 — місцеве локалізоване запалення;
- 2 — значне запалення без виразок;
- 3 — запалення з однією виразкою, не довшою 1 см;
- 4 — запалення з двома та більше виразками, меншими за 1 см;
- 5 — запалення з двома та більше виразками розміром від 1 до 2 см по довжині кишки;
- 6÷10 — додається по 1 балу на кожний сантиметр виразкових ушкоджень після початкових 6 см.

Загальний стан тварин оцінювали по динаміці маси тіла. Кількісно цей показник виражали у відсотках зниження маси тіла на протязі досліду. Структуру товстої кишки вивчали з допомогою мікроскопічного аналізу. Поряд з цим вивчали показники інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) таких, як малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) та відновлений глутатіон (ВГ). Для цього відповідно використовували методи І.Д.Стальної та Т.Г.Гарішвілі [3], І.Д.Стальної [3] та метод, описаний

Ю.А.Володимировим і А.І.Арчаковим [4]. Вивчалися також деякі гематологічні показники: рівень гемоглобіну, лейкоцитів, еритроцитів та формула крові [5]. Статистична обробка результатів проведена за критеріями Ст'юдента та Уайта [6]. Експерименти проводили в декілька серій на протязі 7 та 9 діб.

Вивчення патоморфологічних змін слизової оболонки сигмовидної кишки пацюків в серіях дослідів, що продовжувались 9 діб, було проведене світлооптичним методом. Матеріал готували загальноновідомим способом. Інтенсивність патоморфологічних змін оцінювали напівкількісним методом по трьох показниках: некрозу, запаленню та набряку, які виражали в балах:

- 0 б — відсутність ознаки;
- 1 б — слабо виражена ознака;
- 2 б — помірно виражена ознака;
- 3 б — виражена ознака;
- 4 б — різко виражена ознака.

В ролі стандартного препарату використовували салазопіридазин в дозі 120 мг/кг. Вивчали лікувальну дію субстанції та таблеток, тому препарати вводили, починаючи з другої доби дослідів, перорально відповідно у дозах: субстанцію 25, 10 та 1 мг/кг та таблетки - 10 та 1 мг/кг. На цьому етапі було поставлено 10 серій дослідів на 84 пацюках.

Третю модель фенолового проктиту [7] викликали ректальним введенням фенолу по 0,2 мл на 100 г маси 4 рази на протязі 5 діб за слідуною схемою: перше і друге, а також третє та четверте введення проводили з інтервалом 24 години, а між другим та третім введенням інтервал становив 48 годин. Це дозволило викликати відтворювані виразки оболонки прямої кишки та якомога сильніше зменшити загальнотоксичну дію фенолу. Модель представлена в нашій модифікації.

Тяжкість ураження характеризували такими критеріями: площею некрозу (мм²), запаленням слизової оболонки (в балах), довжиною ураженої ділянки кишки відносно всієї довжини прямої кишки в %, відсотком тварин з виразками у групі. Стан слизової оболонки товстої кишки в балах оцінювали за трьома параметрами: набряком, гіперемією, крововиливами. Бали присвоювали в залежності від вираженості ознаки: 0 - відсутня, 1 - помірна, 3 - сильна.

Зазначені ураження прямої кишки супроводжувались зниженням рівню гемоглобіну, підвищенням ШОЕ та лейкоцитозом. Препарат вводили на протязі трьох діб після останнього введення фенолу в дозі 1 мг/кг. Таблетки вводили перорально, а субстанцію ректально у вигляді клізми з розрахунку 0,5 мл на 100г маси. На моделі

Умови дослідів	Стан слизової оболонки шлунку			
	мм ²	Оцінка в балах	% тварин з виразками	ВІ
1	2	3	4	5
Вихідні дані n=7	0	0	0	0
Контроль n=8	43,6	20,0 (18,2÷21,8)	100	20
Альтан 50мг/кг n=6	28,1	10,0* (8,4÷11,6)	83,3	8,33
Альтан 25мг/кг n=5	6,4	2,3* (1,5÷3,1)	60,0	1,56
Альтан 10мг/кг n=8	5,1	1,8* (1,0÷2,6)	62,5	1,13
Альтан 1мг/кг n=8	2,4	0,86* (0,52÷1,2)	57,1	0,49
Контроль n=8	30,5 (10÷74)	11,25 (0÷15)	75,0	8,43
Альхітан 1мг/кг n=7	0,9* (0÷2,5)	0,86* (0÷5)	57,1	0,49
Алanton 24мг/кг n=8	1,87 (0÷9)	1,63 (0÷5)	50,0	0,81

фенолового проктиту поставлено 3 серії дослідів на 23 пацюках.

