

© Манжалій Е. Г., Вірченко О. В.

УДК 616.36-004+615.917+612.821.5

Манжалій Е. Г., Вірченко О. В.

ЧИ Є ЗВ'ЯЗОК МІЖ НЕЙРОПРОТЕКТОРОМ ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТОМ ТА БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ?

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ)

elinam@ukr.net

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми № 11БФ036-01 «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій» (2011-2015 рр., № держ.реєстрації 0111U004648) ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

Вступ. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – комплекс потенційно зворотних нервово-психічних порушень, що виникають у результаті печінкової недостатності та/або порто-системного шунтування крові [7]. ПЕ є частим ускладненням і один з найбільш виснажливих проявів захворювань печінки, серйозно впливає на життя пацієнтів та їх опікунів. Когнітивні порушення, пов'язані з результатами цирозу потребують використання додаткових ресурсів охорони здоров'я, ніж інші прояви захворювань печінки. Прогрес в цій області був утруднений через складний патогенез захворювання, що ще не повністю з'ясований.

Основними причинами ПЕ є гостра печінкова недостатність та цироз печінки, поширеність якого не зменшується у зв'язку із надмірним зловживанням спиртними напоями [8, 10]. Дійсно, наша держава характеризується негативною статистикою щодо споживання алкоголю: через алкоголізм помирає понад 40 тисяч людей щороку [1]. Вживаність хворих з ПЕ 0-1 стадії при сучасній госпіталізації і терапії наближається до 100%, проте вже патологія 2-ої стадії знижує цей показник до 60-75%, 3-4-ої стадії – до 30%, і всього лише 10-20% пацієнтів не гинуть після першого епізоду печінкової коми [13, 15]. Значна поширеність та високий ступінь інвалідизації та смертності в результаті ПЕ зумовлює пошук ефективних схем лікування патології [12].

Стандартний підхід до лікування ПЕ полягає у застосуванні ларнаміну, рифаксиміну та лактулози. Ларнамін є комплексом двох амінокислот орнітину та аспартату, які прискорюють детоксикацію аміаку з утворенням сечовини та глутаміну [9]. Рифаксимін – антибіотик, активний проти патогенних бактерій, що продукують аміак та інші токсичні сполуки, що може ускладнювати патогенез та розвиток клінічних симптомів ПЕ при тяжких захворюваннях печінки з розладами детоксикаційної функції [5, 11]. Лактулоза застосовується в якості сорбенту та пребіотика, що прискорює виведення аміаку з організму та стимулює ріст корисної мікрофлори кишечника, що сумарно здійснює позитивний вплив за умов ПЕ [6]. Проте жоден з цих підходів не є високоефектив-

ним. Застосування рифаксиміну обмежене у зв'язку з побічними ефектами, що виникають в результаті тривалої антибіотикотерапії. Окремі дослідження не виявили достатньої терапевтичної ефективності лактулози [4, 14]. Тому нашу увагу привернув холіну альфосцерат. В попередніх наших клінічних дослідженнях було відмічено суттєве зменшення суб'єктивних скарг пацієнтів з ПЕ, збільшення рухової активності, зменшення частоти та вираженості головних болей, емоційних та депресивних порушень, нівелювання неврологічної симптоматики (сенсорних та вестибулярних порушень), покращення когнітивних функцій [3]. Механізм дії заснований на тому, що при потрапленні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, сполука покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Холіну альфосцерат покращує церебральний кровотік, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. Проте чи є зв'язок між покращенням неврологічного статусу під впливом холіну альфосцерату та станом печінки, зокрема біохімічними параметрами крові, що характеризують функціонування цього органу, залишається не з'ясованим.

Таким чином, **метою даної роботи** було оцінити вплив нової схеми лікування на основі комбінації лактулози та холіну альфосцерату на біохімічні показники крові щурів за умов експериментального моделювання цирозу печінки та ПЕ та порівняти його зі стандартною схемою лікування.

