

С. А. Гращенко, О. Ю. Кошова, Л. В. Яковлева

## Дослідження гострої та специфічної токсичності таблеток «Елгацин», засобу геропротекторної дії

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** гостра, специфічна токсичність, геропротектори, таблетки «Елгацин»

Численні роботи останніх років переконливо свідчать про те, що «оксидативний стрес» є універсальним чинником захворювань, асоційованих з віком: атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, нейро-дегенеративних захворювань тощо [1, 2], що зумовлює доцільність застосування засобів з антиоксидантним механізмом дії для підвищення адаптаційних властивостей організму людини до вікових змін та уповільнення процесів старіння.

З цієї точки зору привертає увагу оригінальний препарат природного походження – таблетки «Елгацин», діючими компонентами якого є елаготаніни з суплідь (шишок) вільхи клейкої та сірої (*Alnus glutinosa* L., *Alnus cinerea* L.) род Березових (*Betulaceae*). Уперше субстанція елгацину вилучена за допомогою методу латентного гідролізу елаготанінів на кафедрі ботаніки Національного фармацевтичного університету доцентом О. П. Хворост під керівництвом професора А. Г. Сербіна. У подальшому вченими ВАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» удосконалена технологія отримання субстанції та створені на її основі таблетки «Елгацин». Проведений комплекс досліджень специфічної активності таблеток «Елгацин» свідчить про його виразну кардіопротекторну дію [3, 4], що стало підґрунтям для дослідження його геропротекторних властивостей. Отримані дані доводять виразну ефективність досліджуваного засобу щодо уповільнення вікових змін функціонального стану серця та печінки, коригування вікових змін обмінних процесів за рахунок зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення та підви-

щення антиоксидантного захисту організму тварин [5, 6].

Отримані нами дані обґрунтовують перспективність розробок препаратів геропротекторної дії на основі природної рослинної сировини, зокрема елгацину. На користь цього свідчить широта фармакологічних властивостей субстанції та спорідненість біологічно активних сполук, що містяться в рослинній сировині, з наявними в тканинах організму. Але залишається не вирішеним питання щодо безпеки застосування лікарських засобів на основі цієї субстанції в осіб похилого віку.

**Мета дослідження** – встановлення гострої та специфічної токсичності таблеток «Елгацин» на тваринах передстаречого та старечого віку, а саме: визначення класу гострої токсичності, наявності алергізувальної та кумулятивної дії, впливу на шлунково-кишковий тракт.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено з дотриманням правил «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) [7].

Відповідно до методичних рекомендацій [8, 9] гостру та специфічну токсичність таблеток «Елгацин» вивчали на тваринах передстаречого та старечого віку (18–20 міс.). Як контроль використовували молодих тварин репродуктивного віку (6 міс.). Досліди проведені на щурах обох статей масою 220–300 г (самки) і 280–350 г (самці), мишах масою 30–35 г та мурчаках масою 850–1000 г. Експериментальні тварини знаходилися в окремих кімнатах з контрольованими параметрами мікроклімату: температурою повітря +20–24 °С, вологістю 45–65 %, за світлового режиму

«12 год день/ніч» з вільним доступом до води та їжі.

Відповідно до методичних рекомендацій [8, 9] гостру токсичність таблеток «Елгацин» досліджували на двох видах тварин (самцях і самках щурів та самках мишей) передстаречого віку. Застосовували два шляхи введення: внутрішньошлунковий, який передбачається для застосування препарату в клініці, та внутрішньоочеревинний – для визначення системного впливу засобу [8].

Досліди проведені на 84 білих безпородних щурах обох статей (42 самці, 42 самки) та 42 самках мишей. Кожна експериментальна група щурів включала по 6 самців і 6 самок: група інтактного контролю, група тварин, яким вводили водну суспензію таблеток «Елгацин» внутрішньошлунково в дозі 5000 мг/кг, та групи тварин, яким вводили цю суспензію внутрішньоочеревинно у дозах 385, 578, 771, 964 та 1157 мг/кг відповідно. Мишей розподілили по групах: група інтактного контролю, другій групі тварин вводили водну суспензію таблеток «Елгацин» внутрішньошлунково в дозі 5000 мг/кг і групи тварин, яким вводили її внутрішньоочеревинно у дозах 193, 385, 578, 771 та 1157 мг/кг відповідно.