Всього на трьох моделях для дослідження використано 165 пацюків та 11 методів.

Результати та їх обговорення.

Введення спирту з преднізолоном призводить до розвитку виражених деструктивних змін слизової оболонки шлунку. Через 24 години спостерігається масивний набряк та сильна гіперемія. Складчатість відсутня. По всій поверхні слизової оболонки утворюється багато виразок, покритих згустками гематину. Тяжкість патології підтверджується і змінами в лейкоцитарній формулі, а саме: підвищується кількість нейтрофілів, що свідчить про гостре запалення.

Як доводять результати дослідів, представлені в таблиці 1, субстанція та таблетки проявляють виражену противиразкову дію. Відмічено, що із зменшенням дози препарату його активність зростає. Так, у дозі 10 мг/кг він у 7 разів активніший, ніж у дозі 50 мг/кг, а в дозі 1 мг/кг — в 2 рази активніший, ніж в дозі 10 мг/кг. Усі вивчені препарати зменшують кількість тварин з виразками, площу виразок та значення виразкового індексу. При лікуванні альтаном в таблетках у дозі 1 мг/кг ці позитивні зміни носять достовірний ха-

Таблиця 1

Стан слизової оболонки шлунку паціюків лікованих субстанцією та таблетками альтану

Гематологічні показники								
Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10 ¹² /л	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Лейкоцитарна формула, %				
				Нейтрофіли		Еозинофіли	Моноцити	Лімфоцити
				п/яд	с/яд			
6	7	8	9	10	11	12	13	14
157,8 (139,0÷181,0)	4,49 (4,04÷5,51)	2,7 (1,5÷7,0)	13,9 (8,3÷20,4)	1,4 (0÷3)	15,7 (13÷23)	1,3 (0÷4)	2,1 (0÷5)	79,4 (78÷87)
159,4 (142,0÷170,1)	4,30 (3,90÷5,43)	2,9 (2,5÷4,0)	8,1 (6,2÷9,0)	2,2 (1÷3)	40,1** (30÷50)	1,2 (0÷7)	2,0 (0÷4)	53,2** (30÷60)
160,7 (150,3÷180,2)	4,80 (4,10÷5,84)	3,8 (3,0÷7,0)	9,0 (7,1÷11,0)	3,1 (1÷6)	42,1** (38÷61)	3,1 (1÷4)	1,5 (1÷4)	51,3** (25÷68)
158,7 (140,0÷168,3)	5,21 (4,40÷5,79)	3,1 (1,5÷9,0)	7,3 (5,1÷9,2)	3,3 (1÷5)	47,1** (32÷69)	2,7 (1÷7)	1,8 (0÷4)	45,2** (31÷54)
163,1 (152,9÷169,2)	4,52 (4,12÷5,00)	4,1 (2,0÷8,0)	6,5 (4,8÷8,9)	2,9 (1÷6)	44,2** (31÷58)	2,5 (1÷6)	1,4 (1÷5)	48,9** (33÷58)
157,5 (148,4÷168,1)	5,11 (4,49÷5,92)	5,0 (1,0÷9,0)	7,1 (4,7÷10,1)	3,0 (1÷7)	45,9** (40÷60)	1,9 (0÷7)	1,8 (1÷6)	47,3** (38÷59)
161,1 (139,7÷181,4)	5,38 (4,76÷6,08)	4,0 (2÷6)	6,9 (6,1÷11,7)	3,3 (1÷7)	43,4** (33÷52)	3,0 (1÷8)	1,5 (1÷3)	48,9** (32÷65)
155,3 (141,2÷165,7)	4,9 (4,08÷5,74)	5,8 (1÷13)	6,0 (4,4÷9,9)	4,1 (2÷7)	51,4** (34÷73)	2,1 (0÷5)	2,9 (1÷4)	39,4** (20÷54)
163,7 (146,8÷190,1)	4,09 (2,64÷5,24)	3,5 (1÷10)	7,2 (4,4÷11,4)	4,0 (1÷7)	48,6** (43÷58)	2,3 (0÷7)	1,3 (0÷5)	38,1** (26÷55)

Статистична обробка показників проведена по критерію Уайта, в дужках показано розмах показників у варіаційному ряду.