Об'єкт і методи досліджень. Біохімічний аналіз крові був проведений на 40 щурах-самцях, які були розділені на 4 групи: I – інтактні тварини, II – щури з печінковою енцефалопатією (CCl₄-контроль), III – щури, яким вводили тетрахлористий вуглець та лікували за стандартною схемою, IV – щури, яким вводили тетрахлористий вуглець та лікували за новою схемою із застосуванням холіну альфосцерату. Експерименти були проведені з урахуванням положень Європейської конвенції про захист хребетних тва-

рин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей та загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року).

Згідно попередніх даних оптимальним способом моделювання патології на щурах було внутрішньочеревинне введення 1 мл/кг 15% розчину тетрахлористого вуглецю (CCl_4) в оливковій олії чотири рази на тиждень впродовж 4 тижнів [2]. Після моделювання печінкової енцефалопатії тварин III та IV груп лікували відповідно за стандартною та новою схемою, тварин I та II групи утримували в звичайних умовах. Стандартна схема лікування передбачала внутрішньошлункове (в/ш) введення рифаксими́ну та лактулози, та внутрішньочеревинні (в/о) ін'єкції ларнаміну. Препарати вводили 1 раз на добу. Доза ларнаміну (L-орнітину-L-аспартату) становила 75 мг/кг, який вводили внутрішньочеревинно у розчині з розрахунку 1 мл/кг. Рифаксимін вводили в/ш з розрахунку 10 мг/кг. Лактулозу вводили в/ш в дозі 1,5 мл/кг. Дози препаратів визначали з урахуванням людських норм. Нова схема лікування включала застосування лактулози (в/ш) та холіну альфосцерату (в/о). Лактулозу вводили в тій самій дозі, що й за стандартної схеми лікування. Терапевтична доза холіну альфосцерату становила 15 мг/кг (відповідно до перерахунку людської дози 1000 мг/70 кг).

Лікування проводили впродовж 1 місяця, після чого у тварин здійснювали забір крові та відокремлювали сироватку. В сироватці крові визначали концентрацію білірубіну та загального білка, а також активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази за стандартними біохімічними методиками.

Статистичну обробку даних здійснювали в пакеті програм SPSS-20. Дані виражали як середнє \pm стандартна похибка середнього ($M \pm m$). Розподіл даних було проаналізовано з використанням критерію нормальності Колмогорова-Смирнова. Отримані значення мали параметричний розподіл, тому відмінності між групами були проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням тесту Т'юкі для парних порівнянь. Різниця між групами вважали статистично значущими при значенні p менше, ніж 0,05. Позначення значущих відмінностей між групами на діаграмах здійснювали з допомогою латинських літер *a*, *b*, *c*. Однакова літера над двома стовпчиками діаграми вказує на відсутність відмінностей між відповідними двома групами даних. Різні літери над двома стовпчиками діаграми відображають значущі відмінності між відповідними двома групами даних.

Результати дослідження та їх обговорення. Біохімічний аналіз показників крові тварин, яким вводили CCl_4 , свідчать про суттєві зміни у функціонуванні печінки. Так, в результаті введення CCl_4 впродовж місяця у тварин, яких не піддавали лікуванню, рівень білірубіну в сироватці крові перевищував показники інтактних щурів в 2,77 рази ($p < 0,05$) (рис. 1).

При цьому концентрація загального білка зменшилася на 31,9% ($p < 0,05$), що свідчить про посилення протеолітичних процесів в організмі (рис. 2).

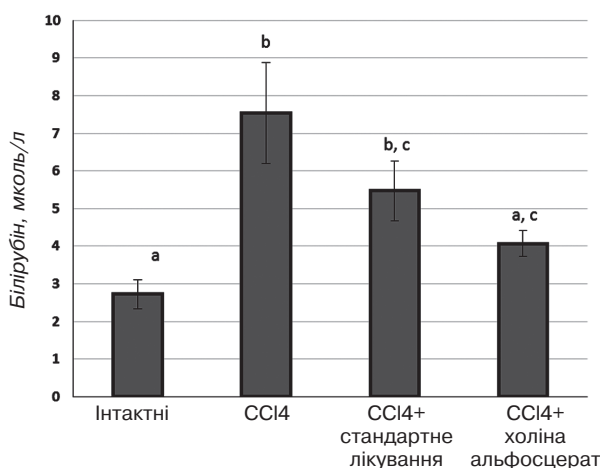


Рис. 1. Концентрація білірубіну в сироватці крові щурів з печінковою енцефалопатією на тлі цирозу печінки, викликаного введенням тетрахлористого вуглецю ($n=10$, $M \pm m$). a,b,c — Однакова літера над двома стовпчиками вказує на відсутність відмінностей ($p < 0,05$).

