

Мохамад Махмуд Ассаф, К.Г. Щокіна, С.М. Дроговоз, Л.В. Деримедвідь

## ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИНАБРЯКОВОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ТА КОРЕНЯ ЛОПУХА

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** протинабрякова активність, екстракти кореня та листя лопуха великого.

**Ключевые слова:** противоотечная активность, экстракты корня и листьев лопуха большого.

**Key words:** antiexudative activity, extracts of roots and leaves of the common burdock.

Наведено результати експериментального дослідження антиексудативної дії екстрактів кореню та листя лопуха великого. Визначено, що на моделях гострого асептичного запалення екстракт листя лопуха великого виявив виражену антиексудативну дію, якою не поступався (зімозановий набряк) або поступався на 10% (карагеніновий набряк) препаратам порівняння. Екстракту кореня лопуха властива помірна антиексудативна дія, якою поступається впливу екстракту листя лопуха, диклофенаку натрію (карагеніновий набряк) і кверцетину (зімозановий набряк). Оскільки екстракт листя лопуха виявив виражену антиексудативну дію на обох моделях набряків, можна припустити, що механізм протизапальної дії густих екстрактів лопуха, на відміну від класичних нестероїдних протизапальних засобів та кверцетину, не пов'язаний із пригніченням циклооксигенази або ліпоксигенази.

Приведены результаты экспериментального исследования антиэкссудативного действия экстрактов корня и листьев лопуха большого. Доказано, что на моделях острого асептического воспаления экстракт листьев лопуха проявил выраженное антиэкссудативное действие, по которому он не уступал (зімозановий набряк) или уступал на 10% (карагеніновий набряк) препаратам сравнения. Экстракт корня лопуха обладает умеренным антиэкссудативным действием, по которому уступает экстракту листьев лопуха, диклофенаку натрия (карагеніновий набряк) и кверцетину (зімозановий набряк). Поскольку экстракт листьев лопуха проявил выраженное антиэкссудативное действие на обоих моделях отеков, можно предположить, что механизм противовоспалительного действия густых экстрактов лопуха, в отличие от классических нестероидных противовоспалительных средств и кверцетина, не связан с угнетением циклооксигеназы или липоксигеназы.

The article shows the results of experimental studies of the antiexudative effect of the roots and leaves of common burdock. It's proved that at the models of acute aseptic inflammation common burdock leaf extract showed the marked antiexudative effect, by which he was not inferior (zymozan edema) or inferior at 10% (carrageenan edema) of comparator products. Burdock root extract possesses the moderate antiexudative effect, by which it is inferior of the burdock leaves extract, diclofenac sodium (carrageenan edema) and quercetin (zymozan edema). As the burdock leaf extract shows the marked antiexudative effect on both models of edema, we can assume that the mechanism of antiinflammatory effect of thick burdock leaves extract, in contrast to classical NSAID, is not connected with inhibition of cyclooxygenase or lipoxygenase.

У клінічній практиці протизапальні препарати (ПЗП) вже більше 100 років активно використовуються та посідають провідне місце у фармакотерапії багатьох захворювань. Незважаючи на велику кількість протизапальних засобів, проблему ефективної та безпечної терапії запалення досі не вирішено [5,10,11,13]. Тому для корекції запальних захворювань постійно здійснюється пошук нових схем лікування та препаратів з нетрадиційним механізмом дії та мінімальними побічними ефектами [14]. Пошук ефективних ПЗП, у яких була б відсутня (або мінімальна) побічна дія при збереженні потужного протизапального ефекту, залишається актуальною проблемою сучасної фармакології.

Одним із перспективних напрямків створення безпечних та ефективних протизапальних препаратів є фітотерапія [6,7]. Останніми роками зростає цікавість до препаратів рослинного походження. Їх перевагою перед синтетичними засобами є м'яка фізіологічна дія, мінімальна токсичність, відсутність звикання та пригнічення імунітету, можливість тривалого використання тощо [2,6,7].