* Різниця достовірна по відношенню до контролю ($p < 0,05$)** Різниця достовірна по відношенню до вихідних даних ($p < 0,05$)

актер. Порівняння ефективності альтану та стандартного препарату алантону показало, що площа виразок та вираженість запалення слизової оболонки шлунку у групі тварин, яка одержувала альтан, у 2 рази нижчі, ніж при лікуванні алантоном. Це вказує на вищу ефективність альтану.

Використана доза алантону розрахована з врахуванням терапевтичної дози в клініці. Результат порівняння експериментальних ефективних доз вивчених препаратів також на користь альтану.

Другий етап досліджень включав моделювання експериментального коліту (сигмоїдиту) з допомогою оцтової кислоти. Вивчення патології дозволило встановити, що максимум уражень спостерігався на 2÷3 добу. На 7 добу мало місце незначне зменшення патології, а з 9 до 14 доби відбувалось повне спонтанне загоювання виразок. Виразковий процес у кишках супроводжувався падінням маси тіла та підвищенням процесів ПОЛ, про що свідчить накопичення кінцевих продуктів МДА та ДК, а також вичерпання запасів ВГ.

З використанням субстанції було поставлено 4 серії дослідів на протязі 7 діб. Альтан вводили в дозах 25, 10 та 1 мг/кг. Результати показали, що із

зменшенням дози активність елаготанінів збільшувалась.

Лікувальна здатність таблеток вивчалася на протязі 7 та 9 діб у дозах 10 та 1 мг/кг, що дозволило виявити активність препарату при різній інтенсивності патології. Результати представлені в таблиці 2.

У групі тварин, що одержували альтан у дозі 10 мг/кг, має місце покращення загального стану тварин (достовірно зменшується падіння маси тіла), зменшується площа виразок, але зберігається набряк та гіперемія досліджуваної ділянки слизової. Спостерігається також тенденція до зниження продуктів ПОЛ, але при цьому зменшується і рівень ВГ. Остання обставина вказує на деяку пошкоджуючу дію дози альтану 10 мг/кг, хоч другі показники свідчать про покращення стану тварин в порівнянні з контрольними.

Із зменшенням лікувальної дози альтану до 1 мг/кг спостерігається більш виражене покращення показників, що характеризують дану патологію. А саме, має місце зниження загальнодистрофічних процесів, до 7 дня досліду площа виразок була в 15 разів меншою, ніж при лікуванні альтаном в дозі 10 мг/кг. Набряк та

Таблиця 2

Стан слизової оболонки товстої кишки та показники ПОЛ у крові та печінці пацюків, яких лікували таблетками альтану та салазопіридазином

Умови досліджу	Число тварин у групі	Зниження маси тіла, %	Площа виразок, мм ²	Ураження слизової оболонки у балах	Признаки, що характеризують ПОЛ				
					МДА		ДК у печінці мкмоль/г	ВГ	
					печінка мкмоль/г	кров мкмоль/г		печінка од.опт.щільн.	кров од.опт.щільн.
Вихідні дані	6	0	0	0	35,44±5,20	0,75±0,09	2,03±0,73	0,100±0,010	0,045±0,005
Контроль 7 діб	8	22,2±7,7	253,0 (115,0+450,0)	6,8 (5,1+8,5)	97,07±49,70	0,96±0,17	3,80±1,8	0,86±0,03	0,050±0,024
Альтан 10 мг/кг 7 діб	5	11,5±3,9*	199,0 (0+378,0)	6,4 (4,0+8,8)	97,69±35,36	0,73±0,09*	2,18±0,76	0,069±0,015*	0,036±0,009
Альтан 1 мг/кг 7 діб	12	9,3±5,2*	16,5 (0+42,0) ***	2,3 (1,4+3,2) ***	76,33±39,6	0,62±0,20	3,18±1,34	0,108±0,037	0,046±0,016*
Контроль 9 діб	8	8,0±3,8	296,2 (87,0+396,0)	7,7 (3,0+10,0)	71,79±24,59	0,70±0,22	3,56±0,92	0,088±0,008	0,031±0,005
Альтан 1 мг/кг 9 діб	9	14,8±6,7	37,9 (0+54,0) *	2,9 (0+6,0)	52,82±11,73	0,84±0,29	1,54±0,26*	0,074±0,009	0,014±0,005***
Салазопіридазин 120 мг/кг 9 діб	6	11,8±3,1	45,0 (0+141,0) *	4,6 (1+10) *	94,55±30,13	0,56±0,17	1,76±0,61	0,035±0,012*	0,035±0,012