У даному та інших дослідженнях таблетки «Елгацин» вводили тваринам у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80 [8].

Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали лише через 3 год після введення досліджуваного препарату. За фізіологічним станом тварин спостерігали 2 тижні. Масу тіла визначали в динаміці: вихідні дані, на 3, 7 та 14 день експерименту. Після закінчення терміну спостереження проводили розтин і макроскопічний огляд внутрішніх органів щурів та мишей. У щурів визначали абсолютну масу печінки, нирок, легень, серця, селезінки, тимусу, наднирників, сім'яників. На підставі цих даних розраховували відносну масу внутрішніх органів (коефіцієнти маси, %, КМ) за формулою:  $KM_{органу} = \frac{M_{органу}}{m_{маса}} \cdot 100$  тварини. Середньолетальну дозу таблеток «Елгацин» розраховували за допомогою методу

найменших квадратів для пробіт-аналізу та кривих летальності за Прозоровським [10].

Дослідження впливу таблеток «Елгацин» на секреторну функцію шлунка щурів вивчали за методом Шарової [11]. Відповідно до методики після 48-год голодування за вільного доступу до питної води щурів самців розподілили на контрольну та дослідну групи. Тваринам дослідної групи внутрішньошлунково одноразово вводили суспензію, отриману з таблеток «Елгацин», у дозі 12 мг/кг (за масою таблетки), контрольним тваринам – еквівалентну кількість води в об'ємі 1 мл/100 г маси тіла. Через 1 год тварин наркотизували, після лапаротомії накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка. Через 4 год накладали лігатуру на кардіальний сфінктер, вилучали шлунок і вимірювали об'єм шлункового соку. Визначали його загальну кислотність титруванням 0,1 N розчином натрію гідроксиду в присутності фенолфталеїну та бромтимолового синього. Загальну та вільну кислотність виражали через об'єм 0,1 N розчину натрію гідроксиду, необхідний для нейтралізації 100 мл шлункового соку. Зв'язану кислотність визначали за різницею між загальною та вільною кислотністю.

Здатність таблеток «Елгацин» впливати на рухову активність ШКТ вивчали за методом Stickney I. S. та співавт. [12]. Елгацин вводили внутрішньошлунково мишам у дозі 17 мг/кг (доза перерахована з умовнотерапевтичної дози для щурів за методом Ю. П. Риболовлева [13]) у вигляді водної суспензії по 0,1 мл/10 г маси, контрольній групі тварин вводили еквівалентну кількість води. Відповідно до методики через 1 год після введення препарату всім тваринам внутрішньошлунково вводили по 0,3 мл контрастної маси (10 % суспензія активованого вугілля в 1 % крохмальному клейстері). Через 40 хв тварин виводили з експерименту, вилучали кишечник і вимірювали загальну довжину кишечника (см) та ділянок, що заповнені контрастною масою. Як інтегральний показник, що характеризує силу перистальтики кишечника, використовували відсоток довжини

кишечника (Д %), заповнений контрастною масою, за формулою:

$D \% = D_{\text{ПК}}/D_{\text{к}} \cdot 100 \%$ , де  $D_{\text{к}}$  – загальна довжина кишечника (см);  $D_{\text{ПК}}$  – шлях, пройдений контрастною масою по кишечнику за 40 хв (см).

Вивчення алергізувальних властивостей таблеток «Елгацин» проводили відповідно до методичних рекомендацій [14]. Здатність досліджуваного засобу викликати реакції гіперчутливості негайного типу вивчали в тесті *in vitro* «Непряма дегрануляція мастоцитів» [14]. Реакція непрямой дегрануляції мастоцитів (РНДМ) виявляє здатність досліджуваного препарату викликати утворення гомоцитотропних антигел у результаті взаємодії перитонеальних мастоцитів, отриманих від інтактних щурів, з сироваткою крові сенсibilізованої тварини під впливом відповідного алергену. У експерименті використовували дві контрольні групи інтактних тварин репродуктивного та передстаречого віку та дві дослідні групи щурів передстаречого віку, яких сенсibilізували внутрішньошлунковим введенням суспензії з таблеток «Елгацин» у дозах 12 та 120 мг/кг протягом 2 тижнів. На 21 добу тварин виводили з досліду, одержували сироватку крові. У попередніх експериментах визначали концентрацію суспензії таблеток «Елгацин», що викликає не більше ніж 10 % неспецифічної дегрануляції мастоцитів. Препарати готували на попередньо пофарбованих 0,3 % спиртовим розчином нейтрального червоного предметних скельцях відповідно до методичних рекомендацій [14]. Враховували контроль сироватки та контроль спонтанної дегрануляції мастоцитів. Відносну кількість дегранульованих мастоцитів підраховували за допомогою світлової мікроскопії. Реакцію вважали позитивною, якщо кількість дегранульованих клітин перевищувала 10 %. Сенсibilізувальну дію оцінювали за шкалою: слабка – 10–20 % дегранульованих клітин; позитивна – 20–30 %; різко позитивна – понад 30 %.