Однією з лікарських рослин, що багато років використовуються в народній медицині при лікуванні запальних захворювань суглобів, є лопух великий [1,4,9]. У якості лікарської сировини використовуються як корені, так і листя лопуха [1,4]. Тому актуальним є дослідження протизапальної активності екстрактів кореня та листя лопуха великого, що дозволить розширити асортимент протизапальних засобів і оптимізує протизапальну терапію.

При доклінічному вивченні фармакологічної активності потенційних протизапальних засобів одним з адекватних та

інформативних критеріїв їх активності є дослідження протинабрякових властивостей на різних моделях ексудатії.

### МЕТА РОБОТИ

Експериментальне дослідження впливу екстрактів кореню та листя лопуха великого, отримані на кафедрі ботаніки Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. О.П. Хворост, та перебігу карагенінового та зімозанового набряку у щурів. Роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих та дітей» (№ державної реєстрації 0198U007008).

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження антиексудативних властивостей екстрактів кореню та листя лопуха великого проводили на 60 білих безпородних щурах-самцях вагою 140–155 г на моделях гострого асептичного запалення – карагенінового та зімозанового набряків, що дозволяють оцінити вплив потенційних антифлогістиків на основні чинники запалення – систему циклооксигенази та ліпоксигенази [8]. Усі досліди на тваринах проводили згідно з вимогами Європейської конвенції із захисту тварин, що використовуються для експериментальних і наукових цілей (м. Страсбург, 1985), та національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково в профілактичному режимі протягом 5 діб. Екстракти кореню та листя лопуха великого вводили в дозах 25 мг/кг (визначено у попередніх дослідженнях), кверцетин – в умовно-



Таблиця 1

## Антиексудативна активність екстрактів кореня та листя лопуха на моделі карагенинового набряку у щурів (M±m; n=6)

Групи тварин	Об'єм лапи (в умовних одиницях)/антиексудативна активність (в %) протягом						
	Початковий рівень	1 година	2 години	3 години	4 години	5 годин	6 годин
Контрольна патологія	48,1±1,4	59,6±3,5	67,9±2,2	78,2±2,1	84,5±1,4	81,0±3,0	73,4±1,9
Екстракт кореня лопуха	50,3±1,7	<u>59,4±2,7</u> 21,2	<u>65,4±3,7</u> 23,5	<u>71,2±1,6**</u> 30,7	<u>74,0±2,0**</u> 34,9	<u>70,9±2,7**</u> 37,3	<u>66,8±1,2**</u> 34,8
Екстракт листя лопуха	46,7±1,2	<u>54,9±1,3*</u> 28,5	<u>57,9±1,6*</u> 43,3	<u>59,4±3,0*</u> 57,8	<u>55,3±3,5*</u> 76,5	<u>57,5±2,8*</u> 67,2	<u>53,5±2,5*</u> 71,1
Кверцетин	49,9±2,0	<u>59,2±4,0</u> 19,4	<u>64,9±2,1</u> 24,2	<u>71,6±1,7**</u> 27,9	<u>75,6±2,4**</u> 29,5	<u>74,1±1,9**</u> 26,3	<u>69,8±1,4**</u> 21,5
Диклофенак натрію	48,5±1,5	<u>56,8±3,1</u> 27,7	<u>54,2±2,9*</u> 71,4	<u>54,8±3,2*</u> 79,2	<u>52,7±4,2*</u> 88,4	<u>55,7±2,2*</u> 78,0	<u>58,8±3,7*</u> 59,1

Примітки: \* – відхилення показника достовірне відносно контрольної патології, p<0,05; \*\* – відхилення показника достовірне відносно екстракту листя лопуха, p<0,05; n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2