На тлі дистрофічних змін в печінці під впливом тетрахлористого вуглецю збільшувалася активність АЛТ на 201% ($p < 0,05$), АСТ на 73,5% ($p < 0,05$) та ЛФ на 101% ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурами (рис. 3-5).

В 3 групі щурів, яким вводили ларнамін, рифаксимін та лактулозу на тлі печінкової енцефалопатії, рівень білірубіну значущо не зменшувався порівняно з контрольними щурами з патологією (рис. 1). Проте було виявлено збільшення вмісту білка на 26,1% ($p < 0,05$), при чому показник концентрації білка досягав значень інтактних щурів за стандартного лікування. Схема лікування із застосуванням холіну альфосцерату виявилася більш ефективною щодо рівня білірубіну. Так, його показник під впливом холіну альфосцерату зменшувався на 45,9% ($p < 0,05$) щодо контрольних щурів, яким вводили CCl_4 . Більш того

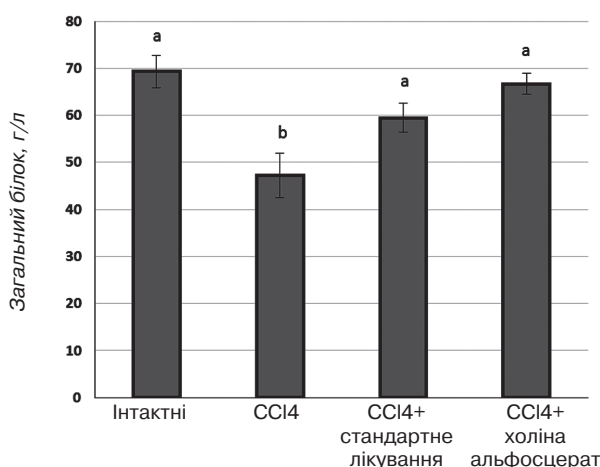


Рис. 2. Концентрація загального білка в сироватці крові щурів з печінковою енцефалопатією на тлі цирозу печінки, викликаного введенням тетрахлористого вуглецю ($n=10$, $M \pm m$). a,b — Однакова літера над двома стовпчиками вказує на відсутність відмінностей ($p < 0,05$).

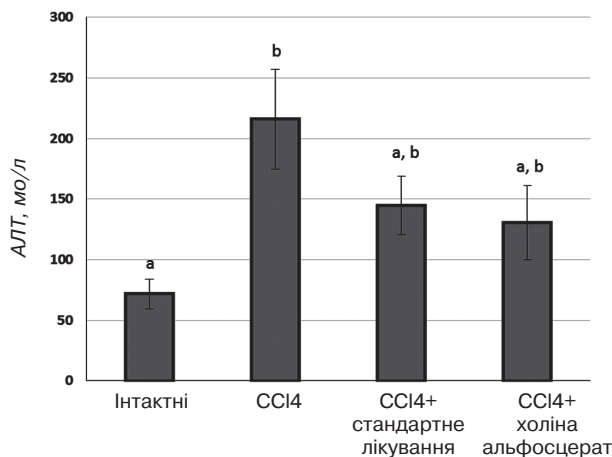


Рис. 3. Активність аланінамінотрансферази в сироватці крові щурів з печінковою енцефалопатією на тлі цирозу печінки, викликаного введенням тетрахлористого вуглецю (n=10, M±m). a, b — Однакова літера над двома стовпчиками вказує на відсутність відмінностей (p<0,05).