Здатність таблеток «Елгацин» індукувати алергійні реакції як негайного, так і сповільненого типу досліджували в тесті *in vivo* «Кон'юнктивальна проба»

[14]. Мурчаків передстаречого віку (масою тіла 850–1000 г) та репродуктивного віку (масою тіла 300–420 г) сенсibilізували пероральним введенням таблеток «Елгацин» у дозах 12 та 120 мг/кг протягом 14 діб. На 21 добу від початку сенсibilізації всім тваринам під верхнє повікo закапували по 1 краплі водної суспензії препарату. Ліве око було контролем, у нього вводили 1 краплю води. Реакцію слизової оболонки ока реєстрували через 15 хв після закапування води або препарату (розвиток алергічної реакції за механізмом негайного типу) та через 24 і 48 год (розвиток алергічної реакції за механізмом сповільненого типу). Офтальмореакцію на введення потенційного антигена виражали в балах: 1 бал – легке почервоніння слизового протоку; 2 бали – почервоніння слизового протоку та склери в напрямку до роговиці; 3 бали – почервоніння всієї кон'юнктиви та склери.

Визначення кумулятивних властивостей таблеток «Елгацин» проведено за методом Lim та співавт. на 12 щурах обох статей передстаречого віку (6 самців, 6 самок) [15].

Отримані результати оцінювали за допомогою програми Statistica 6.0. Використано параметричні методи (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричні методи (Крускала-Уолліса та критерій Манна-Уїтні). Відмінності між групами вважали значущими в разі  $p < 0,05$  [16].

**Результати та їх обговорення.** *Результати дослідження гострої токсичності таблеток «Елгацин».* За внутрішньошлункового введення Елгацину в дозі 5000 мг/кг ознак інтоксикації не спостерігали, поведінка та загальний стан тварин не відрізнялися від тварин з групи інтактного контролю (ІК). Загибель тварин не відзначалася. Спостереження протягом 14 діб не виявило змін загального стану дослідних тварин: стан вовняного й шкірного покривів, видимих слизових оболонок, поведінка, споживання їжі та води не відрізнялися від тварин ІК. Маса тварин коливалась у межах значень групи ІК, достовірних відхилень не зафіксовано.

Макроскопічні дослідження показали, що внутрішні органи в черевній і грудній порожнинах були звичайними за кольором та консистенцією, відповідали нормальним анатомо-топографічним параметрам. Ознаки таких патологічних процесів, як запалення, розлад кровообігу, атрофія, гіпертрофія в паренхіматозних органах, подразнення слизової оболонки (СО) шлунка в дослідних тварин не виявлені. Коефіцієнти мас окремих внутрішніх органів щурів (табл. 1) мали достовірні відмінності щодо показників інтактних тварин як у групах самців, так і самок. Коефіцієнти мас обох нирок і серця в самців щурів, яким вводили Елгацин, були статистично значуще меншими,

ніж у тварин з групи ІК, у самок – КМ печінки та правої нирки були навпаки вище.

За внутрішньоочеревинного введення Елгацину через 2–3 хв як у щурів обох статей, так і в мишей спостерігали черевні спазми, пригніченість рухової активності, сонливість. Тварини займали положення на череві, проте реакція на зовнішні подразники зберігалася. На 1–2 добу в щурів спостерігали підвищену лакримацію (2 випадки кровавої), у мишей – екзофтальм (1 випадок). Виразність вищенаведених ознак наростала зі збільшенням дози препарату. На 1–3 добу фіксували загибель тварин (табл. 2). Визначення маси тіла показало, що як у самців, так і в самок

