

О.В. Должикова, Л.М. Малоштан, Д.Ю. Должиков

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ БДЖОЛИНОЇ ОТРУТИ "АПІВЕН"

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** протизапальна активність, бджолина отрута

Проведені дослідження протизапальної активності таблеток на основі бджолиної отрути "Апівен" в дозі ЕД<sub>50</sub> - 0,3 мг/мл на моделях травматичного пошкодження стопи у щурів та ватної гранульоми. Встановлено, що таблетки "Апівен" проявляють антиексудативну дію, не поступаючись препаратам порівняння - гепариновій мазі та гелю диклофенак, а за антипроліферативним ефектом перевершують референс-препарати.

Тромботичні захворювання вен є однією з важких патологій, лікування якої – актуальна проблема для сучасної медицини та фармації. Це зумовлено тим, що розповсюдженість і частота захворювань вен нижніх кінцівок постійно збільшуються. У розвитку тромбозів та тромбофлебітів відіграють важливу роль запальні процеси, так як під час запального процесу відбувається активація ендотелію та лейкоцитів. Ця активація включає виділення медіаторів запалення на поверхні тромбоцитів і лейкоцитів, а також тканинного фактора на поверхні ендотеліальних клітин судин, з наступним зв'язуванням та активацією факторів зовнішнього шляху згортання. Ці фактори сприяють продукуванню у всьому внутрішньо судинному просторі тромбіну. Тромбін в свою чергу є не тільки активатором фібриногену, але й, володіючи властивостями медіатора запалення, ще більше активує судинний ендотелій і лейкоцити до продукування медіаторів, які сприяють згортанню крові [3,10]. Під час перебігу тромбофлебіту на зміну процесу ретракції приходить процес сполучнотканинного заміщення тромбу, швидкість якого прямо пропорційна ступеню важкості запального процесу [7].

Дані літератури свідчать про застосування бджолиної отрути для лікування процесів запалення [1].

Нами були вивчені таблетки для зовнішнього застосування на основі бджолиної отрути – "Апівен", розроблені фахівцями НФаУ.

**Мета досліджень** – вивчити вплив таблеток "Апівен" на розвиток та перебіг запального процесу на моделі травматичного пошкодження стопи у щурів та дослідити вплив розчину таблеток "Апівен" на останню фазу запалення – фазу проліферації, під час якої відбувається розмноження клітинних елементів сполучної тканини та утворення рубця на моделі "ватної гранульоми".

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Травматичне пошкодження стопи у щурів викликали за методом запропонованим Чайкою Л.О. та співавт. [9]. Ватну гранульому моделювали відповідно до Методичних рекомендацій [2].

Досліди проводили на нелінійних щурах-самцях. Таблетки "Апівен" досліджували в дозі ЕД<sub>50</sub> – 0,3 мг/мл. В якості препаратів порівняння обрані гепаринова мазь в дозі 100 ОД/1 г та 1% гель диклофенак. Тварини були поділені на групи: перша група – нелікований контроль, друга – тварини, яким застосовували гепаринову мазь, третя – тварини, яким застосовували гель диклофенаку, четверта – тварини, яким застосовували розчин таблеток "Апівен" у дозі 0,3 мг/мл. Антипроліферативний ефект препаратів оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість грануляційної тканини навколо імплантованої кульки щодо нелікованого контролю.

Дані, отримані під час експерименту, наведені в таблиці 1 та на рисунку 1.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка антиексудативної дії таблеток "Апівен" та препаратів порівняння гепаринової мазі та гелю диклофенаку при травматичному пошкодженні стопи у щурів ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )

Група, доза	Час після травмування і початку лікування					
	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	9 доба	11 доба
	ІЕ, %	ІЕ, %	ІЕ, %	ІЕ, %	ІЕ, %	ІЕ, %
Контрольна патологія	-	-	-	-	-	-
Диклофенак гель 1 %	37	33	42	73	93	100
Гепаринова мазь 100 ОД/1 г	23	28	34	44	71	94
Апівен 0,3 мг/мл	-	27	42	77	96	100

ІЕ, % - індекс ефекту у відсотках.