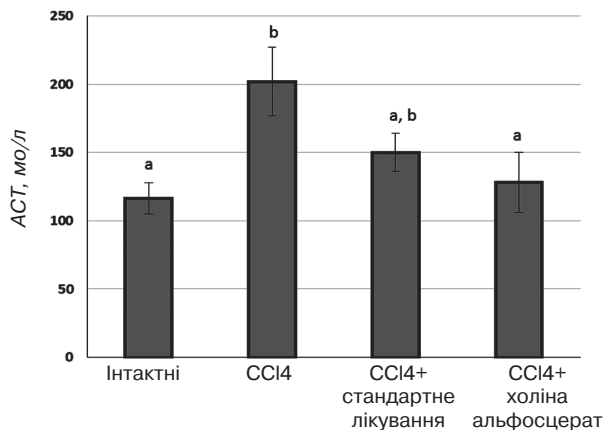


Рис. 4. Активність аспартатамінотрансферази в сироватці крові щурів з печінковою енцефалопатією на тлі цирозу печінки, викликаного введенням тетрахлористого вуглецю (n=10, M±m). a, b — Однакова літера над двома стовпчиками вказує на відсутність відмінностей (p<0,05).

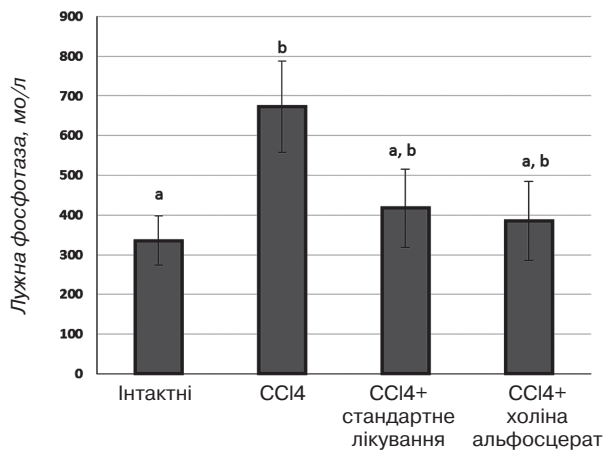


Рис. 5. Активність лужної фосфатази в сироватці крові щурів з печінковою енцефалопатією на тлі цирозу печінки, викликаного введенням тетрахлористого вуглецю (n=10, M±m). a, b — Однакова літера над двома стовпчиками вказує на відсутність відмінностей (p<0,05).

відновлення концентрації білірубину в 4 групі тварин досягало показників інтактних тварин. Концентрація білка в крові щурів під впливом холіну альфосцерату збільшувалася на 141,3% (p<0,05) порівняно зі щурами з печінковою енцефалопатією та не відрізнялася від інтактного контролю.

Показники активності ферментів дозволили стверджувати про покращуючий ефект стандартного лікування на функціонування печінки і зробити висновок про більш суттєвий терапевтичний вплив нової схеми лікування на основі холіну альфосцерату на показник активності АСТ. Так, при застосуванні стандартної схеми лікування зменшення активності АЛТ, АСТ та лужної фосфатази порівняно з контрольною групою тварин з печінковою енцефалопатією не досягало рівня значущості (рис. 3-5). Хоча параметри активності цих ферментів не відрізнялися значущо від показників інтактних щурів, що свідчить про частковий відновлюючий вплив стандартного лікування на печінку. За умов застосування холіну альфосцерату показники активності АЛТ та ЛФ були подібні до показників 3 групи тварин, для яких застосовували стандартну схему лікування.

Проте був виявлений суттєвий вплив холіну альфосцерату на рівень активності АСТ, яка зменшувалася на 36,7% (p<0,05) щодо контрольної групи тварин з патологією, та не відрізнялася від показників інтактних щурів (рис. 4).

Отже, отримані дані щодо біохімічних параметрів крові щурів з печінковою енцефалопатією дозволяють стверджувати про наявність суттєвого терапевтичного впливу нової схеми лікування із застосуванням лактулози та холіну альфосцерату. Терапевтичні ефекти стандартної та нової схеми лікування були в цілому подібні, проте кращі показники концентрації білірубину, загального білка та активності АСТ були виявлені в 4 групі щурів, яких лікували лактулозою та холіну альфосцератом.