Таблиця 1

*Коефіцієнти мас внутрішніх органів щурів за внутрішньошлункового введення таблеток «Елгацин» у дозі 5000 мг/кг, %, М ± т*

Внутрішній орган		Експериментальна група			
		Самці		Самки	
		Інтактний контроль	Таблетки «Елгацин»	Інтактний контроль	Таблетки «Елгацин»
Печінка		3,02 ± 0,19	2,90 ± 0,08	2,72 ± 0,14	3,28 ± 0,07*
Нирка	Права	0,39 ± 0,01	0,31 ± 0,01*	0,33 ± 0,01	0,36 ± 0,01*
	Ліва	0,39 ± 0,01	0,31 ± 0,01*	0,33 ± 0,02	0,36 ± 0,01
Серце		0,40 ± 0,03	0,31 ± 0,01*	0,35 ± 0,02	0,36 ± 0,01
Легені		0,89 ± 0,21	0,61 ± 0,04	0,83 ± 0,09	0,92 ± 0,08
Селезінка		0,33 ± 0,03	0,29 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,36 ± 0,02
Наднирники		0,019 ± 0,002	0,016 ± 0,001	0,025 ± 0,003	0,029 ± 0,001
Тимус		0,041 ± 0,008	0,035 ± 0,001	0,058 ± 0,007	0,051 ± 0,003
Сім'яник	Правий	0,34 ± 0,05	0,45 ± 0,01	–	–
	Лівий	0,36 ± 0,07	0,45 ± 0,02	–	–

Примітка.\*Відхилення статистично значущі щодо значень групи інтактного контролю,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

*Летальність тварин передстаречого віку за внутрішньоочеревинного введення таблеток «Елгацин»*

Таблетки «Елгацин», мг/кг	Щури, самці	Щури, самки	Миші, самки
193	–	–	0/6
385	0/6	0/6	2/6
578	–	2/6	4/6
771	2/6	4/6	5/6
964	3/6	5/6	–
1157	5/6	6/6	6/6
1927	6/6	–	–

Примітка. «-» – доза не вивчалася.

щурів, що вижили після внутрішньоочеревинного введення Елгацину в різних дозах, на 3 і 7 добу відбувається її зниження, з поступовим підвищенням на 14 добу (табл. 3).

Проте на динаміку маси тіла самок мишей, що вижили, таблетки «Елгацин» суттєво не впливали. Аналізуючи отримані дані, можна припустити, що статистично значуще відхилення коефіцієнтів маси внутрішніх органів тварин, що вижили, від значень групи ІК пов'язано з втратою маси тіла, яка викликана інтоксикацією. Патоморфологічні дослідження, проведені по закінченні терміну спостереження, показали відсутність візуальних змін з боку внутрішніх органів щурів і мишей. За допомогою методу найменших квадратів [8] були розраховані середньо-

летальні дози ( $LD_{50}$ ) таблеток «Елгацин» за внутрішньоочеревинного введення, які для самців щурів склали  $(976 \pm 163)$  мг/кг; для самок щурів –  $(686 \pm 89)$  мг/кг; для самок мишей –  $(537 \pm 97)$  мг/кг.

Отже, за внутрішньоочеревинного введення Елгацину спостерігаються певні статеві та видові відмінності чутливості тварин до препарату – найчутливішими є самки щурів і мишей. У разі внутрішньошлункового введення статеві та видові відмінності були відсутні. Таблетки «Елгацин» за внутрішньошлункового введення щурам обох статей і самкам мишей відносяться до 5 класу токсичності – практично нетоксичних речовин, за внутрішньоочеревинного – до 4 класу – малотоксичних речовин.

Таблиця 3

*Динаміка маси експериментальних тварин за внутрішньоочеревинного введення таблеток «Елгацин», г ( $M \pm m$ )*

