

ВИВЧЕННЯ ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ КВЕРЦЕТИНУ В КЛІНІЧНО ЗДОРОВИХ КОТІВ

Н. Е. Лісова¹, канд. с.-г. наук,
М. І. Жила¹, д-р вет. наук, доцент,
Н. В. Шкодяк¹, канд. вет. наук,
А. В. Розумнюк², канд. вет. наук, доцент,
О. П. Лаптії³, канд. вет. наук

¹Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна
zhyla-m@ukr.net

²ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»
вул. Миру, 17, м. Київ, 03134, Україна

³КП «Центр поведження з тваринами»
Пр-т Гагаріна, 358, м. Харків, 61031, Україна

У статті наведені результати клінічних випробувань переносимості препарату, що містить флавоноїд кверцетин, на клінічно здорових котах. Кверцетин – біологічно активна речовина, що міститься у багатьох вищих рослинах. Деякі фармакологічні ефекти кверцетину відкриті нещодавно та інтенсивно вивчаються. Результати чисельних досліджень показують, що кверцетин може проявляти антиоксидантну, мембранопротекторну, гастро-, нефро-, гепато-, кардіозахисну, антитромбоцитарну, протизапальну дію. Біодоступність кверцетину найвища у поєднанні з пектином і нерозчинними олігосахаридами, що пов'язано зі змінами кількісного і якісного складу кишкової мікрофлори.

Однією з обов'язкових передумов створення й апробації нових ветеринарних лікарських засобів, як у контексті виконання національного законодавства, так і вимог міжнародного співтовариства щодо реєстрації лікарських засобів, є проведення клінічних досліджень із дотриманням вимог Належної клінічної практики (GCP). Особливо це стосується ліків з новою речовиною, фармакологічні властивості та ефективність яких ще недостатньо вивчені. Тому для оцінки переносимості, безпечності та ефективності препарату, що містить кверцетин, проведено комплексне клінічне випробування на дрібних домашніх тваринах (котах). Дослідження проводили в умовах ветеринарних клінік на здорових котах, різного віку, статі й породи. Препарат застосовували перорально у дозі 4 мг/кг маси тіла тварини з кормом впродовж 30 діб. Відбір крові у досліджуваних тварин проводили до застосування препарату та на 30 і 60 добу досліду. Ефект дії препарату оцінювався за показниками клінічного стану, а також за гематологічними та біохімічними показниками крові котів. Для морфологічних досліджень використовували стабілізовану ЕДТА кров, а для біохімічних досліджень – сироватку крові.

За оцінкою клінічного стану тварин і даними лабораторних досліджень, переносимість досліджуваного препарату при пероральному застосуванні клінічно здоровим котам була доброю. За результатами порівняння клінічних, гематологічних та біохімічних показників, отриманих на 30 та 60 добу експерименту, і перед застосуванням препарату, негативних змін не виявлено. Результати біохімічних досліджень крові котів на 30 добу

вказували про достовірне підвищення, в межах норми, вмісту глюкози, сечовини, креатиніну, каталази, зростання активності аланінамінотрансферази та зменшення активності гамма-глутамілтрансферази і вмісту дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду. Показники білкового спектру сироватки крові відзначалися стабільністю протягом всього періоду дослідження. На 60-й день застосування препарату було виявлено відновлення до початкових значень більшості параметрів сироватки крові котів, у порівнянні з показниками, отриманими на 30-й день дослідження.

За показниками антиоксидантної системи організму котів відзначено, що активність супероксиддисмутази і вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові у цей період дослідження залишалася на рівні значень 30-ої доби. Активність каталази знизилася, порівняно зі значеннями на 30-ту добу, але не відрізнялася вірогідно від початкових показників, а вміст малонового діальдегіду у сироватці крові тварин достовірно зменшувався. Це вказувало на зниження інтенсивності утворення токсичних сполук в організмі котів і виражені антиоксидантні властивості препарату «Гепанефран».

Ключові слова: ФЛАВОНОЇДИ, КВЕРЦЕТИН, КОТИ, МОРФОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ, АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА.

