

## Дослідження фармакологічних властивостей гранул «Гіногран»

Ю.В.Юдіна, В.Г.Дем'яненко, Л.В.Деримедвідь, С.М.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет, кафедра фармакології  
Харків, Україна

У статті наведені дані дослідження фармакологічних властивостей гранул на основі порошку листя гінкго дволопатевого «Гіногран». Визначена гостра токсичність препарату, його антиексудативні та антиоксидантні властивості. За результатами досліджень зроблено висновок, що препарат здатен чинити антиоксидантну та мембранопротекторну дію. Крім того, дані експерименту говорять про наявність у гранулах «Гіногран» помірної мембраностабілізуючої дії.

**Ключові слова:** гінкго дволопатево (*Ginkgo biloba*), стандартний екстракт, гранули, фармакологічна дія.

### ВСТУП

Останні десятиріччя досвічені ботаніки, фармацевти, хіміки, лікарі приділяють велику увагу гінкго дволопатево (*Ginkgo biloba*) — єдиному сучасному представнику класу гінкгових (*Gingaceae*) [8].

Фармакологічна дія листя гінкго основана на його здатності пригнічувати процеси вільнорадикального окислення. Завдяки антиоксидантним властивостям препарати на основі листя гінкго впливають на утворення вазоактивних медіаторів та медіаторів запалення, що зумовлює їх здатність поліпшувати кровообіг та чинити протизапальну дію. Крім того, біологічно активні речовини листя гінкго значно впливають на метаболічні процеси у тканинах, поліпшують обмін речовин та оптимізують енергетичний обмін. Така комплексна фармакологічна дія пояснює їх високу терапевтичну ефективність при лікуванні багатьох захворювань [9-11].

Метою даного дослідження було визначити фармакологічні властивості препарату у формі гранул на основі порошку листя гінкго дволопатевого (ЛГД) «Гіногран».

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За об'єкт досліджень було обрано гранули на основі ЛГД «Гіногран», розроблені на кафедрі ЗТЛ НФаУ під керівництвом проф. В.Г.Дем'яненко. Препарат отримували методом вологої грануляції порошку ЛГД, як зв'язуючий розчин використовували 5% крохмальний клейстер.

У першій серії дослідів було проведено визначення гострої токсичності гранул «Гіногран» за методом Т.В.Пастушенко.

У другій серії дослідів проводили оцінку протизапальних властивостей гранул «Гіногран» на моделі гострого ексудативного запалення, індукованого субплантарним введенням 1% каррагеніну у щурів-самців масою 180-220 г. Препарат порівняння — стандартизований екстракт листя гінкго дволопатевого EGB 761 (SE). Вплив досліджуваних сполук на біохімічні показники крові піддослідних тварин визначали в динаміці згідно із загальновідомими методиками [4, 5].

Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали спектрофотометричним методом за реакцією з 0,8% розчином тіобарбітурової кислоти [10], активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) оцінювали методом Рейтмана-Френкеля [7].

Також було розраховано середній відсоток активності препаратів за антиоксидантною та мембраностабілізуючою дією за перші 4 год. експерименту. Дослідження гепатозахистних та антиоксидантних властивостей препарату проводили на моделі експериментального гепатиту у щурів, викликаного введенням тетрахлорметану ( $CCl_4$ ) [2, 7].

ТАБЛИЦА 1

**Вивчення гострої токсичності препарату «Гіногран»**

Доза, мг/кг	Вид тварин	Стать	Кількість тварин	Засіб введення	Кількість тварин	
					вижили	загинули
100	миші	самці	3/3	перорально	3/3	0/0
1000	миші	самці	3/3	перорально	3/3	0/0
10000	миші	самці	3/3	перорально	3/3	0/0
20000	миші	самці	3/3	перорально	3/3	0/0
100	щури	самці	3/3	перорально	3/3	0/0
1000	щури	самці	3/3	перорально	3/3	0/0
10000	щури	самці	3/3	перорально	3/3	0/0
20000	щури	самці	3/3	перорально	3/3	0/0

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

**Вивчення гострої токсичності гранул «Гіногран».** Результати досліджень гострої токсичності препарату «Гіногран», який вводили мишам перорально в широкому діапазоні доз, наведені в табл. 1.

Як видно з наведених даних, жодна з піддослідних тварин не загинула, що може свідчити про відсутність токсичних властивостей у препараті «Гіногран». Коефіцієнт видової чутливості гранул (КВЧ)  $\leq 1$ , що говорить про відсутність видової чутливості до лікарського засобу, що вивчається.

Таким чином, можна зробити висновок, що, згідно з існуючою класифікацією Сидорова, гранули «Гіногран» відносяться до класу нетоксичних речовин  $LD_{50} > 20000$  мг/кг.

