

И. Ю. Посохова, О. П. Хворост, Ю. А. Федченкова

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ ЛИСТЬЕВ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА LAURACEAE

**Ключевые слова:** Lauraceae, Laurus nobilis L., Persea americana Mill., листья, морфология, анатомия, строение.

Проведенный сравнительный анализ морфолого-анатомического строения листьев лавра благородного и персеи американской позволил выделить общие и отличительные особенности строения этих видов сырья. На основании этого выбраны критерии, которые могут быть представлены в разделах «Идентификация А» и «Идентификация В» проекта монографии «Персеи листья».

I. Yu. Posochova, O. P. Khvorost, Yu. A. Fedchenkova

## COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL-ANATOMICAL FEATURES OF THE LEAVES STRUCTURE OF REPRESENTATIVES OF THE FAMILY LAURACEAE

**Keywords:** Lauraceae, Laurus nobilis L., Persea americana Mill., leaves, morphological and anatomical structure

Analysis of the morphological and anatomical structure of the leaves of the *Laurus nobilis* L. and *Persea americana* Mill. was comparative. General and distinctive structural features of these types of raw materials was identify. The criteria, that can be presented in the sections "Identification A" and "Identification B" of the project of the monograph "Perseus leaves", are selected.



DOI:10.33617/2522-9680-2019-4-50

УДК 615.32:615.453.6:658.562:543.544.943.3

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК НОВОГО ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ШОЛОМНИЦІ БАЙКАЛЬСЬКОЇ

- Г. Д. Сліпченко, к. фарм. н., доц. каф. завод. технол. лік.  
О. А. Рубан, д. фарм. н., проф., зав. каф. завод. технол. лік.  
Р. Ф. Єрьоменко, д. біол. н., проф., зав. каф. клін. лаб. діагност.  
М. О. Остапеч, к. мед. н., асист. каф. патол. фізіол.

- Національний фармацевтичний університет, м. Харків

### Вступ

Актуальність проблеми розвитку ранового процесу та опікової травми визначається частотою їх отримання в побуті та на виробництві, передумовами воєнних конфліктів, техногенних катастроф та стихійних лих. За даними ВООЗ та публікацій багатьох вітчизняних та іноземних авторів, опіки посідають 2-8 місце серед інших травм, досягаючи в США та Японії 290-300 випадків на 100 тисяч населення, що і визначає соціальну та медичну значущість даної проблеми [1, 2].

При рановій та опіковій патології спостерігається значна кількість інфекційних та інших ускладнень, що диктує необхідність подальшого удосконалення фармакотерапії з метою покращання клінічних результатів у даної категорії хворих [1]. Одним із перспективних напрямів вирішення даної проблеми є розробка лікарських засобів рослинного походження для місцевого застосування, що, насамперед, обумовлено комплексною дією біологічно активних речовин (БАР), які входять до складу рослини, відсутністю токсичного впливу та побічних ефектів, можливим застосуванням протягом тривалого часу тощо.

У традиційній і народній медицині різних країн для лікування ряду захворювань широко використовують шоломницю байкальську, яка займає четверте місце за

частотою згадування в складній рецептурі східної медицини. Відоме застосування шоломниці байкальської для лікування серцево-судинних захворювань, при порушенні діяльності ЦНС, туберкульозі легень, грипі, гострих і хронічних інфекційних захворюваннях ШКТ, суглобовому ревматизмі та як жарознижувального, кровоспинного і гепатопротекторного засобу [3].

Результати фітохімічних досліджень, а також дані літератури є підставою для подальших досліджень БАР шоломниці байкальської як потенційного протизапального та репаративного засобу для лікування ран та опіків.

**Мета роботи:** встановити можливий токсичний вплив та вивчити протизапальну і репаративну активності нового гелю на основі сухого екстракту коренів та кореневищ шоломниці байкальської (СЕШБ).

### Матеріали та методи дослідження

Використовували 2% гель на основі СЕШБ, отриманий на кафедрі заводської технології ліків НФаУ. До його складу, окрім АФІ як емульгатор входить Prolipid 141, карбопол, триетаноламін, олія кукурудзяна, вода очищена та консервант.