Статистична обробка площі виразок та ураження слизової оболонки проведена по критерію Уайта, у дужках показано розмах показників у варіаційному ряду. Статистична обробка інших показників проведена за допомогою критерію Ст'юдента.

* різниця достовірна по відношенню до контролю ($p < 0,05$)

** різниця достовірна по відношенню до тварин, що одержували альтан у дозі 10 мг/кг ($p < 0,05$)

*** різниця достовірна по відношенню до вихідних даних ($p < 0,05$)

гіперемія також були достовірно меншими, ніж у вказаних групах (див. рисунок 1).

Аналіз біохімічних показників свідчить про більш адекватну антиоксидантну дію альтану в дозі 1 мг/кг. Поряд з тенденцією до зниження рівня МДА мало місце підвищення вмісту ВГ до рівня інтактних пацюків.

Встановлені нами відмінності в ефективності вивчених доз препарату можна обґрунтувати відомою здатністю малих доз поліфенольних речовин ущільнювати клітинні мембрани та справляти пряму антиоксидантну дію [8]. Зазначений механізм трансформується на даній моделі в протизапальний та ранозагоюючий ефекти. Із збільшенням дози спостерігається зростання пошкоджуючої дії дубильних речовин, пов'язане з їх здатністю коагулювати білок, що і проглядається в біохімічних показниках серії дослідів з альтаном у дозі 10 мг/кг.

Переслідуючи ціль вивчення впливу таблеток альтану на інтенсивність репаративних процесів в період їх активації в контрольній групі тварин, строк лікування препаратом було продовжено до 9 діб. В цій серії дослідів активність альтану вивчена в порівнянні з стандартним препаратом салазопіридазином в дозі 120 мг/кг. Останній практично єдиний вітчизняний препарат для специфічної терапії виразкового коліту і може

розглядатись, як аналог альтану по фармакологічній дії.

Проведені досліді підтвердили лікувальну дію альтану в дозі 1 мг/кг (рисунок 2). Препарат знижує набряк і запалення більш, ніж в 2,5 рази, а площу виразок зменшує в 7 разів в порівнянні з контролем (табл. 2).

По противиразковій активності вивчені дози альтану та стандартного препарату однакові, але запропонована доза альтану в 120 разів менша, що дозволяє говорити про перевагу фармакологічної активності альтану над салазопіридазином в 120 разів.

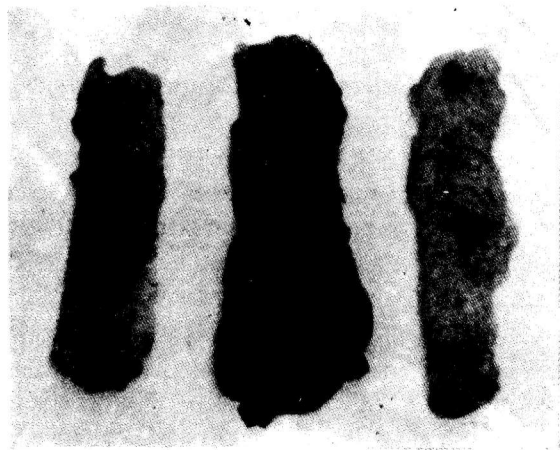
Аналіз стану ПОЛ та антиоксидантної системи свідчить про те, що процеси ПОЛ в більш пізні строки патології затухають. Знижується рівень МДА та ДК в порівнянні з цими ж показниками на 7 день досліді. В печінці тварин, яких лікували альтаном, спостерігались деякі тенденції до нормалізації рівня проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ (ДК та МДА). Це говорить про позитивний вплив альтану на рівень ліпоперекису в печінці та про участь антиоксидантного ефекту препарату в реалізації його лікувальної дії.

