

УДК 615.32:382.632.1:581.45:616.14-002

Д. Ю. ЮСИФОВА, И. С. МОВСУМОВ, Л. Н. МАЛОШТАН, О. М. ШАТАЛОВА

*Национальный фармацевтический университет**Азербайджанский медицинский университет*

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ (5 %) НА ОСНОВЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ *CORYLUS AVELLANA L.*

В настоящей работе представлены результаты изучения противовоспалительной активности мази на основе густого экстракта из листьев лещины обыкновенной (5 %) на различных моделях, таких как карагениновый отек, зимозановый отек и термический ожог. Установлено, что исследуемая мазь на перечисленных моделях воспаления проявляет выраженные противовоспалительные свойства.

Ключевые слова: мазь на основе экстракта из листьев лещины обыкновенной (5 %); противовоспалительная активность; карагениновый отек; зимозановый отек; термический ожог

ВСТУПЛЕНИЕ

Орешник обыкновенный (*C. avellana L.*) сем. Лещинные (*Corylaceae Mirb*) широко распространен во многих районах Азербайджана, таких как Губа, Закаллы, Шеки и др. Впервые из листьев лещины обыкновенной, произрастающей в Азербайджане, получены биологически активные вещества, такие как мирцетин, кверцетин, кемферол, афзелин, тритерпеновый спирт – бетулин [9]. Данные биологически активные вещества относятся к группе флавоноидов и имеют очень широкий спектр биологического действия [4, 12]. Ранее нами были представлены результаты фармакологического изучения экстракта из листьев лещины обыкновенной, которые показали, что экстракт обладает антикоагулянтными [9], антиоксидантными [10], сосудокрепляющими и противовоспалительными свойствами [11].

Воспаление является защитно-приспособленческой реакцией организма при различных повреждениях. Однако в ряде случаев восстановительные процессы переходят из нормальных в патологические и участвуют в формировании многих заболеваний. В патогенезе венозных патологий воспаление играет ведущую роль [8]. Уменьшение венозного оттока является причиной нарушений капиллярного кровотока и микроциркуляции. Вместе с изменениями диаметра сосудов и перфузии их кровью и лимфой происходит значительное повышение проницаемости сосудистых стенок. Это является важным фактором развития новых проявлений в месте локали-

зации воспаления: усиления экссудации жидкой части крови в лимфу, эмиграции лейкоцитов, диapedеза эритроцитов. Усиленная экссудация провоцирует изменения реологических свойств крови и микроперфузии вследствие сгущения крови, изменения состава плазмы, сдавления микрососудов, нарушения ламинарности крови [3]. В связи с важным значением воспалительного процесса в патогенезе и симптоматике венозных заболеваний были исследованы возможные механизмы противовоспалительного действия мази на основе экстракта из листьев лещины обыкновенной (5 %) на нескольких моделях воспаления с уже известными механизмами развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки влияния мази (5 %) на основе экстракта из листьев лещины обыкновенной на циклооксигеназную систему проведены исследования на модели острого экссудативного воспаления, вызванного инъекцией карагенина [2]. В качестве экспериментальных животных использовали нелинейных половозрелых крыс-самцов массой 200-270 г. Все экспериментальные животные находились в стандартных условиях вивария согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей. Воспаление вызывали общепринятым методом путем введения 1 %-го водного раствора карагенина (производства Sigma, USA) по 0,1 мл под плантарный апоневроз правой задней лапы животных. Воспалительную реакцию оценивали по величине отека стопы. Средствами сравнения были выбраны мазь эскузан

Таблица 1

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗИ ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛЕЩИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ
НА МОДЕЛИ КАРАГЕНИНОВОГО ОТЕКА, n = 6**

Время наблюдения	Контрольная патология	Мазь из лещины	Эскузан мазь		Диклофенак мазь
			P ₀ , у.е. / ПВА %		
1 час	19,20 ± 1,10	10,500 ± 1,23* 45,3	11,62 ± 2,79 39,5	8,00 ± 1,63* 58,3	
2 часа	26,50 ± 1,09	13,20 ± 0,95*/** 50,1	14,62 ± 2,79* 44,8	8,43 ± 1,17* 68,1	
3 часа	35,67 ± 1,17	19,25 ± 2,80* 46,0	14,83 ± 1,19* 58,4	12,29 ± 1,21* 65,54	
4 часа	36,88 ± 1,66	21,12 ± 2,63 42,7	30,41 ± 2,80 17,54	16,00 ± 1,54* 56,61	
24 часа	22,50 ± 1,63	19,13 ± 1,19 14,2	21,20 ± 1,12 5,7	18,14 ± 1,20 18,2	

Примечания:

- 1) * – различия достоверны по отношению к контролю ($p \leq 0,05$);
- 2) ** – различия достоверны по отношению к диклофенаку ($p \leq 0,05$);
- 3) *** – различия достоверны по отношению к мази эскузан ($p \leq 0,05$);
- 4) n – количество животных в группе.