## Антиексудативна активність екстрактів кореня та листя лопуха на моделі зимозанового набряку у щурів (M±m; n=6)

Групи тварин	Розмір лапи (в умовних одиницях) / антиексудативна активність (%) протягом				
	Початковий рівень	1 година	2 години	3 години	4 години
Контрольна патологія	46,3±1,0	56,0±1,6	61,5±2,0	69,9±1,5	78,2±2,8
Екстракт кореня лопуха	47,5±1,2	<u>55,6±3,3</u> 16,2	<u>59,1±3,6</u> 23,6	<u>61,7±2,0*</u> 40,0	<u>67,3±2,2*</u> 35,4
Екстракт листя лопуха	44,2±2,1	<u>51,3±1,2</u> 27,0	<u>53,7±1,8*</u> 37,4	<u>56,3±3,7*</u> 49,9	<u>62,0±3,7*</u> 42,1
Кверцетин	47,0±2,0	<u>54,0±4,2</u> 28,1	<u>58,1±1,5</u> 38,7	<u>60,8±2,0*</u> 41,5	<u>68,2±2,6*</u> 30,8
Диклофенак натрію	48,8±1,7	<u>56,2±2,7</u> 23,9	<u>56,7±1,9</u> 36,2	<u>62,7±1,3*</u> 41,1	<u>65,4±3,1*</u> 45,9

Примітки: \* – відхилення показника достовірне відносно контрольної патології, p<0,05; n – кількість тварин у групі.

ефективній дозі за протизапальною активністю (5 мг/кг), диклофенак натрію – в дозі ED<sub>50</sub> (8 мг/кг) [8,12].

Гостре асептичне запалення відтворювали введенням 1%-го розчину карагенину та 2%-го розчину зимозану (суб-плантарно в об'ємі 0,1 мл на тварину через 1 годину після введення досліджуваних препаратів). У якості препаратів порівняння обрано кверцетин, як препарат рослинного походження з доведеною у попередніх дослідженнях антиексудативною активністю, та диклофенак натрію, який є еталонним протизапальним засобом [3,8].

Вимірювання величини набряку лап у щурів при гострому ексудативному запаленні проводили за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським у динаміці при карагениновому набряку – через 1, 2, 3, 4, 5 і 6 годин, при зимозановому – через 1, 2, 3 і 4 години після введення відповідного флогогенного агента. Протинабрякову активність [8] досліджуваних речовин визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку, у порівнянні з групою контрольної патології; розраховували та виражали у відсотках:

$$A = 100\% - \frac{(M_0 - M_3) \times 100}{M_0^k - M_3^k}$$

де А – протинабрякова активність, %;

M<sub>0</sub> – об'єм набряклої лапи у дослідній групі;

M<sub>3</sub> – об'єм здорової лапи у дослідній групі;

M<sub>0</sub><sup>к</sup> – об'єм набряклої лапи у контрольній групі;

M<sub>3</sub><sup>к</sup> – об'єм здорової лапи у контролі.

Достовірність відмінностей у разі обліку результатів як «середня±стандартна помилка» розраховували за критерієм t Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень наведено в табл. 1–2 та на рис. 1.

На моделі карагенинового набряку введення розчину карагенину призвело до набрякості задніх кінцівок експериментальних тварин. Так, у щурів групи контрольної патології об'єм лап через 1 год збільшився в 1,2 рази, через 2 год – в 1,6 рази, через 3 год – в 1,6, через 4 год – в 1,8 рази, через 5 год – в 1,7, через 6 год – в 1,5 рази. Максимальний набряк відзначався протягом 3, 4 і 5 год та зберігався до закінчення дослідження (табл. 1).

Введення досліджуваних речовин призвело до зменшення набряку кінцівок експериментальних тварин. На 1 год дослідження достовірну антиексудативну активність виявив екстракт листя лопуха (28,5%), активність диклофенаку натрію складала 27,7%, але зміни об'єму лап щурів не достовірні. Наприкінці 2 год найбільшу антиексудативну активність виявив диклофенак натрію (71,4%), протинабрякова дія екстракту листя лопуха поступалась дії диклофенаку (43,3%). Екстракт кореня лопуха та кверцетин протягом 2 перших годин дослідження при цій модельній патології не виявили достовірної антиексудативної дії.