На відміну від альтану біохімічні показники ПОЛ у групі тварин, які одержували салазопіридазин, вказують на поглиблення в печінці

рівня МДА та достовірне зниження вмісту ВГ в порівнянні з нелікованою патологією (табл.2).

В гематологічних показниках мали місце недовісні порушення в контролі, особливо це стосувалося рівня гемоглобіну та кількості еритро-

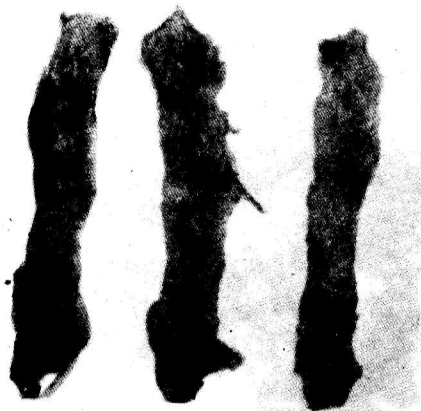
цитів, що знижались, а підвищувалась кількість лейкоцитів та число паличкоядених нейтрофілів, що свідчило про наявність запалення. В той же час, всі середні значення гематологічних показників в групах тварин, яких лікували аль-



a



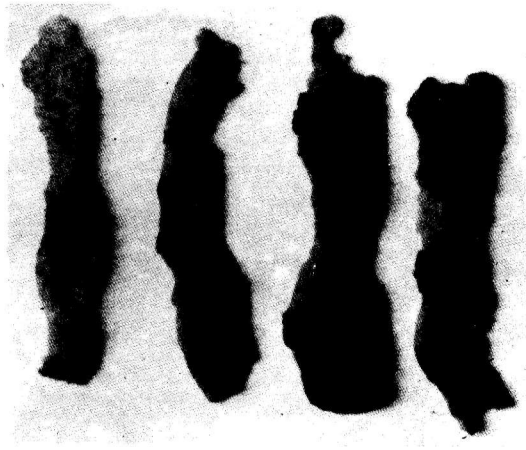
б



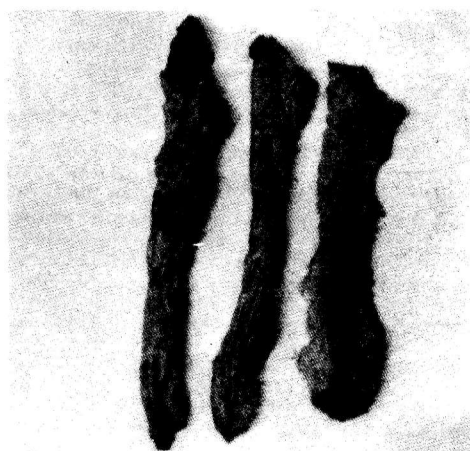
в

Рис. 1. Стан слизової оболонки товстої кишки пацюків на 7 добу дослідю:

а - контроль, б - альхітан 10 мг/кг, в - альхітан 1 мг/кг



а



б



в

Рис. 2. Стан слизової оболонки товстої кишки пацюків на 9 добу дослідю:

а - контроль, б - альхітан 1 мг/кг.
в - салазопіридазин 120 мг/кг.

Таблиця 3
Стан сигмовидної кишки пацюків при лікуванні
таблетками альтану та салазопіридазину
на протязі 9 діб

Умови досліджу	Кіль- кість тварин	Ознаки ураження слизової оболонки у балах			
		некроз	запален- ня	набряк	сума балів
Контроль	5	3,2	3,6	1,2	8
Альтан 1мг/кг	5	2,3	2,5	1,0	5,8
Сала- зопіридазин 120 мг/кг	5	2,4	2,8	2,5	7,7

таном та салазопіридазином, наближалися до значення інтактних тварин, що підтверджує лікувальну дію вивчаємих препаратів.