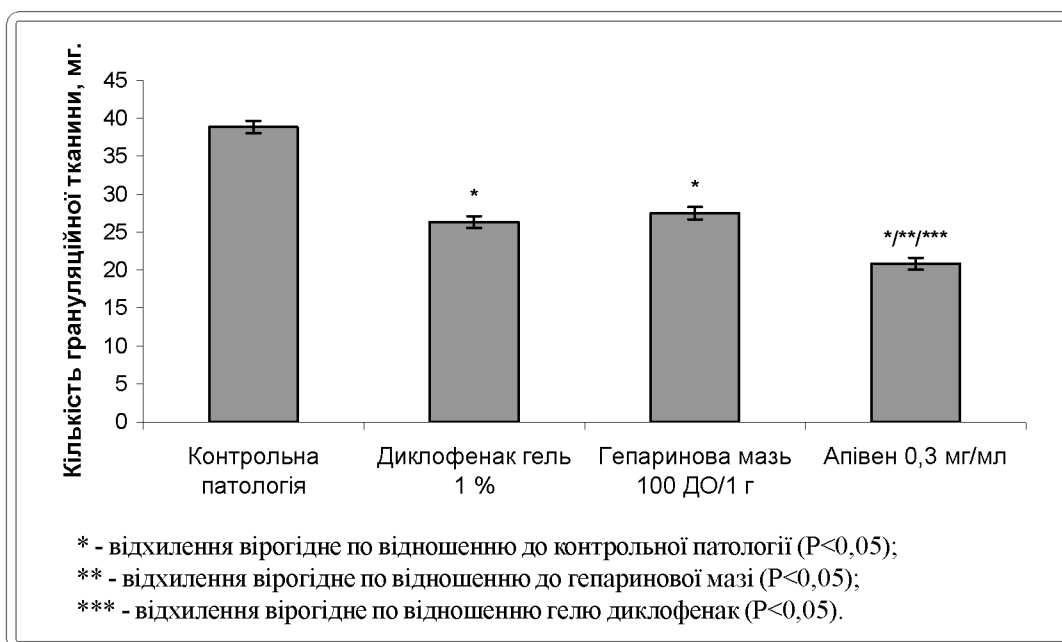


Рис. 1 Антипроліферативна дія таблеток "Апівен" та препаратів порівняння гепаринової мазі та гелю диклофенаку на моделі ватної гранульоми у щурів (n=6)

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виходячи з даних таблиці 1, травмування стопи у щурів групи контрольної патології супроводжується розвитком набряку, максимальне збільшення якого реєструється через 1 добу після нанесення травми і складає  $22,6 \pm 1,92$  у.о. Надалі в цій групі спостерігається повільне зменшення набряку з нормалізацією об'єму травмованої стопи до 13-14 доби.

Отримані результати свідчать, що в умовах травматичного запального набряку таблетки "Апівен" в дозі 0,3 мг/мл проявляють антиексудативну дію та на 5-ту добу перевищують препарат порівняння – гепаринову мазь (34% та 42% відповідно). В порівнянні з препаратом гелем диклофенаку як таблетки "Апівен", так і мазь гепаринова на ранніх етапах запалення поступаються за виразністю антиексудативної дії, але вже на 7-му добу таблетки "Апівен" (77%) були за ефективністю на рівні гелю диклофенаку (73%) та достовірно перевищували гепаринову мазь (44%). Це може бути пояснено властивостями деяких складових бджолиної отрути (мелітин, МСД-пептид) стимулювати активність гіпофізарно-надниркової системи, в результаті чого виділяється протизапальний гормон – кортизол, а також збільшувати кількість цАМФ – активної речовини, яка стимулює діяльність ендокринних залоз та пригнічує запальні реакції [4,6]. Також встановлено, що протизапальні властивості бджолиної отрути можуть бути пояснені здатністю мелітину зупинити рух лейкоцитів до вогнища запалення [8].

Таким чином, отримані результати свідчать, що в умовах травматичного запального набряку таблетки "Апівен" у дозі 0,3 мг/мл проявили виражену антиексудативну активність, за якою достовірно перевершували референс-препарат – гепаринову мазь та були на рівні гелю диклофенаку.

Під час дослідження впливу таблеток "Апівен" та референс-препаратів на утворення патологічної сполучної тканини, бачимо, що дані рис. 1 свідчать, що у контрольній групі нелікованих тварин зафіксована максимальна кількість грануляційної тканини.

У тварин на тлі лікування таблетками "Апівен" в дозі 0,3 мг/мл спостерігали достовірне зменшення розростання грануляційної тканини щодо нелікованого контролю на 46,4%. За антипроліферативним ефектом таблетки "Апівен" перевищували референс-препарати – гепаринову мазь (29,2%) та диклофенак гель (32,2%), що обумовлює використання бджолиної отрути для усунення патологічно утвореної сполучної тканини.