Експериментальна група	Доза, мг/кг	Маса тварин, г			
		вихідні дані	через 3 дні	через 7 днів	через 14 днів
<i>Щури самці</i>					
Інтактний контроль	–	383 ± 18	378 ± 19	362 ± 21	355 ± 19
Таблетки «Елгацин»	385	417 ± 14	388 ± 15	388 ± 13	398 ± 15
	771	400 ± 22	374 ± 24	368 ± 29	378 ± 34
	964	406 ± 31	438 ± 38	435 ± 35	435 ± 43
	1157	409 ± 33	270 ± 55*	268 ± 18*	215*
	1927	398 ± 31	–	–	–
<i>Щури самиці</i>					
Інтактний контроль	–	268 ± 13	271 ± 14	268 ± 14	264 ± 16
Таблетки «Елгацин»	385	258 ± 8	238 ± 7	228 ± 6	233 ± 6
	578	258 ± 11	215 ± 5	214 ± 5	225 ± 5
	771	261 ± 14	230 ± 0	223 ± 23*	253 ± 23
	964	264 ± 15	275	285*	310*
	1157	258 ± 13	–	–	–
<i>Миші самиці</i>					
Інтактний контроль		33 ± 1	33 ± 1	34 ± 1	33 ± 1
Таблетки «Елгацин»	193	33 ± 1	32 ± 1	31 ± 1	32 ± 1
	385	34 ± 1	35 ± 1	34 ± 1	35 ± 1
	578	34 ± 1	33 ± 3	33 ± 3	34 ± 2
	771	33 ± 1	34	35	35
	1157	34 ± 2	–	–	–

Примітки. \*Відхилення статистично значуще щодо вихідних значень,  $p < 0,05$ ; кількість тварин у групах – див. табл. 2.

Визначення кумулятивних властивостей таблеток «Елгацин» проведено на щурах передстаречого віку за методом Lim та співавт. [15]. Відповідно до методики, препарат вводили щурам внутрішньошлунково протягом 28 днів у зростаючих дозах, що складають 0,1; 0,15; 0,22; 0,34; 0,5; 0,75; 1,12 від максимальної дози, яку вводили тваринам за вивчення гострої токсичності (5000 мг/кг). Збільшення дози проводили кожні 4 дні з огляду на динаміку маси тіла тварин, враховували дні загибелі щурів і сумарні дози введеного препарату. Протягом експерименту зовнішніх ознак отруєння не спостерігали. Щури були охайними, добре поїдали корм, нормально реагували на світлові та звукові подразники. Загибель тварин не відзначали. Отже, таблетки «Елгацин» не мають кумулятивних властивостей.

Вплив таблеток «Елгацин» на секреторну функцію шлунка. Відповідно до отриманих даних Елгацин за внутрішньошлункового введення не змінює секреторну функцію шлунка щурів передстаречого віку – об'єм шлункового соку та його кислотність не відрізнялися від показників тварин з групи ІК (табл. 4).

За визначення впливу таблеток «Елгацин» на рухову активність кишечника встановлено, що досліджуваний засіб не впливає на перистальтику ШКТ мишей передстаречого віку (табл. 5).

Вивчення можливої алергізувальної дії таблеток «Елгацин». Внутрішньошлункове введення досліджуваного засобу в дозах 12 і 120 мг/кг не призводило до посилення дегрануляції мастоцитів у тесті «РНДМ», що свідчить про відсутність утворення гомоцитотропних антитіл (IgE) під впливом таблеток «Елгацин».

Вивчення алергізувальних властивостей таблеток «Елгацин» у тесті «Кон'юнктивальна проба» показало відсутність алергічної запальної реакції слизової оболонки ока на введення досліджуваного засобу. Отже, таблетки «Елгацин» не чинять сенсibilізувальної дії в тесті «Кон'юнктивальна проба» та не провокують алергічних реакцій за сповільненим типом розвитку.

#### Висновки

1. Встановлено, що за показником середньолетальної дози таблетки «Елгацин» належать до класу практично нетоксичних речовин за внутрішньошлункового введення та до

Таблиця 4

Вплив таблеток «Елгацин» на секреторну функцію шлунка щурів передстаречого віку ( $M \pm m$ ,  $n = 7$ )

Група тварин	Об'єм шлункового соку, мл/100 г маси тварини	Загальна кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл шлункового соку	Вільна кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл шлункового соку	Зв'язана кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл шлункового соку
Інтактний контроль	1,50 ± 0,27	135,08 ± 13,03	95,13 ± 12,44	39,96 ± 2,84
Таблетки «Елгацин», 12 мг/кг	1,67 ± 0,36	127,65 ± 11,62	78,71 ± 14,15	48,93 ± 6,43

Таблиця 5

Вплив таблеток «Елгацин» на рухову активність шлунково-кишкового тракту мишей передстаречого віку ( $M \pm m$ ,  $n = 7$ )

Група тварин	$D_k$ , см	$D_{пк}$ , см	Відсоток кишечника з контрастною масою, %
Контроль	66,0 ± 1,39	36,99 ± 1,07	56
Таблетки «Елгацин», 17 мг/кг	67,33 ± 2,64	39,60 ± 2,44	59

Примітка.  $n$  – кількість тварин у кожній групі.

