

**ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ І ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАСТОЙКИ СКЛАДНОЇ «АТЕРОФІТ-НОРМА»****Хохлова К. О., Вишневська Л. І., Набока О. І., Гарна С. В.***Національний фармацевтичний університет*

**Вступ.** Запалення є основним патогенетичним компонентом більшості захворювань різної етіології та однією з найбільш важливих проблем загальної патології і клініки, а проблема його фармакологічної корекції, як і раніше, залишається актуальною і до кінця не вирішеною проблемою сучасної медицини [1]. Відповідно до сучасних уявлень про патогенез запальних реакцій одним із провідних механізмів ушкодження сполучної тканини є процес вільно-радикального окиснення (ВРО). Тривала активація окисних процесів призводить до розвитку синдрому ліпопероксидації, який полягає в ушкодженні мембранних ліпідів, порушенні ресинтезу АТФ, накопиченні продуктів переокисної деструкції ліпідів і білків. Надмір переокисів ліпідів порушує фізико-хімічну структуру мембран клітин, інгібує їх ферментні системи, інактивує цитоплазматичні ферменти, знижує активність тіолових ферментів, що призводить до розвитку альтеративних і ексудативних процесів у тканинах. Для фармакологічної корекції запалення традиційно використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Механізм дії більшості таких препаратів пов'язаний зі здатністю пригнічувати синтез простагландинів шляхом блокади ферментів циклооксигенази (ЦОГ) обох типів: ЦОГ<sub>1</sub> і ЦОГ<sub>2</sub> [7]. Крім того, деякі НПЗЗ здатні інгібувати утворення вільних радикалів, результатом чого є їх антиокиснювальна, антиоксидантна та мембраностабілізуювальна дія [2]. На жаль, позитивний вплив НПЗЗ супроводжується великою кількістю побічних ефектів (ульцерогенна дія, бронхоспастичні реакції, пригнічення тканинного метаболізму тощо), що суттєво обмежує можливість їх застосування. Тому у світі зберігається підвищена зацікавленість у пошуку нових НПЗЗ, можливо, з нетрадиційним механізмом дії і, безумовно, з мінімальними побічними ефектами. Перспективними у цьому відношенні є субстанції рослинного походження [4, 8-10]. Аналіз літератури дозволив встановити, що лікарські засоби природного походження чинять різнобічну комплексну дію на перебіг патологічних процесів в організмі [3, 4]. Різні галенові препарати з офіційних рослин, а також відвари, настої, екстракти тощо, завдяки сумі діючих речовин володіють полімодальністю ефектів. Для більшості препаратів характерні добра переносимість, відсутність синдрому відміни і токсичності стосовно паренхіматозних органів [3, 4]. Лікарські рослини застосовуються не тільки в якості монопрепаратів, але і як склад-

ні лікарські засоби, як сировина для подальшого синтезу ефективних речовин.

**Метою** нашої роботи була розробка складу настойки складної «Атерофіт-норма» для терапії серцево-судинних захворювань, вивчення гострої токсичності та порівняльний аналіз антиексудативної дії 6-ти зразків з різною концентрацією діючих речовин і спиртоводних розчинів.

**Матеріали та методи.** Об'єктами наших досліджень були зразки настойки складної «Атерофіт-норма» з фітокомпозиції плодів, квіток та листя глоду, суцвіття конюшини і трави сухоцвіту з різною концентрацією діючих речовин та спиртоводних розчинів. Для виготовлення 1 л зразків № 1, 3, 5 брали 60,0 г плодів глоду, 40,0 г квіток та листя глоду, 60,0 г суцвіття конюшини та 40,0 г трави сухоцвіту з використанням необхідної кількості розчинника – 40 %, 50 %, 70 % спирту етилового відповідно. Для виготовлення 1 л зразків № 2, 4, 6 брали 30,0 г плодів глоду, 20,0 г квіток та листя глоду, 30,0 г суцвіття конюшини та 20,0 г трави сухоцвіту з використанням необхідної кількості розчинника – 40 %, 50 %, 70 % спирту етилового відповідно.

Гостру токсичність сухого залишку настойки складної вивчали на інтактних білих мишах вагою 18-24 г по 6 тварин у серії з кожною дозою. Досліджуваний засіб вводили внутрішньошлунково у діапазоні доз від 500 мг/кг до 5000 мг/кг (при високих дозах за 2-3 прийоми з інтервалом 30 хвилин). За тваринами спостерігали протягом двох тижнів.