Підсумовуючи описані результати, можна стверджувати про наявність зв'язку між нейропротекцією під впливом холіну альфосцерату та біохімічними показниками крові щурів за умов цирозу печінки. Це частково пояснюється покращенням метаболічних процесів під впливом холіну альфосцерату, а отже, більш швидким виведенням аміаку з організму, який здійснює токсичний вплив, в тому числі на печінку. Таким чином, досліджувана сполука, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр та покращуючи метаболічний статус організму, сприяє відновленню біохімічного статусу печінки за умов експериментального цирозу та ПЕ.

Висновки

1. Введення впродовж 1 місяця після моделювання печінкової енцефалопатії лактулози та холіну альфосцерату (15 мг/кг) ефективно відновлювало біохімічні показники функціонування печінки (білірубін, загальний білок, активність аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази та лужної фосфатази) до рівня інтактних тварин, що свідчить про наявність зв'язку між нейропротектором та патологічними змінами в печінці.

2. Нова схема лікування на основі холіну альфосцерату та лактулози здійснювала більш суттєвий

вплив на рівень білірубину, загального білку та активність аспартатамінотрансферази за умов печінкової енцефалопатії порівняно зі стандартною схемою лікування із застосування ларнамину, рифаксиміну та лактулози.

Перспективи подальших досліджень. Покращення біохімічних показників крові щурів за умов

експериментальної печінкової енцефалопатії при застосуванні холіну альфосцерату є підґрунтям для продовження вивчення механізмів терапевтичної дії досліджуваної сполуки. З'ясування її впливу на всі ланки патогенезу печінкової енцефалопатії дозволить розробити ефективну схему лікування даної патології.

Література

1. Алкоголь вбиває понад 40000 українців щороку. – 2010. – Режим доступу до електронного ресурсу: http://tvereza.info/sobriety/today/utoday_ru.html/.
2. Манжалій Е.Г. Покращення моделювання та діагностики печінкової енцефалопатії у щурів / Е.Г. Манжалій, Т.М. Кондратюк, В.С. Фалалєєва, О.В. Вірченко, Д.В. Голишкін // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Т. 126, № 1. – С. 239-243.
3. Шкурко М.Г. Эффективность и переносимость глиатилина в лечении печеночной энцефалопатии / М.Г. Шкурко, Э.Г. Манжалій // Український неврологічний журнал. – 2013. – № 1. – С. 91-95.
4. Als-Nielsen B. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials / B. Als-Nielsen, L.L. Gluud, C. Gluud // BMJ (Clinical research ed.). – 2004. – Vol. 328, No. 7447. – P. 1046.
5. Bass N.M. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy / N.M. Bass, K.D. Mullen, A. Sanyal [et al.] // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 362, No. 12. – P. 1071-1081.
6. Frontera J.A. Management of hepatic encephalopathy / J.A. Frontera // Current treatment options in neurology. – 2014. – Vol. 16, No. 6. – P. 297.
7. Grover V.P. The why and wherefore of hepatic encephalopathy / V.P. Grover, J.M. Tognarelli, N. Massie [et al.] // International journal of general medicine. – 2015. – Vol. 8. – P. 381-390.
8. Huang Y.-W. Pathogenesis and management of alcoholic liver cirrhosis: a review / Y.-W. Huang, S.-S. Yang, J.-H. Kao // Hepatic medicine : evidence and research. – 2011. – Vol. 3. – P. 1-11.
9. Kircheis G. Therapeutic efficacy of l-ornithine-l-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study / G. Kircheis, R. Nilius, C. Held [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md.). – 1997. – Vol. 25, No. 6. – P. 1351-1360.
10. Nand N. Clinical profile of alcoholic liver disease in a tertiary care centre and its correlation with type, amount and duration of alcohol consumption / N. Nand, P. Malhotra, D.K. Dhoot // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2015. – Vol. 63, No. 6. – P. 14-20.
11. Patidar K.R. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy / K.R. Patidar, J.S. Bajaj // Metabolic brain disease. – 2013. – Vol. 28, No. 2. – P. 307-12.
12. Rahimi R.S. Hepatic encephalopathy: how to test and treat / R.S. Rahimi, D.C. Rockey // Current opinion in gastroenterology. – 2014. – Vol. 30, No. 3. – P. 265-71.
13. Randolph C. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ishen practice guidelines / C. Randolph, R. Hilsabeck, A. Kato [et al.] // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2009. – Vol. 29, No. 5. – P. 629-635.
14. Riggio O. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients / O. Riggio, M. Varriale, G.P. Testore[et al.] // Journal of clinical gastroenterology. – 1990. – Vol. 12, No. 4. – P. 433-436.
15. Zipprich A. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis / A. Zipprich, G. Garcia-Tsao, S. Rogowski [et al.] // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2012. – Vol. 32, No. 9. – P. 1407-1414.