STUDY OF TOLERANCE OF DRUG BASED ON QUARTZETIN ON CLINICALLY HEALTHY CATS

N. E. Lisova¹, M. I. Zhyla¹, N. V. Shkodyak¹, A. V. Rozumniuk², O. P. Laptiy³

¹State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Product and Feed Additives
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine
zhyla-m@ukr.net

²PJSC SIK "Borshchahivskiy Chemical Pharmaceutical Plant"
17, Myru str., Kyiv, 03134, Ukraine

³ME "Center for the reference with animals",
358, Gagarina Ave., Kharkiv, 61031, Ukraine

The article presents the results of clinical trials of tolerability of the drug, containing the flavonoid quercetin, on clinically healthy cats. Quercetin is a biologically active substance found in many plants. Some pharmacological effects of quercetin have been discovered recently and are being intensively studied. The results of numerous studies show that quercetin may possess antioxidant, membraneprotective, gastro-, nephro-, hepato-, cardio-protective, antiplatelet, anti-inflammatory action. The bioavailability of quercetin is highest in combination with pectin and insoluble oligosaccharides, which is associated with changes in the quantitative and qualitative composition of the intestinal microflora. One of the prerequisites for the development and testing of new veterinary medicinal products, both in the context of national legislation and the requirements of the international community for the registration of medicinal products, is to conduct clinical trials in accordance with Good Clinical Practice (GCP). This is especially true of drugs with a new substance, the pharmacological properties and effectiveness of which have not been sufficiently studied. Therefore, to assess the tolerability, safety and efficacy of the drug containing quercetin, a comprehensive clinical trial was performed on small pets (cats). The study was conducted in veterinary clinics on healthy cats of all ages, genders and breeds. The drug was administered orally at a dose of 4 mg/kg body weight with food for 30 days. Blood sampling was performed before drug use and on 30 and 60 days of the experiment. The effect of the drug was assessed by clinical indicators, as well as hematological and biochemical parameters of the blood of cats. Stabilized EDTA blood was used for morphological studies and blood serum for biochemical studies.

According to the assessment of the animal clinical condition and laboratory data, the tolerability of the studied drug when administered orally to clinically healthy cats was good. According to the results of comparison of clinical, hematological and biochemical parameters obtained on the 30th and 60th day of the experiment, and before the use of the drug, no negative changes were detected.

The results of biochemical tests of cats serum blood on 30th day indicated a reliable increase, within normal limits, in glucose, urea, creatinine content, increased alanine aminotransferase and catalase activity, decreased gamma-glutamyltransferase activity and decreased content of diene conjugates and malonic dialdehyde – main peroxide oxidation indexes. Serum protein spectrum parameters were stable throughout the experiment. On the 60th day of drug application, recovery to the initial values of majority cats serum parameters was detected, compared with the values obtained on the 30th day of the experiment. According to the indicators of the antioxidant system of cats, the activity of serum superoxide dismutase and the content of diene conjugates during this period of the experiment remained at the level of the 30th day. Serum catalase activity decreased, compared to the values on the 30th day, but did not differ significantly from initial indices, and the content of malonic dialdehyde in the serum of animals decreased reliably. This indicated a decrease in the intensity of the formation of toxic compounds in the cats body and pronounced antioxidant properties of the drug “Hepanephran”. The results of the studies show that when using the drug for 30 days there was an increase in body tone, activation of hematopoiesis and antioxidant protection, stability of protein metabolism, serum biochemical profile and improvement of the physiological state of the study animals as a whole.

Keywords: FLAVONOIDS, QUARTZETIN, CATS, MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD, ANTIOXIDANT SYSTEM.

Флавоноїди – група біологічно активних речовин, що містяться в більшості вищих рослин. Група флавоноїдів містить велику кількість подібних за будовою поліфенольних сполук (понад 6000), що мають у своїй структурі дифенілпропановий фрагмент і розрізняються за фізико-хімічними властивостями та фармакологічною дією. Згідно з літературними даними, різні флавоноїди можуть спричиняти окремі чи поєднані фармакологічні ефекти, такі як ангіопротекторний, протизапальний, судинорозширювальний, кардіопротекторний, гепатопротекторний, жовчогінний; забезпечують зниження протеїнурії, зменшують вираженість гіперглікемії, знижують інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення, проявляють гіпоазотемічну та діуретичну дії. До комплексно дієвих флавоноїдів відносять рутин, кверцетин, ізокверцетин, гесперидин, еріодиктин, кверцитрин, епікатехін і ін. (Maksjutyna et al., 2012).