Вивчення місцево-подразнювальної дії проводили на 7 кролях масою 2,1-3,0 кг при нашкірному нане-

сенні досліджуваного гелю. Для цього за дві доби до початку дослідження ретельно відстригали ножицями на спині симетричні ділянки розміром 7×8 см. Правий бік слугував для аплікації досліджуваного гелю, лівий – для контролю. Оцінку вираженості еритеми проводили через 4 години [2].

Вивчення подразнювальної дії на слизову оболонку ока проводили на 7 кролях масою 1,8-2,0 кг на моделі «кон'юнктивальної проби» шляхом закапування 1 краплі 2% суміші гелю в 3% крохмальному слизі в кон'юнктивальний мішок правого ока, ліве око слугувало контролем. Спостереження за станом слизової проводили через 1, 2 та 24 год., а потім на 7-у добу та відзначали стан очей: гіперемію, набряклість кон'юктиви, слъозотечу, реакцію зіниць на світло, стан щілини ока [6].

З метою встановлення протизапальної активності нового гелю використовували модель гострого асептичного запалення у щурів, яку відтворювали на білих нелінійних щурах обох статей масою 180,0-200,0 г. Як прозапальний агент використовували 1% розчин карагеніну об'ємом 0,05 мл, який вводили субплантарно. Об'єм стоп щурів вимірювали до та через 0,5, 1, 2 та 3 год. після введення флоггену [4]. Відразу після відтворення запальної реакції тонким шаром наносили досліджуваний гель та референс-препарат на ділянку, де розвивалося запалення.

Репаративну активність досліджували на моделі лінійної рани. Досліди проводили на білих нелінійних щурах обох статей масою 180,0-200,0 г, яким розрізали шкіру спини та накладали шов. Дослідження репаративної активності гелю проводили на 4, 8, 12, 16 та 20-у добу спостереження з урахуванням характеру клінічного перебігу (наявність нагноєння, часу повного відторгнення струпу, часу та динаміки повного зростання країв рани) [1, 7].

Протизапальну та репаративну активність оцінювали шляхом порівняння із показниками групи тварин контрольної патології (неліковані тварини) та групи щурів, яких лікували референс-препаратом (аналог за фармакологічною дією і показанням до застосування) – маззю «Вундехіл» («Ейм», Україна).

При роботі з тваринами дотримувалися закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №3477-IV від 21.02.2006 р., «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) у відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Токсикологічне вивчення гелю (розподіл тварин по групам та спосіб введення) проводили керуючись методичними рекомендаціями Державного Фармакологічного