Перевагу фармакологічної активності альтану над салазопіридазином доводять також результати вивчення патоморфологічних змін в слизовій оболонці сигмовидної кишки, які представлені в таблиці 3 (Цей фрагмент виконано ст.н.с. Ю.Б.Лар'янівською).

Кількісні характеристики, наведені в таблиці 3, свідчать про виражену ефективність альтану і значно слабкішу - салазопіридазину.

Таким чином, одержані результати дозволили встановити виражений фармакологічний ефект альтану, особливо в дозі 1 мг/кг, на моделі виразкового коліту (сигмоїдиту) у пацюків. Ці дані в обидва вивчені строки підтверджують ефек-

тивність субстанції і свідчать про те, що технологія виготовлення таблеток не знижує фармакологічної активності препарату.

Показано також, що на моделі експериментального виразкового коліту, викликаного оцтовою кислотою, активність альтану більш виражена в порівнянні з широко відомим препаратом салазопіридазином.

Представляється доцільним, вивчити ефективність альтану на моделі експериментального коліту іншої локалізації, а саме - проктиту. При дослідженні динаміки уражень слизової оболонки прямої кишки спостерігали набряк, гіперемію, крововиливи та великі ділянки некрозу. Зазначені зміни спостерігали на протязі 3 діб з дня останнього введення фенолу. На п'яту добу мало місце повне спонтанне загоювання виразок, хоч незначний набряк зберігався у деяких тварин більш довго - до 6-7 діб. Лікувальну дозу препарату 1 мг/кг вводили пацюкам per os та ректально. Використання різних шляхів введення переслідувало мету виявити вплив шлункових та кишкових соків на активність альтану. Такий підхід пов'язаний з відомими властивостями елаготанінів гідролізуватися в лужному середовищі і вивільняти додаткові гідроксильні групи, що повинно сприяти підвищенню фармакологічної активності. Одержані результати представлені у таблиці 4.

Ректальне використання субстанції альтану призвело до деякого покращення стану прямої

Таблиця 4

Стан слизової оболонки прямої кишки та гематологічні показники пацюків на моделі фенолового проктиту при лікуванні альтаном та таблетками альтану

Умови досліджу	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10 ¹² /л	ШОЕ мм/год	Лейкоцити 10 ⁹ /л	Лейкоцитарна формула, %					Площа некрозу ² мм ²	Стан слизової оболонки в балах	% ураженого кишечника	% тварин з некрозом
					Нейтрофіли		Еозинофіли	Моноцити	Лімфоцити				
					п/яд	с/яд							
Вихідні дані n=7	171,8 (162,9+178,4)	3,61 (3,35+4,26)	2,7 (1,5+7,0)	15,4 (7,8+28,3)	2,6 (2+5)	25,2 (17+35)	0,6 (0+2)	6,2 (5+8)	65,6 (51+77)				
Контроль n=8	158,8 (142,8+184,4)	3,73 (2,93+4,38)	4,2 (1+13)	22,6 (7,1+33,7)	3,7 (2+6)	20,3 (11+37)	1,7 (0+4)	6,0 (2+15)	68,3 (55+77)	138,3 (0+832)	6,6 (3+9)	59,1 (44,8+70,8)	62,5
Альтан 1 мг/кг перорально n=7	164,6 (157,9+172,0)	4,25 (3,72+5,32)	4,0 (3+7)	20,3 (13,3+39,4)	2,4 (1+5)	19,3 (3+42)	1,6 (0+4)	5,3 (1+15)	71,3 (50+86)	18,3 (0+128)	3,1 (0+7) *	30,5 (0+66,6) *	14,2
Альтан 1 мг/кг ректал. n=7	176,7 (149,4+205,7)	2,99 (1,72+3,88)	4,2 (2+6)	18,9 (8,4+26,6)	1,25 (0+3)	14,5 (12+32)	0,75 (0+2)	4,5 (0+10)	76,3 (62+86)	41,1 (0+236)	5,6 (3+7) *	53,94 (33,3+66,6)	28,6

* Відхилення статистично достовірне по відношенню до контролю (p < 0,05)

Статистична обробка проведена по критерію Уайта, в дужках показано розмах показників у варіаційному ряду.