- класу малотоксичних – за внутрішньоочеревинного введення щурам і мишам передстаречого віку.
- Показано, що таблетки «Елгацин» не мають кумулятивної дії, не впливають на секреторну функцію шлунка та не змінюють рухову активність ШКТ.
  - Таблетки «Елгацин» у дозах 12 і 120 мг/кг не провокують розвиток алергічних реакцій негайного та сповільненого типу в тварин передстаречого віку в тесті «Кон'юнктивальна проба» та не посилюють дегрануляцію мастоцитів *in vitro*.
  - Проведене токсикологічне дослідження дозволяє зробити висновок про відносну безпечність застосування таблеток «Елгацин» у тварин похилого віку, але для остаточного висновку потрібні подальші токсикологічні дослідження.
- Фармакотерапия в гериатрической практике: руководство для врачей / Р. К. Кантемирова, В. Г. Чернобай, А. Л. Арьев, С. Д. Дзахова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2010. – 160 с.
  - Парахонский А. П. Особенности фармакотерапии в пожилом возрасте / А. П. Парахонский, С. С. Цыганок // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 7. – С. 78.
  - Яковлева Л. В. Дослідження кардіопротекторних властивостей елгацину на моделі експериментальної ішемії міокарда у собак / Л. В. Яковлева, Т. С. Сахарова // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 40–42.
  - Яковлева Л. В. Метаболічні ефекти елгацину – нового кардіопротекторного лікарського засобу на основі елаготанінів вільхи / Л. В. Яковлева, Т. С. Сахарова // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского: «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2005. – Т. 141, Ч. IV. – С. 128.
  - Єгорова О. О. Вплив елгацину на стан про/антиоксидантних процесів в організмі старіючих щурів за умови експериментальних патологій сечостатевої системи / О. О. Єгорова, Л. В. Яковлева, О. Ю. Кошова // Укр. біофарм. журнал. – 2015. – № 4. – С. 36–40.
  - Сахарова Т. С. Експериментальне дослідження впливу рослинних препаратів поліфенольного складу на функціонування антипероксидної ферментативної системи печінки / Т. С. Сахарова, Ю. В. Нікітченко, В. М. Дзюба // Мед. хімія. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 52–55.
  - European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasburg, 1986. – 11 p.
  - Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації: за ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – С. 74–97.
  - Доклінічне вивчення гериатричних препаратів / В. В. Фролькіс, Л. П. Купраш, І. С. Безверха [та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації: за ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – С. 444–456.
  - Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 3–4. – С. 2090–2120.
  - Андреева А. И. Некоторые показатели влияния пиразидола на желудочно-кишечный тракт / А. И. Андреева, С. А. Шарова // Фармакология и токсикология. – 1978. – № 4. – С. 428–432.
  - Sticknay J. S. Correlation between progressive motility and length of the small-intestine in albino rats and dogs / J. S. Sticknay, E. J. Van Liere, D. W. Narthup // Amer. J. Physiol. – 1951. – V. 167, № 2. – P. 399–402.
  - Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
  - Доклінічне вивчення сенсibiliзуючої дії лікарських засобів. Методичні рекомендації. – Київ, 2002. – С. 5–27.
  - A method for the evaluation of cumulation and by the determination of acute and subchronic median effective doses / Lim R. K. S., Rink K. C. [et al.] // Arch. Int. Pharmacolin. – 1961. – V. 130, № 3–4. – P. 336–353.
  - Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. – Київ : МедиаСфера. – 2006. – 312 с.

**С. А. Гращенкова, О. Ю. Кошова, Л. В. Яковлева**

### **Дослідження гострої та специфічної токсичності таблеток «Елгацин», засобу геропротекторної дії**

На тваринах передстаречого віку проведено вивчення гострої та специфічної токсичності нового оригінального геропротекторного засобу антиоксидантної дії на основі елагової кислоти – таблеток «Елгацин».