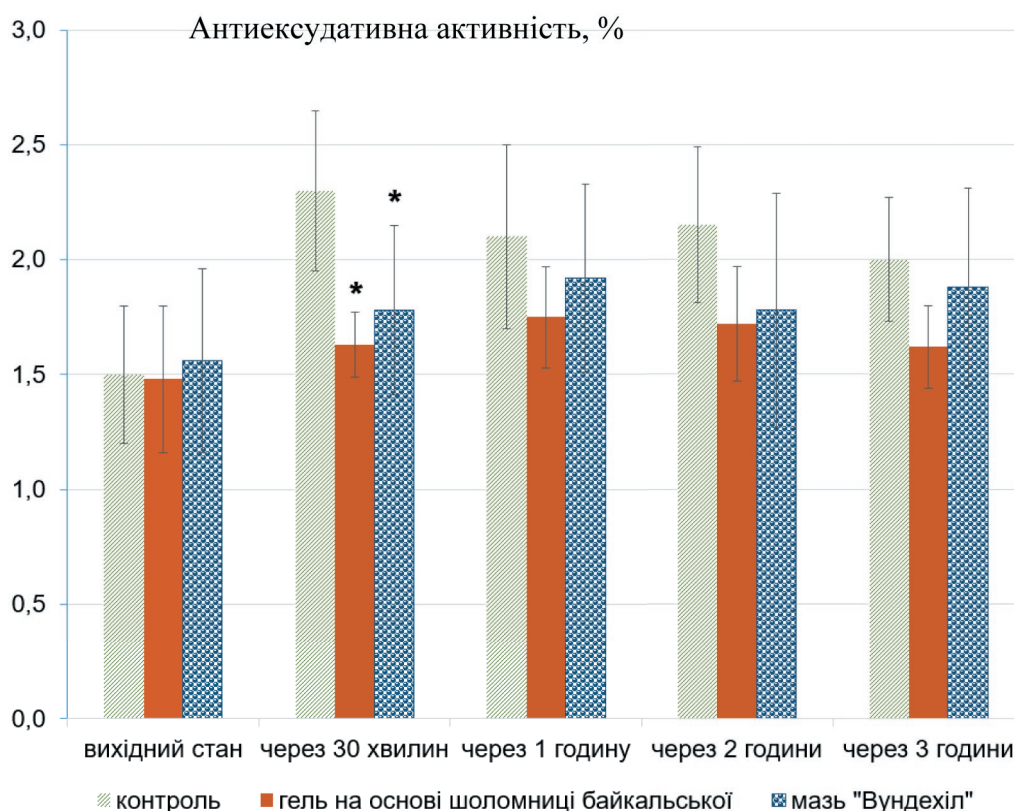


Рис. 1. Антиексудативна активність 2 % гелю на основі шоломниці байкальської на моделі карагенінового набряку у щурів, n=6.

Примітка. \* –  $p < 0,05$ .

Центру України. Експериментальні дослідження проводили на двох видах лабораторних тварин (білих нелінійних мишах масою 18,0-20,0 г обох статей та білих нелінійних щурах обох статей масою 180,0-230,0 г) при двох шляхах введення: таким, що забезпечує системну дію (внутрішньошлунковий) та тим, який передбачається для клінічного використання (нашкірний шлях). Дослідження токсикологічних характеристик також включали вивчення місцево-подразнювальної дії на шкіру та слизову оболонку ока [4, 5].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «STATISTICA 8.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента. Рівень достовірності приймали при  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

При нашкірному нанесенні досліджуваного гелю в максимальній дозі 2810 мг/кг маси тварин загибелі тварин не відмічалось, шкірний покрив залишався без змін.

При проведенні макроскопічного дослідження внутрішніх органів по закінченню терміну токсикологічних досліджень патологічні зміни були відсутні.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про відсутність токсичного впливу гелю на основі шоломниці байкальської за умов короткотривалої дії при двох шляхах введення (внутрішньошлунковому та нашкірному нанесенні) на двох видах лабораторних

тварин. Відповідно до загальноприйнятої класифікації К. К. Сидорова досліджуваний гель можна віднести до IV класу токсичності – малотоксичних речовин ( $LD_{50} > 2810$  мг/кг).

При дослідженні місцево-подразнювальної дії встановлено, що в першу годину після нанесення на шкіру досліджуваного гелю відмічали слабо-рожеву еритему, інші ознаки (гіперемія, набряклість) були відсутні.

Дослідження подразнювальної дії на слизову оболонку ока показали, що гель у концентрації 2% викликав слабку гіперемію та сльозотечу, що зникли протягом декількох хвилин та характеризувалися як відповідь слизової оболонки ока на чужорідну сполуку. Одержані дані можуть свідчити про відсутність місцево-подразнювальної дії гелю на основі шоломниці байкальської при контакті зі шкірою та слизовою оболонкою ока.

При вивченні гострого антиексудативного запалення встановлено, що нанесення досліджуваного гелю призводить до зменшення набряку вже через 30 хв. у 1,4 рази відносно групи контрольної патології, через 1 год – у 1,2 рази; через 2 год – у 1,2 рази; через 3 год – у 1,3 рази. Антиексудативна активність 2% гелю на основі шоломниці байкальської перевищувала аналогічні показники референс-препарату – мазі «Вундехіл» (рис. 1).

У механізмах розвитку запальної реакції, викликаній карагеніном, можна відзначити певний «каскад запуску» БАР: у перші 30-90 хв у патогенезі запалення беруть участь гістамін та серотонін; в інтервалі між 1,5-2,5 год.