кишки. Позитивні зміни носили здебільшого характер тенденції.

Пероральне введення альтану мало достовірний позитивний вплив на розвиток патології, що підтвердило наші припущення. Спостерігалось зменшення довжини ураженої ділянки кишки, набряку, гіперемії та кількості крововиливів. Середня площа некрозу була в 7 разів меншою в порівнянні з контрольною.

У дослідних групах при лікуванні препаратом мала місце корекція порушених гематологічних показників, що свідчить про здатність препарату нормалізувати загальний стан організму дослідних тварин.

Таким чином, наведені результати вказують на виражену активність таблеток альтану на моделі гострого проктиту, а порівняння ефективності препарату при різних шляхах його введення дозволило встановити, що вплив комплексу ела-

танінів забезпечується як місцевою, так і резорбтивною діями.

ВИСНОВКИ

1. Проведене експериментальне дослідження показало, що таблетки альтану, які містять елаготаніни, проявляють виражений противиражковий ефект при ушкодженнях ШКТ незалежно від їх локалізації.

2. По фармакологічній активності альтан значно перевищує стандартні препарати - аналоги алантон та салазопіридазин.

3. Терапевтичний ефект альтану при виразкових ураженнях ШКТ забезпечується його проти-запальними та антиоксидантними властивостями, які пов'язані з мембраностабілізуючою дією елаготанінів.

4. Запропонований препарат викликає практичний інтерес і рекомендується для клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Отчет о научно-исследовательской работе «Доклинические испытания противоязвенного препарата примамета». - МЗ УССР, ХГФИ. - 1988. - 73 с.
2. Anti-inflammatory effects of various drugs on acetic acid induced colitis in the rats / Fitzpatrick L.R., Bostwick G.S., Henzetti M., Pendleton R.G. and Decktor D.L. // Agents and Actions. - 1990 - V.30, N 3-4.
3. Современные методы в биохимии. - М.: Медицина. - 1977. - С. 66-68, 63-64.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука. - 1972.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник (В.В. Мельников, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др.) М.: Медицина, 1987. - С. 106-125.
6. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов методико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. - М.: Медицина, 1990. - 224 с.
7. Ногаллер А.М., Трубников Г.А. Значение тканевой аутоаллергии при неспецифическом язвенном колите // Проблемы гастроэнтерологии. Вып. 1. - Душанбе. - 1966. - С. 39-51.
8. Экспресс-метод определения антиоксидантной активности фенольных соединений (А.Д. Гордиенко, Н.Ф. Комиссаренко, В.В. Левченко, Я.И. Хаджай) Хим.: фармац. журнал. - 1988. - N1. - С. 121-123.

УДК 615.322:582.632.1/615.4:543.42/

АЛЬТАН – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Л.В.Яковлева, О.С.Евдокимова

Альтан – таблетированная лекарственная форма, содержащая в качестве действующего вещества элаготанины, полученные из шишек ольхи клейкой и ольхи серой. Препарат обладает выраженным противоязвенным действием на различных моделях поражения желудочно-кишечного тракта и значительно превосходит отечественные стандартные препараты алантон и салазопиридазин. Альтан рекомендуется для клинических испытаний в качестве средства для комплексного лечения язвенной болезни желудка и язвенных колитов различной локализации.

UDC 615.322:582.632.1/615.4:543.42/

ALTAN IS A NEW DRUG FOR THE TREATMENT OF STOMACH ULCER DISEASE

L.V.Yakovleva, O.S.Yevdokimova

Altan is a drug (tablets), containing ellagotannins extracted from cones of *Alnus incana* and *Alnus glutinosa*, as active substances. The drug possesses marked antiulcer activity in different models of gastrointestinal injury and surpasses considerably the standart drugs alantone and salasopiridazin, produced in this country. Altan exerts therapeutic effect through its membranestabilizing, antiinflammatory and antioxidant properties. Altan is recommended for clinical probation as a drug for complex the treatment of stomach ulcer disease and ulcer colites of different localization.