Вивчення протизапальної активності проводили на ексудативній фазі гострого асептичного запалення, яке було викликане субплантарним введенням розчину карагеніну. При визначенні протизапальної активності використовували безпородних білих щурів-самиць вагою 200-220 г [5]. Індукцію гострого асептичного запалення проводили шляхом субплантарної ін'єкції 0,1 мл 1 % розчину карагеніну [9]. Досліджувані зразки настойки складної вводили дослідним щурам внутрішньошлунково у профілактичному режимі одноразово за 1 год. до індукції запалення у дозах 0,1 мл на 100 г маси тварини. Як препарати порівняння використовували настойку плодів глоду у дозі 0,1 мл на 100 г маси тварини і диклофенак натрію (інгібітор циклооксигенази) у дозі 8 мг/кг. Вираженість запального процесу оцінювали за збільшенням об'єму ураженої кінцівки, який вимірювали до введення флогогену та через три години після

введення флоготропного агента за допомогою онкометра за Захар'євським. Це дозволяє зробити припущення про характер та вираженість впливу досліджуваного засобу на утворення простагландинів. Ступінь пригнічення набряку під дією препаратів визначали у порівнянні з нелікованими тваринами згідно з методичними рекомендаціями ФК МОЗ України [5]. Дослідні тварини були розподілені на 9 груп по 7 тварин у кожній: 1 група – контрольні тварини з набряком; 2 група – тварини, які отримували зразок № 1; 3 група – тварини, які отримували зразок № 2; 4 група – тварини, які отримували зразок № 3; 5 група – тварини, які отримували зразок № 4; 6 група – тварини, які отримували зразок № 5; 7 група – тварини, які отримували зразок № 6; 8 група – тварини, які отримували референтний препарат настойку плодів глоду у дозі 0,1 мл/100 г маси тварини; 9 група – тварини, які отримували референтний препарат диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг. До щурів ставилися за правилами «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та наукових цілях».

**Результати й обговорення.** Результати визначення гострої токсичності свідчать, що протягом проведення експерименту ознак інтоксикації не спостерігалось, усі тварини залишилися живими, не було виявлено відхилень від норми в поведінкових реакціях, а введення більш високої дози (> 5000 мг/кг) було утруднено, що свідчить про неможливість встановити середньосмертельну дозу для ми-

шей. Не було виявлено також патологічних змін головного мозку, внутрішніх органів, шкіри, підшкірної клітковини у дослідних тварин. Результати проведеного дослідження дозволяють віднести цю субстанцію до класу щонайменше малотоксичних сполук (IV клас токсичності) згідно із загальноприйнятою класифікацією токсичності К. К. Сидорова [6].

Як видно з даних таблиці щодо протизапальної активності, у порівнянні з вихідним фоном, набряк у групі тварин з модельною патологією збільшився у 2,69 рази. Уведення досліджуваних зразків тваринам 1-6 груп з набряком, викликаним карагеніном, приводило до пригнічення ексудативної реакції різного ступеня вираженості у порівнянні з групою нелікованих тварин. Найбільш виражений пригнічувальний вплив на розвиток запальної реакції впродовж усього терміну спостереження виявлено у дослідних групах щурів, яким вводили зразки № 3 і 4 настойки складної у дозі 0,1 мл/100 г маси тварини.

Отже, проведені експериментальні дослідження з вивчення антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку у щурів свідчать про високий рівень антиексудативної активності усіх досліджуваних зразків настойки складної. При цьому зразки № 3 і № 4 мають більш виражені антиексудативні властивості у порівнянні з іншими зразками, що досліджувались, та референтним препаратом настойкою плодів глоду. За антиексудативним ефектом вказані зразки та препарат порівняння настойка плодів глоду поступаються диклофенаку натрію.

**Таблиця.** Антиексудативна активність зразків настойки складної на моделі гострого ексудативного запалення у щурів, викликаного карагеніном ( $M \pm m$ ),  $n = 7$

Умови досліджу	Доза	Приріст об'єму кінцівки із запаленням у порівнянні з вихідною величиною через 3 год, у.о.	Антиексудативна активність, %
Контрольний набряк	–	22,4±3,65	–
Зразок № 1	0,1 мл/100 г маси тварини	13,1±2,9*	41,5
Зразок № 2		14,2±3,12*	36,6
Зразок № 3		12,9±2,9*	42,4
Зразок № 4		12,5±2,5*	44,2
Зразок № 5		13,9±3,0*	37,9
Зразок № 6		14,1±3,4*	37,1
Настойка плодів глоду	0,1 мл/100 г маси тварини	14,0±3,1*	37,5
Диклофенак натрію	8 мг/кг	10,9±2,32*	51,3

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$ , у порівнянні з контролем на набряк.

**Висновки:**

1. У результаті проведених досліджень розроблено склад настойки складної «Атерофіт-норма», що містить плоди, квітки та листя глоду, суцвіття конюшини і траву сухоцвіту для терапії серцево-судинних захворювань.

2. Результати вивчення гострої токсичності сухого залишку розробленої настойки складної ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) дозволили віднести цю субстанцію, за загальноприйнятою класифікацією токсичності сполук К. К. Сидорова, до класу малотоксичних.