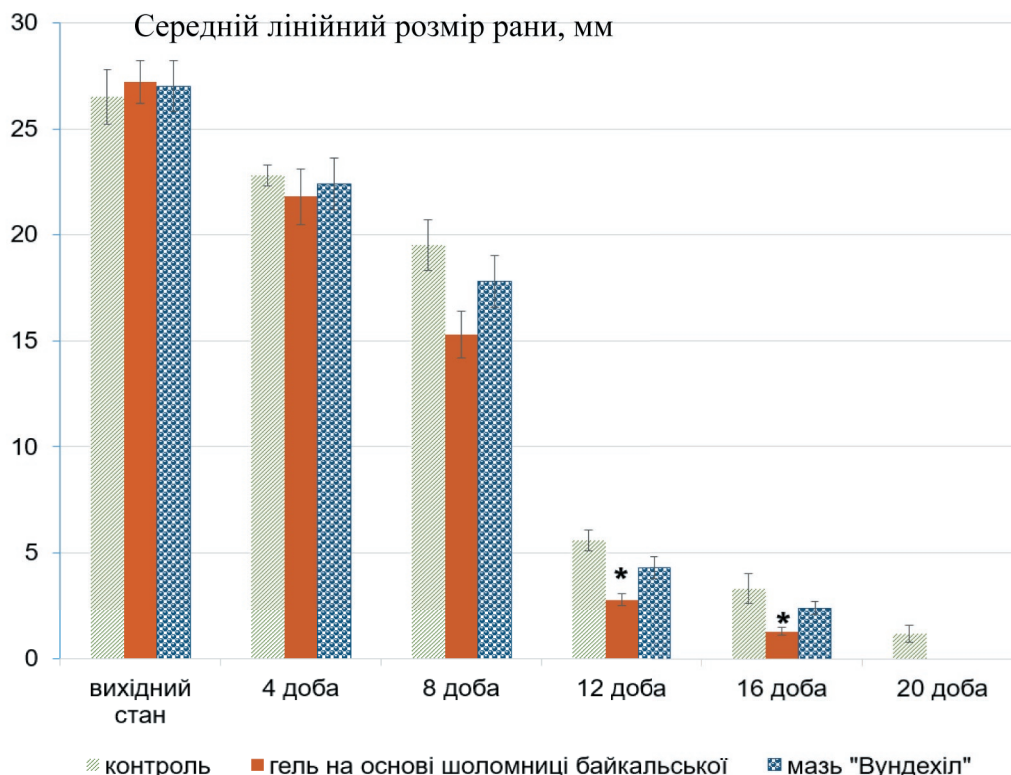


Рис. 2. Репаративна активність 2% гелю на основі шоломниці байкальської на моделі лінійної рани,  $n=6$ .

Примітка. \* –  $p < 0,05$ .



– кініни, а між 2,5-5,5 год. – простагландини [4, 8]. Оскільки протизапальна активність 2% гелю на основі шоломниці байкальської була найбільш вираженою через 3 год, це може свідчити про вплив досліджуваного гелю на виділення простагландинів, що пояснюється зниженням проникності судинно-тканинних мембран та бар'єрною дією фенолів. Також доведено, що на фоні застосування лікарських засобів, які містять у своєму складі феноли, значно зменшується ексудація та набряк за рахунок антагонізму фенолів до кінінів, серотоніну та інших біологічно-активних продуктів запалення [9].

Отже, новий 2% гель на основі шоломниці байкальської за рахунок БАР, які входять до його складу (а саме, фенолів), здатний впливати на 2-у стадію запалення – ексудацію, можливо, за рахунок опосередкованого зменшення медіаторів запальної реакції (зокрема, простагландинів).

При вивченні ранозагоювальних властивостей досліджуваного гелю наносили на рану 1 раз на добу протягом 20 діб, а референс-препарат 2-3 рази на добу.

Відомо, що на 2-й стадії ранового процесу (6-14-а доба) у рані відбуваються два основних процеси: колагенізація та інтенсивне збільшення кількості кровоносних і лімфатичних судин (заповнення порожнини рани новоутвореною тканиною) [1, 2].

Проведені дослідження вказують на те, що загоєння лінійної рани було найбільш інтенсивним у групі тварин, яких лікували 2% гелем на основі шоломниці байкальської. На 12-у добу дослідження відмічалось статистично достовірне зниження середнього розміру лінійної рани в 2 рази. Одержані результати можна пояснити наявністю у складі шоломниці байкальської мікроелементів, таких як кальцій (80 мг/100 г) та калій (410 мг/100 г), які можуть опосередковано впливати на утворення колагену у фазі регенерації, для якої характерним є зменшення кислотності, збільшення вмісту іонів  $\text{Ca}^{2+}$  і зменшення концентрації іонів  $\text{K}^+$ , зниження загального обміну речовин [2, 9]. Запальний процес затихає, зменшується або зовсім зникає набряк (дегідратація), кількість виділень зменшується [8] (рис. 2).

Референс-препарат проявив менш виражену репаративну активність порівняно з досліджуваним гелем.