---

Показано, що таблетки «Елгацин» не викликають загибель тварин за внутрішньошлункового введення в дозі 5000 мг/кг, що дозволяє віднести їх до класу практично нетоксичних речовин (5 клас токсичності). За внутрішньоочеревинного введення таблетки «Елгацин» відносяться до класу малотоксичних речовин (4 клас токсичності). Середньолетальна доза таблеток «Елгацин» за введення для самців щурів дорівнює 976 мг/кг, для самок щурів – 686 мг/кг, для самок мишей – 537 мг/кг.

Таблетки «Елгацин» за внутрішньошлункового введення в умовнотерапевтичній дозі 12 мг/кг та дозі, що перевищує її в 10 разів, 120 мг/кг не провокують розвиток алергічних реакцій за негайним та сповільненим типом, не впливають на секреторну функцію шлунка, рухову активність шлунково-кишкового тракту та не виявляють кумулятивні властивості.

Таким чином, проведене токсикологічне дослідження дозволяє зробити висновок про відносну безпечність застосування таблеток «Елгацин» у тварин похилого віку, проте для остаточних висновків потрібні подальші токсикологічні дослідження засобу.

*Ключові слова: гостра токсичність, специфічна токсичність, геропротектори, таблетки «Елгацин»*

**С. А. Гращенко, Е. Ю. Кошева, Л. В. Яковлева**  
**Изучение острой и специфической токсичности таблеток «Элгацин»,**  
**препарата геропротекторного действия**

На животных предстарческого возраста проведено изучение острой и специфической токсичности нового оригинального геропротекторного препарата антиоксидантного действия на основе эллаговой кислоты – таблеток «Элгацин».

Показано, что таблетки «Элгацин» не вызывают гибель животных при внутрижелудочном введении в дозе 5000 мг/кг, что позволяет отнести их к классу практически нетоксичных веществ (5 класс токсичности). При внутрибрюшинном введении таблетки «Элгацин» относятся к классу малотоксичных веществ (4 класс токсичности). Среднелетальная доза таблеток «Элгацин» при внутрибрюшинном введении для самцов крыс равна 976 мг/кг, для самок крыс – 686 мг/кг, для самок мышей – 537 мг/кг.

Таблетки «Элгацин» при внутрижелудочном введении в условнотерапевтической дозе 12 мг/кг и дозе, превышающей ее в 10 раз, 120 мг/кг не провоцируют развитие аллергических реакций немедленного и замедленного типа, не влияют на секреторную функцию желудка и двигательную активность желудочно-кишечного тракта, не проявляют кумулятивные свойства.

Проведенное токсикологическое исследование позволяет сделать вывод об относительной безопасности применения таблеток «Элгацин» у стареющих животных, однако для окончательного вывода необходимы дальнейшие токсикологические исследования препарата.

*Ключевые слова: острая токсичность, специфическая токсичность, геропротекторы, таблетки «Элгацин»*

**S. A. Grashchenkova, O. Yu. Koshova, L. V. Iakovlieva**  
**Study of acute and specific toxicity of Elgacin tablets, agent of geroprotective**  
**action**

A study of the acute and specific toxicity of the new original geroprotective agent with antioxidant action based on the ellagic acid Elgacin tablets was conducted on presenile age animals.

It is shown that Elgacin tablets do not cause death of animals after intragastric administration at a dose of 5000 mg/kg. This allows them to be classified as practically non-toxic substances (class 5 toxicity). Elgacin tablets belong to the class of low-toxic substances (class 4 toxicity) at intraperitoneal administration (i. p.). The average lethal dose of Elgacin tablets for male rats is 976 mg/kg, for female rats – 686 mg/kg, for female mice – 537 mg/kg.

Elgacin tablets after intragastric administration in the conventional therapeutic dose of 12 mg/kg and a dose exceeding it in 10 times, 120 mg/kg, do not provoke the development of allergic reactions of immediate and delayed types, do not affect the secretory function of the stomach and motor activity of the gastrointestinal tract, do not show cumulative properties.

The conducted toxicological research allows to draw a conclusion about relative safety of application of Elgacin tablets in old animals but for the final withdrawal, further toxicological studies are needed.

*Key words: acute toxicity, specific toxicity, geroprotectors, Elgacin tablets*

---

*Надійшла: 15 січня 2018 р.*

**Контактна особа:** Гращенко Світлана Анатоліївна, науковий співробітник, Центральна науково-дослідна лабораторія, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куликівська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 97 894 87 89. Електронна пошта: grashenkovas@ukr.net