УДК 616.36-004+615.917+612.821.5

ЧИ Є ЗВ'ЯЗОК МІЖ НЕЙРОПРОТЕКТОРОМ ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТОМ ТА БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ?

Манжалій Е. Г., Вірченко О. В.

Резюме. Метою даної роботи було оцінити вплив нової схеми лікування на основі комбінації лактулози та холіну альфосцерату на біохімічні показники крові щурів за умов експериментального моделювання печінкової енцефалопатії (ПЕ) та порівняти його зі стандартною схемою лікування. Для моделювання ПЕ тваринам вводили внутрішньочеревинно 1 мл/кг 15% розчину CCl_4 в оливковій олії чотири рази на тиждень впродовж 4 тижнів. Впродовж 1 місяця після моделювання патології щурів дослідних груп лікували за стандартною та новою схемою. Стандартна схема включала введення 1 раз на добу ларнамину (75 мг/кг, внутрішньочеревинно (в/о)), рифаксиміну (10 мг/кг, внутрішньощлунково (в/ш)) та лактулози (1,5 мл/кг, в/ш). За новою схемою тварин лікували лактулозою та холіну альфосцератом (15 мг/кг, в/о). В сироватці крові щурів визначали концентрацію білірубину, загального білку, активність аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) та лужної фосфатази (ЛФ). Результати свідчать про зміни даних біохімічних показників у щурів з печінковою енцефалопатією та відновлення їх до показників контролю під впливом холіну альфосцерату. Терапевтичний ефект нової схеми лікування був подібним до стандартної, проте було зареєстроване більш суттєве зменшення концентрації білірубину та активності АСТ і збільшення концентрації білка в крові при лікуванні холіну альфосцератом.

Ключові слова: холіну альфосцерат, CCl_4 , печінкова енцефалопатія, білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза.

УДК 616.36-004 + 615.917 + 612.821.5

ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ НЕЙРОПРОТЕКТОРОМ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТОМ И БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ?

Манжалий Е. Г., Вирченко А. В.

Резюме. Целью данной работы было оценить влияние новой схемы лечения на основе комбинации лактулозы и холина альфосцерата на биохимические показатели крови крыс в условиях экспериментального моделирования печеночной энцефалопатии (ПЭ) и сравнить его со стандартной схемой лечения. Для моделирования ПЭ животным вводили внутривенно 1 мл/кг 15% раствора CCl_4 в оливковом масле четыре раза в неделю в течение 4 недель. В течение 1 месяца после моделирования патологии крыс исследуемых групп лечили по стандартной и новой схеме. Стандартная схема включала введение 1 раз в сутки ларнамина (75 мг/кг, внутривенно (в/в)), рифаксимина (10 мг/кг, внутривенно (в/в)) и лактулозы (1,5 мл/кг, в/ж). По новой схеме животных лечили лактулозой и холина альфосцератом (15 мг/кг, в/в). В сыворотке крови крыс определяли концентрацию билирубина, общего белка, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Результаты свидетельствуют об изменениях данных биохимических показателей у крыс с печеночной энцефалопатией и их восстановлении к показателям контроля под влиянием холина альфосцерата. Терапевтический эффект новой схемы лечения был подобным стандартному, однако было зарегистрировано более существенное уменьшение концентрации билирубина и активности АСТ и увеличение концентрации белка в крови при лечении холина альфосцератом.