На 20-у добу (15-20 доба відповідає 3 фазі загоєння ран – фазі формування рубця та його епітелізації) у групі тварин, яких лікували гелем на основі шоломниці байкальської та референс-препаратом, рани повністю були очищені від струпу, рубець повною мірою був епітелізований та покритий волоссяним покривом на відміну від контрольної групи. У контрольній групі тварин повне загоєння спос-

терігалось лише на 24 добу.

Отже, одержані результати по вивченню репаративної активності нового гелю на основі шоломниці байкальської свідчать про виражену ранозагоювальну дію починаючи із 2-ї стадії ранового процесу, що пояснюється наявністю біологічно-активних речовин (зокрема, мікроелементів), які входять до складу гелю.

При проведенні токсикологічних досліджень 2% досліджуваного гелю встановлено, що при його внутрішньошлунковому введенні в максимальній дозі 5000 мг/кг щурам і мишам середньосмертельну дозу встановити не вдалося. Протягом 14 днів загибелі тварин не відмічалось, клінічних проявів інтоксикації не виявлено, загальний стан тварин був задовільним, що підтверджувалося відсутністю змін у поведінці, координації рухів, інтенсивності та характеру рухової активності, реакції на подразники; шерсть була охайною і сухою, слизові оболонки блідо-рожевого кольору.

Одержані дані дозволяють вважати 2% гель на основі шоломниці байкальської перспективним протизапальним та репаративним засобом для лікування ран та опіків різного генезу та рекомендувати його для подальшого клінічного вивчення з метою впровадження в практичну медицину.

## Висновки

**1. При вивченні протизапальної активності 2% гелю на основі шоломниці байкальської встановлено, що гель здатний впливати на 2-у стадію запалення, можливо, за рахунок зменшення вмісту простагландинів, що підтверджується зменшенням набряку з найвищим піком антиексудативної активності на 3-у год. після відтворення запалення.**

**2. Одержані дані дослідження репаративної активності вказують на те, що загоєння лінійної рани у групі тварин, яких лікували 2% гелем на основі шоломниці байкальської, було найбільш інтенсивним на 12-у добу дослідження, що підтверджувалося статистично достовірним зниженням середнього розміру лінійної рани в 2 рази відносно нелікованих тварин.**

**3. Проведені дослідження вказують на відсутність токсичного впливу досліджуваного гелю за умов короткотривалої дії та місцево-подразнювальної дії гелю при нашкірному нанесенні та нанесенні на слизову оболонку ока. Згідно класифікації Сидорова К. К., з урахуванням шляху введення досліджуваного засіб відноситься до IV класу токсичності – малотоксичних речовин ( $\text{LD}_{50} > 2810$  мг/кг).**

## Литература

1. Исследование эффективности производных хитозана на процессы репаративной регенерации ожоговых ран в эксперименте / А. К. Байкулов [и др.] // Internat. Sci. and Practic. Confer. «WORLD SCIENCE». – 2016. – № 5 (9). – С. 53-58.

2. Олифирова О. С. Способ оптимизации лечения ран различного генеза / О. С. Олифирова, А. А. Козка // Тихоокеан. мед. журн. – 2019. – № 2. – С. 80-83.

3. Куркин В. А. Флавоноиды как биологически активные соединения

лекарственных растений / В. А. Куркин, А. В. Куркина, Е. В. Авдеева // *Фундамент. исслед.* – 2013. – № 11. – С. 1897-1901.

4. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. – Київ: Авіцена, 2001. – 516 с.

5. Березовская И. В. Методические рекомендации по изучению безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов / И. В. Березовская, Т. А. Гуськова, А. Д. Дуриев // *Биомед.* – 2011. – № 3. – С. 78-80.

6. Григорьева Н. А. Определение раздражающего действия офтальмектина // *Вест. Воронеж. гос. аграр. универ.* – 2017. – № 3 (54). – С. 75-81.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Под. ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

8. Нестероидные противовоспалительные средства: ключевые механизмы действия и нейропротективный потенциал / В. А. Кутяков [и др.] // *Эксперимент. и клин. фармакол.* – 2019. – № 2, Т. 82. – С. 38-46.

9. Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений / В. А. Барабой. – К.: Наук. думка, 1976. – 260 с.