Протягом наступних 3 год усі досліджувані препарати достовірно зменшували набряк кінцівок тварин. На 3, 4 та 5 год найбільш активним був диклофенак натрію (78,0–8,4%), протинабрякова дія екстракту листя лопуха складала 76,5–57,8%. Найменшу активність виявили екстракт кореня лопуха (30,7–37,3%) і кверцетин (26,3–29,5%), їх дія достовірно відрізнялась від дії екстракту кореня лопуха.

Наприкінці дослідження найбільш активним був екстракт листя лопуха (71,1%), інші препарати поступались йому за протинабряковою дією. За середньою антиексудативною активністю (рис. 1) досліджувані речовини можна розташувати так:

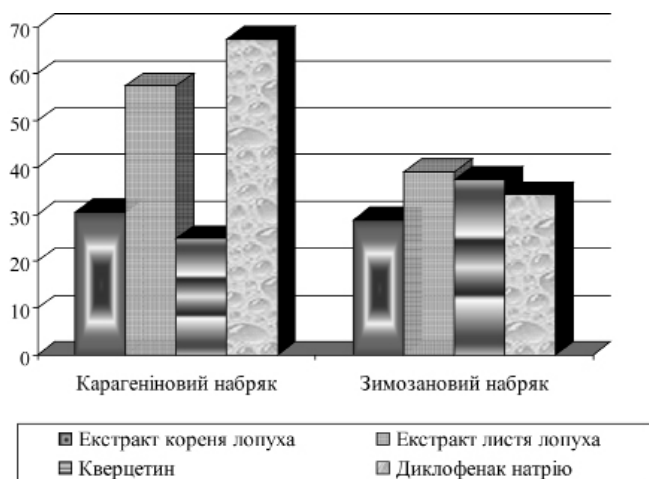


Рис. 1. Середня антиексудативна активність екстрактів листя та кореня лопуха (%).

диклофенак натрію (67,3%) > екстракт листя лопуха (57,4%) > екстракт кореня лопуха (30,4%) ≥ кверцетин (24,8%).

На моделі зимозанового набряку введення флогогенного агенту викликало збільшення об'єму кінцівок експериментальних тварин у середньому в 1,2–1,7 раза (табл. 2).

На 1 год досліджу жоден із препаратів не виявив достовірної антиексудативної дії. На 2 год найбільшу активність визначено у кверцетину (38,7%) та екстракту листя лопуха (37,4%). На 3 та 4 год усі препарати виявили достовірну протинабрякову дію в межах 30,8–49,9%. Максимально знижували набряк лап екстракт листя лопуха (49,9% – на 3 год) та диклофенак натрію (45,9% – на 4 год). За середньою антиексудативною дією (рис. 1) препарати розташовано так: екстракт листя лопуха (39,1%) ≥ кверцетин (37,4%) ≥ диклофенак натрію (34,2%) > екстракт кореня лопуха (28,8%).

Як відомо, комплекс біологічно активних сполук екстрактів листя та кореня лопуха складається з дубильних речовин, флавоноїдів (рутин, кверцетин, апігенін), фенолокислот (хлорогенова та її похідні), полісахаридів, аскорбінової кислоти, алкалоїдів, каротиноїдів, хлорофілів та ін. [1,9]. Крім того, листя містить ліноленову та пальмітинову кислоти [1]. Вочевидь, усі ці речовини, синергічно діючи [1,2,4,6,7], спричиняють низку протиексудативних ефектів, відзначених протягом дослідження.

Отже, отримані результати свідчать про доцільність подальших фармакологічних досліджень екстрактів листя та кореня лопуха для створення на їх основі нових ефективних і безпечних протизапальних засобів.

## ВИСНОВКИ

На моделях гострого асептичного запалення екстракт листя лопуха великого виявив виражену антиексудативну дію, за якою він не поступався (зимозановий набряк) або поступався на 10% (карагеніновий набряк) препаратам порівняння.

Екстракту кореня лопуха властива помірна протинабря-

кова дія, за якою він поступається екстракту листя лопуха, диклофенаку натрію (карагеніновий набряк) та кверцетину (зимозановий набряк).