Володіючи антиоксидантними й ангіопротекторними властивостями, здатністю пригнічувати активність ферментів, які регулюють розвиток запалення, а також впливаючи на велику кількість інших інтра- та екстацелюлярних реакцій, біофлавоноїди розглядаються як унікальні аліментарні біорегулятори (Murakami et al., 2008; Gusdinar et al., 2011). Їхня антиоксидантна дія зумовлена здатністю нейтралізувати радикали, що утворюються в результаті перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Молекула флавоноїду, усуваючи продукти пероксидації, захищає ліпідний шар клітинних мембран від ушкоджень. Блокування флавоноїдами вільнорадикальної ліпопероксидації мембран пов'язано не тільки з їхніми структурними особливостями, але й зі здатністю взаємодіяти з мембранами й проникати крізь їхній ліпідний шар. Таким чином, в аспекті можливості зниження активності ПОЛ, особливу увагу привертають флавоноїди, які, окрім антиоксидантної дії, мають ендотелій-протекторні властивості (Zhang et al., 2011).

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлавіон) – один із найпоширеніших рослинних флавоноїдів. У вільному вигляді зустрічається рідко, а в глікозильованій формі знаходиться у трав'янистих і дерев'янистих рослинах: квітках, листях, корі дерев тощо. Кверцетин посідає

друге місце за вираженістю антиоксидантного ефекту серед ряду інших флавоноїдів. Окрім нейтралізації вільних радикалів і стабілізації клітинних мембран, антиоксидантний ефект кверцетину зумовлений його здатністю активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму (каталазу, глутатіонредуктазу, супероксиддисмутази та ін.) і підвищувати рівень неферментних антиоксидантів у крові (аскорбінової кислоти, токоферолу, глутатіону). Кверцетин потенціює антиліпопероксидну дію вітамінів С та Е, а за своїми антиоксидантними властивостями перевершує останні. Деякі фармакологічні ефекти кверцетину відкриті нещодавно та, наразі, інтенсивно вивчаються (Park et al., 2008; Zupanec et al., 2010; Peluso et al., 2015). Результати численної кількості доклінічних і клінічних досліджень підтверджують, що у дослідях *in vivo* та *in vitro*, кверцетин проявляє не тільки антиоксидантну, але й мембраностабілізуючу, протизапальну, кардіопротекторну, антиагрегантну, гастропротекторну, гепатопротекторну, нефропротекторну, церебропротекторну, репаративну, спазмолітичну, радіопротекторну, хондропротекторну, антитоксичну дії (Min et al., 2007; Gusdinari et al., 2011). Ці властивості кверцетину є цінними в разі лікування тварин із захворюваннями серцево-судинної, опорно-рухової, дихальної, травної та інших систем організму, а також онкологічної патології (Kovalev et al., 1999; Harchenko et al., 2009; Maksjutyna et al., 2012; Maciel et al., 2013).

Враховуючи отримані позитивні результати доклінічних досліджень (виражений гепатопротекторний, нефропротекторний, гастропротекторний вплив), логічним продовженням було проведення ретельних клінічних досліджень і вивчення дії кверцетину на цільових, зокрема, на дрібних домашніх тваринах. Такий підхід обумовлений тим, що однією з ключових та обов'язкових передумов створення й апробації нових ВЛЗ, як у контексті виконання національного законодавства, так і вимог міжнародного співтовариства щодо реєстрації лікарських засобів, є проведення клінічних досліджень із дотриманням вимог «Належної клінічної практики» (GCP). Це, передусім, стосується засобів із новою субстанцією, фармакологія й ефективність якої ще недостатньо вивчені. Критерії оцінки ефективності та безпечності досліджуваного засобу повинні включати характеристики функціонального стану організму на основі морфо-біохімічних показників крові цільових видів тварин та інших лабораторних досліджень, залежно від фармакотерапевтичної групи лікарського засобу (VICH GL9, 2000; VICH GL43, 2008; Kosjumbas et al., 2013, 2014).