3. При оцінці антиексудативної активності 6-ти зразків настойки складної встановлено, що біологічно активні речовини, які містяться у досліджуваних зразках, здатні інгібувати дію карагеніну у щурів. Зразки настойки складної № 3 і № 4 у дозі 0,1 мл/100 г маси тварини виявили виражений антиексудативний ефект, зменшуючи за рахунок пригнічення циклооксигенази величину карагенінового набряку на 42,4% і 44,2 % відповідно та перевищуючи референтний препарат настойку плодів глоду.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Воспаление: руководство для врачей / под ред. Серова В. В. та ін. – М. : Медицина, 1995. – 640 с.
2. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные средства: новые представления о механизме действия и новые возможности / Г. В. Дзяк // Лікування та діагностика. – 1997. – № 3. – С. 12 – 16.
3. Кортиков В.Н. Справочник лекарственных растений / В. Н. Кортиков, А. Н. Кортиков. – Ростов н/Д: «Издательский дом «Проф-Пресс», 2004. – 800 с.
4. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / відп. ред. А.М. Гродзінський. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
5. Методические рекомендации ФК МЗ Украины по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве НПВС. – К. : Академперіодика, 1994. – 40 с.
6. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 47 – 51.
7. Страчунский Л.С. Нестероидные противовоспалительные средства / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – Смоленск, 1997. – 70 с.
8. Anti-inflammatory, gastroprotective, free-radical-scavenging, and antimicrobial activities of hawthorn berries ethanol extract / V.M. Tadić, S. Dobrić, G.M. Marković et al. // J. Agric. Food Chem. – 2008. – Vol. 56, № 17. – P. 7700 – 7709.
9. Di Rosa M. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenin and turpentine / M. Di Rosa, J. P. Giroud, D. A. Villinghby // J. Pathol. – 1971. – Vol. 104, № 15. – P.29.
10. Phenolic constituents and antioxidant capacities of *Crataegus monogyna* (Hawthorn) callus extracts / T. Bahorun, E. Aumjaud, H. Ramphul et al. Nahrung. – 2003. – Vol. 47, № 3. – P. 191–198.

**Хохлова К. О., Вишневська Л. І., Набока О. І., Гарна С. В.** Фармакологічне вивчення протизапальної активності і гострої токсичності настойки складної «Атерофіт-норма» // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 60-62.

За даними проведених досліджень було обрано оптимальний склад настойки складної, що містить лікарську рослину сировину глоду, конюшини та сухоцвіту у співвідношенні сировина – готовий продукт 1:10, розчинник – 50 % спиртоводний розчин. Вивчення гострої токсичності сухого залишку настойки складної ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) дозволило віднести цю субстанцію, згідно із загальноприйнятою класифікацією токсичності сполук К. К. Сидорова, до класу малотоксичних. Обраний зразок настойки складної у дозі 0,1 мл/100 г маси тварини виявив виражений антиексудативний ефект, зменшуючи величину карагенинового набряку на 44,2 %.

**Ключові слова:** настойка складна, гостра токсичність, протизапальна дія

**Хохлова Е. А., Вишневская Л. И., Набока О. И., Гарная С. В.** Фармакологическое изучение противовоспалительной активности и острой токсичности настойки сложной «Атерофит-норма» // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 60-62.

В результате проведенных исследований был выбран оптимальный состав комбинированной настойки, содержащей лекарственное растительное сырье боярышника, клевера и сушеницы в соотношении сырье – готовый продукт 1:10, растворитель – 50 % спиртоводный раствор. Изучение острой токсичности сухого остатка настойки сложной ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) позволило отнести данную субстанцию, согласно общепринятой классификации токсичности соединений К. К. Сидорова, к классу малотоксичных. Выбранный образец настойки сложной в дозе 0,1 мл/100 г массы животного проявил выраженный антиэксудативный эффект, уменьшая величину карагенинового отека на 44,2 %.

**Ключевые слова:** настойка сложная, острая токсичность, противовоспалительное действие

**Khokhlova K. O., Vishnevskaya L. I., Naboka O. I., Garny S. V.** Pharmacological study of antiinflammatory activity and acute toxicity of complex tincture «Atherophyt-norma» // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 60-82.

In the result of conducted researches the optimal composition of complex tincture was chosen. It contains herbal raw materials of Hawthorn, Red Clover and Cudweed, and was obtained using 1 part of herbal drug and 10 parts of extraction solvent 50% ethanol. The study of acute toxicity of dry residue of complex tincture ( $LD_{50} > 5000$  mg/kg) allow to rate it as low toxic substance, according to common classification of toxicity by K. K. Sidorov. The chosen sample of complex tincture at the dose of 0,1 ml/100 g of weight of animal revealed evident antiexudative activity due to decrease of caragenin edema to 44,2 %

**Key words:** complex tincture, acute toxicity, anti-inflammatory activity

Надійшла 08.09.2012 р.

Рецензент: проф. Л.В.Савченкова