**Вивчення антиексудативних властивостей препарату «Гіногран» при модельному каррагеніновому набряку у щурів та мишей.** У зв'язку з тим, що в раніше проведених дослідженнях для препаратів гінкго дволопатевого [12, 13] було встановлено наявність проти-запальної дії, нами проводилось вивчення антиексудативної активності гранул «Гіногран» на моделі каррагенінового набряку у щурів.

Результати даних дослідів наведені в табл. 2.

Встановлено, що на першу годину досліду при порівнянні з вихідним фоном набряк

у групі тварин з модельною патологією збільшився в 1,5 рази, до 2, 3 та 4 години — у 3, 4 і 3,2 разу відповідно, через добу спостерігалась тенденція до зменшення набряку, однак розмір лап у щурів не досягав норми і в порівнянні з вихідним фоном був вище.

Введення гранул «Гіногран» призвело до вірогідного зменшення набряку в порівнянні з нелікованими тваринами. Так, через 1 год. після індукції запалення антиексудативна активність гранул «Гіногран» склала 35,7%, до 2 год. — 33,5%, до 3 год. вона дорівнювала 32,1%. Через 4 год. експерименту активність препарату була 29,3%, а через добу — 20,7%.

Введення СЕ також призвело до зниження ексудативної реакції в порівнянні з групою нелікованих тварин. Антиексудативна активність СЕ дорівнювала 38,1% після 1 год., через 2, 3, 4, 24 год. складала 30,6%, 36,6%, 34,8%, 37,9% відповідно.

У наших дослідженнях також було проведено підрахунок середньодобової антиексудативної активності, за величиною якої вивчені препарати можна розташувати в наступній послідовності за мірою зменшення даної активності: СЕ (35,8%) > гранули «Гіногран» (30,2%).

Оскільки будь-який протизапальний процес супроводжується біохімічними змінами в крові [1, 4], нами проводилось вивчення впливу до-

ТАБЛИЦА 2

**Антиоксидантна, мембранопротекторна та антиексудативна активність гранул «Гіногран» та СЕ на моделі каррагенінового набряку у щурів (n=6)**

Умови досліду	Антиоксидантна активність, %	Мембранопротекторна активність, %	% антиексудативної активності					
			1 год.	2 год.	3 год.	4 год.	24 год.	середньодобова
СЕ	28,4	27,5	38	30,6	36,6	34,8	37,9	35,8
Гранули «Гіногран»	30,4	38,8	35,7	33,5	32,1	29,3	20,7	30,2

Примітка: n — кількість тварин у групі.

ТАБЛИЦЯ 3

## Вплив гранул «Гіногран» на показники перекисного окислення ліпідів печінки у щурів та інтенсивності цитолітичних процесів при експериментальному гепатиті

Показник	Інтактактні, n=7	Патологія, n=7	Сілібор, n=8	Гранули «Гіногран», n=8
Доза	-	-	25 мг/кг	5 мг/кг
Маса печінки на 100 г	2,52±0,19	3,24±0,64	2,17±0,21	2,35±0,42
ДК, мкмоль/г	6,31±1,42	12,96±4,57*	7,41±0,56	7,32±1,91
ВГ, ум.од.	56,28±8,1	29,64±2,01	41,74±4,87	38,05±4,36
МДА, мкмоль/г	100,70±15,5	176,45±12,06*	109,25±6,15*	114,3±5,2
АлАТ, мкмоль /г*л*37°C	1,01±0,02	1,74±0,12	1,21±0,14	1,37±0,17

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$ , відхилення вірогідне по відношенню до контролю; n – кількість тварин у групі.

сліджуваних препаратів на активність АсАТ та МДА в сироватці крові в умовах каррагенінового набряку [1-7, 10].

При з'ясуванні здатності гранул «Гіногран» та СЕ впливати на рівень МДА в сироватці крові при каррагеніновому запаленні було підраховано їх середній відсоток активності за перші 4 год. експерименту. При цьому встановлено, що найбільшу антиоксидантну активність проявляють гранули «Гіногран» (30,4%), а СЕ незначно їм поступаються (28,4%), (табл. 2).

Для оцінки мембранопротекторної дії препаратів, що вивчали, нами також була використана величина середньої активності за перші 4 год. експерименту, яка показала, що максимальну мембраностабілізуючу активність проявили гранули «Гіногран» (38,8%), а ефект СЕ був дещо меншим (27,5%) (табл. 2).

З цього можна зробити висновок, що вивчені препарати, проявляючи антиексудативну активність, здатні чинити антиоксидантну та мембранопротекторну дію.

**Вивчення антиоксидантної активності гранул «Гіногран».** Інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та стан антиоксидантної системи можна оцінити шляхом визначення у тканинах печінки рівня продуктів ПОЛ: МДА, дієнових кон'югатів (ДК) та відновленого глутатіону (ВГ). Крім цього визначали активність АлАТ у сироватці крові [1-3, 6].

Результати дослідження наведені в табл. 3.