Метою нашої роботи було дослідити переносимість препарату «Гепанефран», з діючою основою кверцетин, упродовж його клінічного випробування на котках.

Матеріали і методи. Клінічні дослідження щодо переносимості препарату «Гепанефран», таблетки, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна), проводили на дрібних домашніх тваринах (котах) різного віку, статі й породи, в умовах ветеринарних клінік Харкова та Львова. До дослідження було залучено 16 клінічно здорових тварин, що отримували препарат «Гепанефран» в дозі 4 мг/кг маси тіла тварини.

Гепанефран містить діючу речовину кверцетин (у перерахунку на суху речовину) – 20 мг, допоміжні речовини: пектин, глюкози моногідрат, сахарозу, тальк, магнію стеарат). Препарат задавали з кормом один раз на добу.

Ефект дії препарату оцінювали за показниками клінічного стану, а також морфологічними та біохімічними показниками крові. Клінічна значущість виявлених відмінностей у клінічному стані оцінювалася лікарем ветеринарної медицини. Упродовж усього експерименту тварини знаходилися під спостереженням, що включало в себе реєстрацію змін загального клінічного стану. Динаміку коливань досліджуваних морфологічних та біохімічних показників крові тварин оцінювали на 30 і 60 добу дослідження, порівняно з початковими (отриманими перед введенням досліджуваного препарату) та попередніми результатами. Кров відбирали від 10 із 16 тварин, залучених до експерименту.

Визначення морфологічних (кількість еритроцитів і лейкоцитів, лейкограма, гематокрит, ШОЕ) та біохімічних (концентрації гемоглобіну й загального білка, вміст

білкових фракцій, активність АлАТ, АсАТ, γ -ГГТ, каталази, супероксиддисмутази (СОД), вміст загального холестеролу, креатиніну, сечовини, глюкози, малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК)) показників проводили згідно зі загальновизначеними методиками, з використанням стандартних сертифікованих тест-наборів «Human Diagnostics Worldwide» (Німеччина) та відповідних приладів: гематологічні дослідження – за допомогою автоматичного аналізатора Mythic 18 Vet з використанням принципу імпедансометрії; біохімічні дослідження – за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000.

Фракційний склад білків (альбуміни, α 1-, α 2-, β - і γ -глобуліни) сироватки крові визначали методом електрофорезу на ацетаті целюлози за допомогою приладу для мікронального електрофорезу Scan Power 300 та Scanion Lira 400, Hospitex Diagnostics (Італія). Кількісне визначення білків проводили шляхом сканування електрофореграм, з подальшим їхнім графічним реконструюванням та обчисленням за площею. Сумарний вміст білкових фракцій приймали за 100 % (Dubynyna et al., 1983; Koroljuk et al.; 1988, Winnicka, 1997; Vlizo et al., 2012; Kosjumbas et al., 2013, 2014).

Отримані результати обробляли статистично, оцінюючи вірогідність різниці показників ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) за критерієм Стьюдента (Mazur, 1998).

Результати й обговорення. За оцінкою загального стану ветеринарними фахівцями, переносимість препарату в клінічно здорових котів була доброю. За результатами гематологічних досліджень, на 30 добу від початку дослідження, встановлено вірогідне зростання концентрації гемоглобіну на 14 % ($p \leq 0,001$; табл. 1). Одночасно підтверджено підвищення величини гематокриту на 12,5 % ($p \leq 0,05$). Також виявлено збільшення кількості еритроцитів на 20 % ($p \leq 0,01$). Отримані результати свідчили про активацію процесів кровотворення та покращення обмінних реакцій в організмі котів.