Оскільки екстракт листя лопуха виявив виражену протинабрякову дію на обох моделях набряків, можна припустити, що механізм протизапальної дії густих екстрактів лопуха, на відміну від класичних НПЗЗ та кверцетину, не пов'язаний із пригніченням циклооксигенази або ліпоксигенази.

Отримані результати свідчать про перспективність подальших досліджень впливу екстрактів листя та кореня лопуха для створення на їх основі нових ефективних і безпечних протизапальних ліків.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кнауб Н.Н. Фитохимическое исследование и перспективы использования листьев лопуха большого, произрастающего в Алтайском крае, в качестве лекарственного сырья: автореф. дис. ... канд. фарм. наук.: спец. 15.00.02 «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» / Н.Н. Кнауб – Пермь, 2006. – 21 с.
2. Мойбенко А.А. Сучасні уявлення про біологічну роль флавоноїдів / А.А. Мойбенко, В.Б. Павлюченко, В.В. Даценко // Досягнення біології та медицини. – 2003. – №1. – С. 72–79.
3. Особливості антиексудативної дії сучасних та перспективних препаратів з протизапальною дією / О.П. Вікторов, К.Г. Щокіна, Е.В. Супрун [та ін.] // Ліки. – 2005. – №5–6. – С. 15–20.
4. Поветьєва Т.Н. Противовоспалительные свойства сухих экстрактов из корней и листьев *Arctium tomentosum* Mill / Т.Н. Поветьєва, В.Г. Пашинский, В.В. Дудко [та ін.] // Растительные ресурсы. – 2001. – Т. 37, вып. 2. – С. 80–85.
5. Профілактика та фармакотерапія гастропатій, пов'язаних із застосуванням нестероїдних, протизапальних засобів: Метод. реком. / [О.П. Вікторов, Н.В. Харченко, Л.І. Омельченко та ін.] – К., 2005. – 30 с.
6. Серєда П.І. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби / Серєда П.І., Максютіна Н.П., Давтян Л.Л. – Вінниця: Нова книга, 2006. – С. 252–259.
7. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей / Соколов С.Я. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 976 с.
8. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О.В. Стефанов, Н.В. Литвінова, М.А. Філоненко-Патрушева [та ін.] – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
9. Федосєєва Л.М. Гистохимический анализ листьев и корней лопуха большого (*Arctium Lappa* L.), произрастающего на территории Алтайского края / Л.М. Федосєєва, Н.Н. Кнауб, Т.Г. Селигєєва // Химия растительного сырья. – 2004. – №1. – С. 61–64.
10. Штрыголь С.Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения НПВП – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / С.Ю. Штрыголь / Провизор. – 2005. – №2. – С. 37–42.
11. Щєкіна Е.Г. НПВС – проблемы безопасности / Е.Г. Щєкіна, С.М. Дроговоз, В.В. Страшный // Провизор. – 2003. – №4. – С. 8–11.
12. Щокіна К.Г. Порівняння протиексудативної дії сучасних нестероїдних протизапальних засобів / К.Г. Щокіна, С.М. Дроговоз, Ю.М. Максимов // Ліки. – 2004. – №3–4. – С. 34–40.
13. Hawkey C.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: overall risk and management. Complementary roles for COX 2 inhibitors and proton pump inhibitors / C.J. Hawkey, M.J.S. Langman // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 600–608.
14. Laine L. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial / L. Laine, E.S. Maller, C. Yu [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127 (2). – P. 395–402.

## Відомості про авторів:

Мохамад Махмуд Ассам, аспірант каф. фармакології НФаУ.  
Щокіна К.Г., к. фарм. н., доцент каф. фармакології НФаУ.  
Дроговоз С.М., д. мед. н., зав. каф. фармакології НФаУ.  
Деримедвідь Л.В., д. мед. н., професор каф. фармакології НФаУ.

## Адреса для листування:

Деримедвідь Людмила Віталіївна. 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12, каф. фармакології НФаУ.  
Тел.: (057) 706 30 69. E-mail: derimedved@mail.ru