Як показано в табл. 3, патологія печінки, викликана пероральним введенням ССІ<sub>4</sub>, характеризується накопиченням кінцевих (МДА) та проміжних (ДК) продуктів окислення ліпідів, різким зниженням активності антиоксидантної системи (ВГ) й активацією цитолізу (АлАТ).

Так, маса печінки нелікованих тварин збільшилась в 1,28 разу, рівень МДА в гомогенаті пе-

чінки збільшилася в 1,7 разу; ДК – у 2,05 разу, вміст ВГ зменшився в 1,9 разу в порівнянні з інтактними тваринами. Рівень АлАТ збільшився у 1,7 разів у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 3).

Лікувально-профілактичне застосування гранул «Гіногран» призвело до зменшення інтенсивності процесів ПОЛ у печінці, про що свідчить зниження рівня МДА в 1,5 рази, ДК – в 1,7 разу. Рівень ВГ під впливом вивченого препарату збільшився у 1,3 рази. Маса печінки щурів, лікованих гранулами «Гіногран», зменшилась в 1,37 разу, а рівень АлАТ знизився в 1,27 разу в порівнянні з нелікованою групою.

Препарат порівняння сілібор за усіма показниками, що вивчали (табл. 3), показав дещо більш високу активність, ніж «Гіногран». Це підтверджується нормалізацією рівня МДА, ДК і АлАТ, а також збільшенням у порівнянні з нелікованою патологією вмісту ВГ.

Таким чином, дані експерименту свідчать про наявність у гранул «Гіногран» помірної антиоксидантної і мембраностабілізуючої активності. Проводячи порівняльний аналіз ефективності гранул «Гіногран» та сілібора (табл. 3), видно, що «Гіногран» у вивченій дозі та при вивченому режимі вживання декілька поступав сілібору, однак ця різниця була статистично невірогідна ( $P > 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. Було проведено дослідження гострої токсичності препарату «Гіногран» та визначено, що даний лікарський засіб відноситься до класу нетоксичних речовин.

2. На моделях гострого ексудативного запалення та експериментального гепатиту було визначено, що препарат проявляє антиексудативну активність та має антиоксидантну і мембранопротекторну дію.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рек. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
  2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — С.-Пб.: Питер, 1995. — 297 с.
  3. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. // Укр. мед. альманах 1999. — Т.2, №4. — С. 184.
  4. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств / С.М.Дроговоз, Н.А.Мохорт, И.А.Зупанец, Л.В.Яковлева, Б.М.Клебанов. — К.: ФК МЗ Украины, 1994. — 40 с.
  5. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / С.М.Дроговоз, С.И.Сальникова, Н.П.Скакун, В.В.Слышков. — К.: ФК МЗ Украины, 1994. — 46 с.
  6. Справочник по клинической химии / Под ред. М.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1999. — 215 с.
  7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
  8. Glisson J., Crawford R., Street S. // Nurse Pract. — 1999. — Vol. 24. — №6. — P. 28-31.
  9. Akiba S., Kawauchi T., Oka T., Hashizume T., Sato T. // Biochem Mol Biol Int. — 1998. — Vol. 46. — №6. — P. 1243-1248.
  10. Lee S.L., Wang W.W., Lanzillo J., Gillis C.N., Fanburg B.L. // Biochem Pharmacol. — 1998. — Vol. 56. — №4. — P. 527-533.
  11. Lugasi A., Horvahovich P., Dworschjak E. // Phytother Res. — 1999. — Vol. 13. — №2. — P. 160-162.
- Ю.В.Юдина, В.Г.Демьяненко, Л.В.Дери-медведь, С.М.Дроговоз. Исследование фармакологических свойств гранул «гиногран». Харьков, Украина.**
- Ключевые слова:** гинкго двулопастное, стандартный экстракт, гранулы, фармакологическое действие.
- В представленной статье приведены данные исследований фармакологических свойств гранул на основе порошка листьев гинкго двулопастного «Гиногран». Определена острая токсичность препарата, его антиэкссудативные и антиоксидантные свойства. В результате исследований были сделаны выводы, что препарат способен оказывать антиоксидантное и мембранопротекторное действие. Кроме того данные эксперимента говорят о наличии у гранул «Гиногран» умеренной мембраностабилизирующей активности.
- Iu. V. Iudina, V. G. Demianenko, L. V. Derimedved, S. M. Drogovoz. Research of granules «ginogran» pharmacological properties. Kharkiv, Ukraine.**
- Key words:** Ginkgo biloba, standard extract, granules, pharmaceutical action.
- This article is devoted to researches of pharmacological properties of granules «Ginogran» on basis of a Ginkgo biloba leaves powder. It has been determined acute toxicity of a preparation, its antiexudative and antioxidant properties. As a result of researches the conclusions were made, that the preparation is capable to render antioxidant and membrane protective action. Besides the data of experiment told about the presence in granules «Ginogran» moderate membrane stabilized activity.

Надійшла до редакції 15.11.2009 р.