Таблиця 1

Показники цільної крові клінічно здорових котів до, упродовж і після застосування «Гепанефрану»
($M \pm m$, $n=10$)

Показники	До застосування	Після початку застосування		Норма
		30 доба	60 доба	
Гемоглобін, г/л	138,9 \pm 3,11	158,7 \pm 2,89***	152,0 \pm 4,22	90–150
Еритроцити, Т/л	8,2 \pm 0,25	9,8 \pm 0,41**	8,5 \pm 0,31	4,6–10,0
Гематокрит, л/л	0,40 \pm 0,02	0,45 \pm 0,01*	0,42 \pm 0,02	0,24–0,45
Лейкоцити, Г/л	12,6 \pm 0,23	9,6 \pm 0,41***	12,6 \pm 0,18###	8,5–15
Базофіли	%	0	0	0
	Г/л	0	0	0
Еозинофіли	%	4,5 \pm 0,12	4,7 \pm 0,69	5,9 \pm 0,15***
	Г/л	0,57 \pm 0,02	0,45 \pm 0,05*	0,74 \pm 0,04####
Нейтрофіли паличкоядерні	%	3,6 \pm 0,22	2,6 \pm 0,31*	3,0 \pm 0,28
	Г/л	0,45 \pm 0,02	0,25 \pm 0,02***	0,38 \pm 0,01####
Нейтрофіли сегментоядерні	%	37,8 \pm 1,52	36,8 \pm 2,24	42,8 \pm 1,81
	Г/л	4,76 \pm 0,14	3,53 \pm 0,54	5,38 \pm 0,48#
Лімфоцити	%	51,4 \pm 1,7	52,8 \pm 1,74	45,0 \pm 1,55##*
	Г/л	6,47 \pm 0,16	5,06 \pm 0,21	5,67 \pm 0,26
Моноцити	%	2,7 \pm 0,32	3,1 \pm 0,41	3,2 \pm 0,12
	Г/л	0,34 \pm 0,07	0,29 \pm 0,06	0,51 \pm 0,08

Примітка: тут і надалі. Статистично вірогідна різниця: порівняно з початком дослідження: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$; між 30 і 60 добами експерименту # – $p \leq 0,05$; ## – $p \leq 0,01$; ### – $p \leq 0,001$.

Згадані показники залишалися на дещо вищому рівні також і на 60 добу, порівняно з початком дослідження, що вказувало на тривалий позитивний ефект від застосування «Гепанефрану».

За кількістю лейкоцитів на 30 добу відзначали її зниження, однак, ці зміни були в межах фізіологічних коливань. Аналіз лейкограми показав, що зниження відбулося за рахунок незначного зменшення відсотка паличкоядерних нейтрофілів, без особливого коливання числа більшості ключових клітин природної резистентності (сегментоядерні нейтрофіли, макрофаги, еозинофіли). Також не було виявлено суттєвих змін за показником числа лімфоцитів.

На 60 добу, значення кількості лейкоцитів відновилося до початкової кількості ($p < 0,1$). Також зауважено зростання, в межах норми, показників вмісту еозинофілів і нейтрофілів, які наблизились до середніх значень фізіологічних коливань. Останнє вказувало на покращення процесів дозрівання клітин білої крові. Еозинофіли, як і нейтрофільні гранулоцити, є фагоцитами й цитотоксичними клітинами. Діяльність цих лейкоцитів має спеціалізований характер і тісно пов'язана з функціонуванням імунної системи слизових оболонок (Winnicka, 1997; Kazmirchuk, 2007; Katerenchuk, 2015). Тому в цілому, за отриманими результатами, можна стверджувати, що найбільш важливі ланки імунного статусу тварин, у разі застосування препарату, були на високому функціональному рівні протягом всього дослідного періоду.

Результати біохімічних досліджень крові на 30 добу вказували про підвищення, в межах норми, вмісту глюкози – на 8,8 % ($p \leq 0,01$), сечовини – на 50,1 % ($p \leq 0,001$), креатиніну – на 15,2 % ($p \leq 0,01$), каталази – на 96,8 % ($p \leq 0,001$), зростання активності АлАТ – на 19,5 % ($p \leq 0,05$) та зменшення показників γ -ГТ – на 34,0 % ($p \leq 0,01$), ДК – на 24,6 % ($p \leq 0,05$), МДА – на 43,8 % ($p \leq 0,001$), що загалом означало активацію обмінних процесів і зростання активності антиоксидантної системи організму (табл. 2; рис. 1, 2). У протеїнограмі сироватки крові відзначено тенденцію до підвищення вмісту γ -глобулінів на 27,5 %.