Таким чином, отримані результати демонструють наявність у таблеток "Апівен" в дозі 0,3 мг/мл (ЕД50) антипроліферативної дії, за якою "Апівен" перевершує референс-препарати – гепаринову мазь та гель диклофенак.

**ВИСНОВКИ**  
 В умовах травматичного запального набряку таблетки "Апівен" в дозі 0,3 мг/мл проявляють антиексудативну дію, не поступаючись препаратам порівняння – гепариновій мазі та гелю диклофенак.

На моделі ватної гранульоми таблетки "Апівен" в дозі 0,3 мг/мл проявляють антипроліферативну дію, перевершуючи за ефективністю препарати порівняння – гепаринову мазь та гель диклофенак.

Виходячи з вищенаведеного, можна зробити вис-

новок, що таблетки "Апівен" можуть бути рекомендовані для зовнішнього застосування в якості препарату для усунення патологічних станів, в основі розвитку яких лежать запальні процеси.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов М.Ю., Измайлов С.Г., Измайлов Г.А. Хронические заболевания вен нижних конечностей: Учебное пособие. - Н.Новгород: ФГУИПП "Нижеполиграф", 2002. - 128 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
3. Кириенко А.И., Золотухи И.А. Острый варикотромбофлебит: диагностика, основные принципы лечения и профилактики // Русский медицинский журнал. - 1999. - Т.7. - № 13(95). - С. 600-605.
4. Комаров А.А. Пчеловодство (учебно-справочная книга). - Тула: "Ритм", 1992. - 224 с.
5. Омаров Ш.М. Пчелиный яд и свертывающая система крови. - Махачкала: Даг. кн. изд-во. - 1977. - 43 с.
6. Омаров Ш.М. Физиологический анализ антикоагулирующего действия зоотоксинов // В кн.: Механизм действия зоотоксинов (Межвузовский сборник). - Горький: Изд. ГГУ, 1982. - С.31-37.
7. Развозова Е.П. Пчелиный яд в системе профилактики и лечения рубцов // Механизмы действия зоотоксинов. - 1977. - Вып. 5. - С.124-127.
8. Стойриш Н.П. Продукты пчеловодства и их использование. - М.: Росельхозиздат, 1976. - 175 с.
9. Чайка Л.О., Лукашов С.В., Комісаренко С.М., Деркач А.І., Беліков В.В. Дослідження антиексудативної дії Ескувіту - препарату на основі екстракту плодів гірко каштану звичайного // Фармаком. - 2001. - №2. - С.74-77.
10. Gill W. Воспалительно-коагуляционный ответ, внешний путь образования тромбина и интерпретация новой теории времени активированного свертывания // Perfusion. - 2001. - V.16, N.1 - P.27-35.

Надійшла 27.02.2008р.

Е.В. Должикова, Л.Н. Малоштан, Д.Ю. Должиков

#### Исследование противовоспалительной активности таблеток на основе пчелиного яда "Апівен"

Проведены исследования противовоспалительной активности таблеток на основе пчелиного яда "Апівен" в дозе ЭД<sub>50</sub> - 0,3 мг/мл на моделях травматического повреждения стопы у крыс и ватной гранулёмы. Установлено, что таблетки "Апівен" проявляют антиэкссудативное действие, не уступая препаратам сравнения - гепариновой мази и гелю диклофенак, а по антипролиферативному эффекту превышают референс-препараты.

**Ключевые слова:** *противовоспалительная активность, пчелиный яд*

Ye. V. Dolzhikova, L.N. Maloshtan, D.Yu. Dolzhikov

#### Research of anti-inflammatory activity of tablets "Apiven" on the basis of bees venom

Are carried out researches of antiinflammatory activity of tablets " Apiven" on the basis of bee venom in doze ED<sub>50</sub> - 0,3 mg/ml on models of traumatic damage stops at rats and cotton granuloma. It was shown that tablets "Apiven" demonstrate antiexsudation activity, not conceding preparations of comparison - heparin ointments and to gel diklophenak, and on antiproliferation activity exceeding reference-medicines.

**Key words:** *antiinflammatory activity, bee sting*

#### Відомості про авторів:

**Малоштан Людмила Миколаївна**, д.біол.н., професор, завідувач кафедри біології, фізіології та анатомії Національного фармацевтичного університету;

**Должикова Олена Вікторівна**, к.фарм.н., доцент кафедри біології, фізіології та анатомії Національного фармацевтичного університету;

**Должиков Дмитро Юрійович**, провізор.

#### Адреса для листування:

Малоштан Людмила Миколаївна, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, кафедра біології, фізіології та анатомії Національного фармацевтичного університету. Тел.: (057) 706-30-73