Ключевые слова: холина альфосцерат, CCl_4 , печеночная энцефалопатия, билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ.

UDC 616.36-004 + 615.917 + 612.821.5

IS THERE A CONNECTION BETWEEN THE NEUROPROTECTIVE CHOLINE ALFOSCERATE AND BIOCHEMICAL PARAMETERS UNDER THE EXPERIMENTAL CIRRHOSIS?

Manzhaliy E. G., Virchenko O. V.

Abstract. Hepatic encephalopathy (HE) is a set of potentially reversible neuropsychiatric disorders that result from liver failure particularly cirrhosis. A significant prevalence and a high degree of morbidity and mortality as a result of HE cause the search of the effective treatment regimens. A standard approach to the HE treatment is to use l-ornithine-l-aspartate (larnamin), rifaximin and lactulose. However, none of these compounds is highly effective. Therefore, our attention was drawn to choline alfoscerat. In our previous clinical studies, it was observed a significant reduction of the subjective complaints of patients with HE, increasing physical activity, reducing the frequency and severity of headaches, emotional and depressive disorders, improvement of neurological symptoms (sensory and vestibular disorders) and cognitive functions. However, there was no evidence about the connection between the neurological improvements and restoration of biochemical parameters of liver. The aim of this study was to evaluate the effect of a new treatment regimen based on the combination of lactulose and choline alfoscerate on biochemical parameters of blood of rats in the conditions of experimental HE and compare it with the standard treatment regimen.

In order to obtain HE, animals were injected intraperitoneally with 1 ml/kg of 15% CCl_4 in olive oil solution four times a week for 4 weeks. Within 1 month after pathology developing, test groups of rats were treated by the standard and the new scheme. The standard administration regimen contained larnamin once daily (75 mg/kg, intraperitoneally (i/p)), rifaximin (10 mg/kg, intragastrically (i/g)) and lactulose (1.5 ml/kg, i/g). In the new scheme animals were treated with lactulose and choline alfoscerate (15 mg/kg, i/p). In rat serum, the concentration of bilirubin, total protein, aspartate aminotransferase activity (AST), alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (AP) were estimated by standard biochemical methods.

Because of the introduction of CCl_4 for a month untreated animals have the increased level of bilirubin in the blood serum that exceeded benchmarks by 2.77 times ($p < 0.05$). The concentration of total protein decreased by 31.9% ($p < 0.05$), indicating the intensification of proteolytic processes in the organism. It was revealed the elevation of the enzymatic activity of ALT by 201% ($p < 0.05$), AST by 73.5% ($p < 0.05$) and AP 101% ($p < 0.05$) compared with intact rats under the influence of carbon tetrachloride confirmed the pathological processes in the liver tissue. Contrary, it was shown significant reduction of the bilirubin concentration by 45.9% ($p < 0.05$) in rats injected with choline alfoscerate in the comparison with the untreated control rats. The concentration of protein in the blood of rats under the influence choline alfoscerate increased by 141.3% ($p < 0.05$) compared with rats with hepatic encephalopathy and did not differ from intact control. The level of ALT and AP was similar to such in animals that were on the standard treatment regimen. However, it was found significant impact of choline alfoscerate on the level of activity of AST, which decreased by 36.7% ($p < 0.05$) in comparison with the control group of animals with pathology, and reached the values of intact rats.

The results indicate the changes of biochemical parameters in rats with cirrhosis with concomitant hepatic encephalopathy and their restoration to the control values under the influence of choline alfoscerate. The therapeutic effect of a new treatment regimen was similar to a standard; however, there was more pronounced decrease in the concentration of bilirubin and AST activity and increase of total protein under the treatment with choline alfoscerate.

Keywords: choline alfoscerate, CCl_4 , hepatic encephalopathy, bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase.

Рецензент – проф. Непорада К. С.

Статья надійшла 10.03.2016 року