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові клінічно здорових котів до, упродовж і після застосування «Гепанефрану», ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	До застосування	Після початку застосування		Норма
		30 доба	60 доба	
Загальний білок, г/л	60,0 \pm 0,81	60,8 \pm 2,41	60,1 \pm 0,69	54–77
Альбумін, г/л	28,8 \pm 0,88	25,0 \pm 1,24	28,1 \pm 0,29	25–37
α -глобуліни, г/л	11,0 \pm 1,14	11,2 \pm 1,05	9,6 \pm 0,58	13–45
β -глобуліни, г/л	11,1 \pm 0,86	12,5 \pm 1,01	11,1 \pm 0,39	4–18
γ -глобуліни, г/л	9,1 \pm 1,01	11,6 \pm 1,03	11,3 \pm 0,85	5–10
Глюкоза, ммоль/л	5,7 \pm 0,12	6,2 \pm 0,09**	5,7 \pm 0,11 ^{##}	3,3–8,0
Сечовина, ммоль/л	6,9 \pm 0,21	10,4 \pm 0,54***	6,7 \pm 0,38 ^{###}	3,5–11,0
Креатинін, мкмоль/л	87,6 \pm 2,61	100,9 \pm 2,34**	86,0 \pm 1,49 ^{###}	70–165
ГГТ, Од/л	5,3 \pm 0,56	3,5 \pm 0,11**	4,8 \pm 0,49 [#]	0–5
АлАТ, Од/л	37,9 \pm 2,41	45,3 \pm 1,05*	35,8 \pm 1,18 ^{###}	19–80
АсАТ, Од/л	20,9 \pm 0,47	20,8 \pm 1,81	22,5 \pm 1,12	10–30

На 60 добу, від початку застосування препарату, виявлено відновлення до початкових більшості, змінених на 30 добу, показників сироватки крові клінічно здорових котів: глюкози, сечовини, креатиніну, ГГТ АлАТ (табл. 2).

Показники білкового спектру сироватки крові відзначалися стабільністю протягом всього періоду спостереження.

За показниками антиоксидантної системи організму відзначено, що рівень СОД і ДК у цей період досліду залишалася на рівні значень 30 доби (рис. 1, 2).

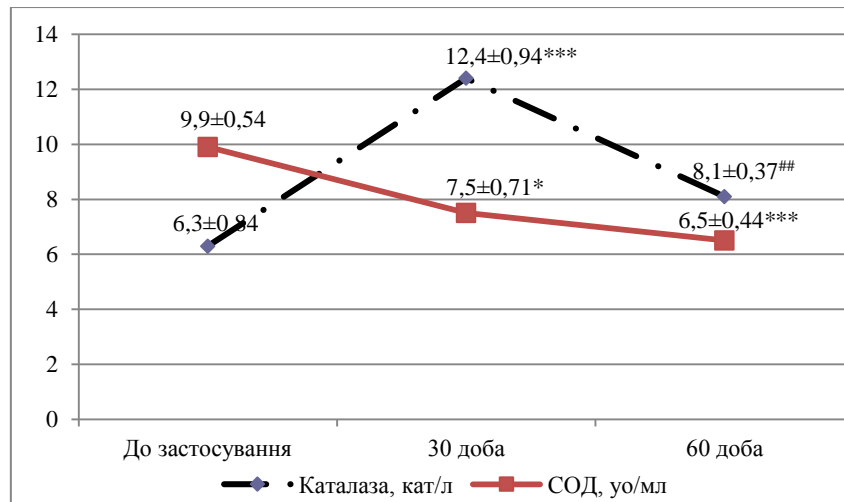


Рис. 1. Динаміка показників антиоксидантного стану крові (каталаза та супероксиддисмутаза) клінічно здорових котів, яким згодовували «Гепанефран»