Надійшла до редакції 04.11.2019

УДК 615.32:615.453.6:658.562:543.544.943.3

DOI:10.33617/2522-9680-2019-4-50

Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан, Р. Ф. Єрьоменко, М. О. Остапець  
**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ  
ХАРАКТЕРИСТИК ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ  
АКТИВНОСТІ НОВОГО ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ШОЛОМНИЦІ  
БАЙКАЛЬСЬКОЇ**

**Ключові слова:** шоломниця байкальська, феноли, протизапальна дія, репаративна активність.

У статті наведено результати експериментального дослідження можливого токсикологічного впливу та фармакологічної активності нового гелю на основі шоломниці байкальської. Встановлено, що досліджуваній засіб за класифікацією Сидорова К. К. з урахуванням шляху введення відноситься до IV класу токсичності – малотоксичних речовин ( $LD_{50} > 2810$  мг/кг) та не проявляє місцево-подразнювальної дії при нашкодженні нанесенні та нанесенні на слизову оболонку ока.

При дослідженні антиексудативної активності доведено, що 2 % гель на основі шоломниці байкальської здатний впливати на 2-ю стадію запалення за рахунок опосередкованого зменшення медіаторів запальної реакції (зокрема, простагландинів).

Вивчення репаративної активності на моделі лінійної рани свідчить про виражену ранозагоювальну дію починаючи із 2-ї стадії ранового процесу, що пояснюється наявністю мікроелементів, які входять до складу гелю (зокрема, кальцію). Таким чином, можна вважати 2 % гель на основі шоломниці байкальської перспективним протизапальним та репаративним засобом для лікування ран та опіків різного генезу.

Г. Д. Слипченко, Е. А. Рубан, Р. Ф. Еременко, М. А. Остапеч

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ  
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ГЕЛЯ  
НА ОСНОВЕ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО**

**Ключевые слова:** шлемник байкальский, фенолы, противовоспалительное действие, репаративная активность.

В статье представлены результаты экспериментальных исследований возможного токсикологического влияния и фармакологических свойств нового геля на основе шлемника байкальского. Установлено, что исследуемое средство по классификации Сидорова

К. К. с учетом пути введения относится к IV классу токсичности – малотоксичные вещества ( $LD_{50} > 2810$  мг/кг) и не проявляет местно-раздражающего действия при наружном нанесении и нанесении на слизистую оболочку глаза.

При исследовании антиэкссудативной активности доказано, что 2 % гель на основе шлемника байкальского способен влиять на 2-ую стадию воспаления за счет опосредованного уменьшения медиаторов воспалительной реакции (в частности, простагландинов).

Изучение репаративной активности на модели линейной раны свидетельствует о выраженном ранозаживляющем действии начиная со 2-й стадии раневого процесса, что объясняется наличием микроэлементов, которые входят в состав геля (в частности, кальция). Таким образом, можно считать 2 % гель на основе шлемника байкальского перспективным противовоспалительным и репаративным средством для лечения ран и ожогов различной генеза.

G. D. Slipchenko, O. A. Ruban, R. F. Yeromenko, M. O. Ostapets

**THE EXPERIMENTAL STUDYING OF TOXICOLOGICAL  
CHARACTERISTIC AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES  
OF NEW GEL BASED ON SCUTELLARIA BAICALENSIS**

**Keywords:** Scutellaria baicalensis Georgi, phenols, anti-inflammatory action, reparative activity.

The article presents the results of experimental studies of the toxicological effect and pharmacological properties of a new gel based on Scutellaria baicalensis. It was established that the studied medicine, according to the classification of Sidorov K.K., taking into account the route of administration, belongs to the IV degree of toxicity - low toxic substances ( $LD_{50} > 2810$  mg/kg) and does not show local irritating effect at applied externally and applied to the mucous membrane of the eye.

In the study of antiexudative activity, it was proved that a 2% gel based on Scutellaria baicalensis can effects on the 2nd stage of inflammation due to an indirect decrease in mediators of the inflammatory reaction (in particular, prostaglandins).

The study of reparative activity on the model of a cut wound indicates a pronounced wound healing effect starting from the 2nd stage of the wound process, that is explained by the presence of trace elements that are part of the gel (in particular calcium). Thus, a 2 % gel based on Scutellaria baicalensis can be considered as anti-inflammatory and reparative agent for the treatment of wounds and burns of different etiology.