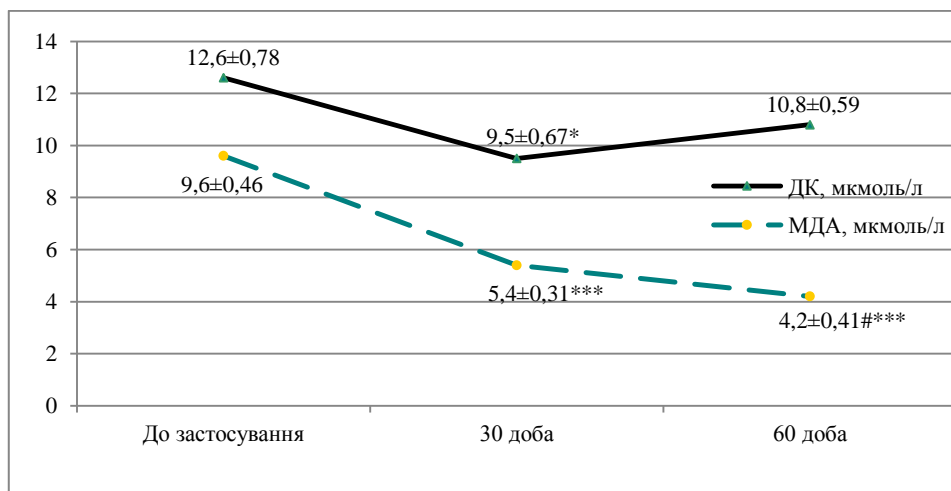


Рис. 2. Динаміка показників антиоксидантного стану (дієнові кон'югати та малоновий діальдегід) клінічно здорових котів, яким згодовували «Гепанефран»

Активність каталази знизилася, порівняно зі значеннями цієї ж доби на 34,7 % ($p \leq 0,01$) і не мала вірогідної різниці з початковими показниками ($p \leq 0,1$). Кількість МДА продовжувала зменшуватися і на кінець дослідження становила 4,2 мкмоль/л, що на 22,2 % ($p \leq 0,05$) менше, порівняно з 30 добою і на 56,2 % ($p \leq 0,001$) – ніж на початок експерименту. Це, в свою чергу, вказувало на зниження інтенсивності утворення токсичних сполук в організмі тварин і виражені антиоксидантні властивості препарату «Гепанефран».

ВИСНОВКИ

1. Переносимість препарату «Гепанефран», таблетки, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна), за перорального застосування клінічно здоровим котам, у дозі 4 мг/кг маси тіла тварини, 1 раз на добу, впродовж 30 діб, була доброю. За результатами порівняння досліджуваних клінічних, морфологічних і біохімічних показників на 30 та 60 добу дослідження з вихідними значеннями (отриманими перед застосуванням досліджуваного препарату) не було виявлено негативних змін.

2. Застосування препарату «Гепанефран» протягом 30 діб підвищує тонус організму, активізує показники кровотворення та антиоксидантного захисту, не змінює показники

білкового обміну, стабілізує біохімічний профіль сироватки крові та покращує фізіологічний стан організму клінічно здорових котів у цілому.

Перспективи досліджень. Вивчення впливу препарату «Гепанефран» на організм котів із захворюваннями різної етіології.

Подяка. Автори висловлюють подяку співробітникам лабораторії клініко-біологічних досліджень О. М. П'ятничко, О. Й. Сободош, О. А. Максимович, О. В. Михалюк за визначення окремих біохімічних і морфологічних показників крові котів.

References

Dubynyna, E.E. et al. (1983). Aktivnost i yzofermentnyj spektr superoksyddysmutazy erythrocytov i plazmy krovy cheloveka. Lab. delo, 10., 30–33. [in Russian].

Gusdinar, T et al. (2011). Anti-inflammatory and antioxidant activity of quercetin-3, 3',4'-triacetate. J. Pharmacol. Toxicol. 6 (2), 182-188.

Harchenko, D.S. et al. (2009). Vplyv kvercetynu pry parenteral'nomu vvedenni na funkcionalni pokaznyky nyrok shhuriv z nyrkovoju nedostatnostju na tli hronichnogo glomerulonefrytu. Klinichna farmacija, 2 (13), 50-53. [in Ukrainian].

Katerenchuk, I.P. (2015). Klinichne tlumachennja i diagnostychnе znachennja laboratornyh pokaznykiv u klinici vnutrishnoi medycyny: Navchalnyj posibnyk. Poltava, 270. [in Ukrainian].

Kazmirchuk, V.Je. (2007). Interpretacija lejkogramy ta imunogramy zgidno z suchasnymy pozycijamy. Vnutrennjaja medycyna, 4 (4), 1-17. [in Ukrainian].

Kocjumbas, I.Ja. et al. (2013). Klinichni doslidzhennja veterynarnyh preparativ ta kormovyh dobavok. L.: TOV Vydavnychyj dim «SAM», 252 [in Ukrainian].

Kocjumbas, I.Ja. et al. (2014). Imunotoksykologichnyj kontrol' veterynarnyh preparativ ta kormovyh dobavok: Metodychni rekomendacii, Lviv, 116 [in Ukrainian].

Koroljuk, M.A. et al. (1988). Metod opredelenija aktivnosti katalazy. Lab. delo, 1, 16-19 [in Russian].

Kovalev, V.B. et al. (1999). Mehanyzmy lechebnogo dejstvyja byoflavonoyda kvercetyna. Ukrainskyj medychnyj almanah., 2(4),176-182 [in Russian].

Maciel, R.M. et al. (2013). Antioxidant and anti-inflammatory effects of quercetin in functional and morphological alterations in streptozotocin-induced diabetic rats. Res. Vet. Sci. 95 (2), 389–397.

Maksjutyna, N.P. et al. (2012). Byoflavonoydy kak organoprotektory: kvercetyn, korvytyn, kvertyn: monografija. Kyiv, 274. [in Russian].

Mazur, T. (1998). Konstantni metody matematychnoi obrobky kilkisnyh pokaznykiv. Veterynarna medycyna Ukrai'ny, 11, 35-37. [in Ukrainian]

Min, Y. et al. (2007). Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NK-kB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. Inflamm. Res., 56, 210-215

Mohort, M.A. et al. (2009). Farmakodynamika kvercetynu ta jogo likarskyh form. Farmakologija ta likarska toksykologija, 6, 3-7. [in Ukrainian]

Murakami, A. et al. (2008). Multitargeted cancer prevention by quercetin. Canc. Lett., 269, 315-325.

Park, H. et al. (2008). Flavonoids inhibit histamine release and expression of pro-inflammatory cytokines in mast cells. Ar. Pharm. Res., 31 (10), 1303-1311.

Peluso, I. et al. (2015). Flavonoids and immune function in human: a systematic review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 55 (3), 383–395.

VICH (2000). – VICH GL9: Good clinical practices /www.vichsec.org/pdf/2000/GI09. Statistical principles for veterinary clinical trials. CVMP/EWP/81976/2010.

VICH (2008). – VICH GL43. Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products

[/www.vichsec.org/pdf/2008/G143](http://www.vichsec.org/pdf/2008/G143).

Vlizlo, V.V., et al. (2012). Laboratorni metody doslidzhennja u biologii, tvarynnyctvi ta veterynarnij medycyni: dovidnyk Lviv: Spolom, 764. [in Ukrainian].

Vlyjanye flavonoydov na perekysnoe okyslenye lypidov i antyoksydantnye fermenty v pecheny krys. Farmacyja yz veka v vek. Chast V. Syntez byologichesky aktivnyh veshhestv dlja sozdanyja farmacevtycheskyh substancyj. Farmakolog. issledovanya: Trudy nauchn.-prakt. konf. Sankt-Peterburg, 2008, 67 – 71. [in Russian].

Winnicka, A. Wartosci referencyjne podstawowych badan laboratoryjnych w weterynarii Warszawa, 1997. 115.

Zhang, M. et al. (2011). Antioxidant properties of quercetin Adv. Exp. Med. Biol. 701, 283-289.

Zupanec, K.O. et al. (2010). Doslidzhennja vplyvu kompozycji na osnovi kvercetynu ta pohidnyh gljukozaminu na procesy apoptozu hondrocytiv v umovah rozvytku eksperymentalnogo osteoartrytu. Liky Ukrainy pljus, 3 (12), 47–50. [in Ukrainian].