как аналог по действию (наружное венотонизирующее, ангиопротекторное, противоотечное, противовоспалительное средство) [5] и диклофенак мазь (5 % диклофенака натрия) как эталонный нестероидный противовоспалительный препарат [5]. Подопытные животные были разделены на 4 экспериментальные группы. Животные 1-й группы служили контролем развития патологии (не подвергались лечебным воздействиям после введения флогогена). Животным 2-ой группы на фоне острого карагенинового воспаления применяли мазь из листьев лещины обыкновенной (накожно за 1 час до введения карагенина), у животных 3-й и 4-й групп применяли препараты сравнения мазь эскувит и диклофенак мазь (5 %) в аналогичном режиме. О выраженности воспалительного процесса судили по приросту объема пораженной конечности, который определяли с помощью механического онкометра [3, 8]. Объем конечности измеряли до начала эксперимента и через 1, 2, 3, 4 и 24 часа после введения раствора карагенина. Наиболее информативным считали показатели, полученные через 3 часа на пике уровня простагландинов в очаге воспаления (простагландиновая фаза).

Для оценки липооксигеназной активности исследуемого средства использовали модель острого экссудативного воспаления, вызванного зимозаном [2, 6]. Исследования были проведены на нелинейных половозрелых крысах, массой 200-250 г. Флогоген вводили крысам субплантарно в виде 2 % суспензии в дозе 0,1 мл. Определение объема пораженной конечности проводили до введения флогогена и через 30 минут после введения флоготропного агента. Животные 1-й группы служили контролем развития патологии (не подвергались лечебным воздействи-

ям после введения флогогена). Животным 2-ой группы накожно за 1 час до введения зимозана применяли мазь из листьев лещины обыкновенной (5 %), животным 3-й и 4-й групп применяли препараты сравнения мазь эскузан (мазь на основе каштана конского с комплексным венотонизирующим и противовоспалительным действием) и диклофенак мазь (5 %) в аналогичном режиме. О выраженности воспалительного процесса судили по приросту объема пораженной конечности, который определяли с помощью механического онкометра [2]. Объем конечности измеряли до начала эксперимента, а также через 0,5 часа, 1, 3, 6 и 24 часа после введения раствора зимозана. Противовоспалительную активность оценивали в сравнении с контрольной патологией по торможению степени отека и выражали в процентах.

Противовоспалительную активность мази на основе лещины обыкновенной также изучали на модели термического воспаления лапы у мышей. На этой модели у животных развивается преимущественно экссудативное воспаление. Исследования проводили на белых мышках массой 18-20 г. Животные были разделены на три группы по 6 животных в каждой группе. Для создания патологии у мышей вызывали ожог правой задней лапки путем опускания ее в горячую воду с температурой 66,5 °C на 4 секунды. После этого на обожженную лапку животных опытной группы наносили исследуемую мазь лещины. Животных контрольной группы не лечили. В качестве препарата сравнения использовали мазь «Вундехил». Через 24 часа животных выводили из эксперимента и рассчитывали разницу в массе между отечной и неотечной лапками. Противовоспалительную активность мази в процентах определяли по формуле согласно методике [6].

Таблица 2

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗИ ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛЕЩИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ
НА МОДЕЛИ ЗИМОЗАНОВОГО ОТЕКА**

Время наблюдения	Контрольная патология, n = 6	Мазь из лещины, n = 5	Эскузан мазь, n = 5	Диклофенак мазь, n = 6
	P, у.е. / ПВА %			
0,5 часа	23,67 ± 1,73	14,2 ± 0,66*/** 40,0	15,0 ± 0,71*/** 36,6	20,83 ± 1,30 11,9
1 час	21,00 ± 2,84	11,83 ± 0,31*/** 43,6	13,6 ± 0,87 35,2	16,33 ± 1,48 22,2
3 часа	24,50 ± 2,86	10,20 ± 0,86* 58,36	13,2 ± 0,86* 46,1	14,00 ± 1,72 42,8
6 часов	23,33 ± 0,44	9,80 ± 0,58*/** 57,9	12,0 ± 0,89* 48,6	13,50 ± 0,93* 42,13
24 часа	16,00 ± 1,48	9,40 ± 0,51*/**/ 41,2	13,33 ± 2,30 16,7	11,8 ± 0,74 26,2

Примечания:

- 1) * – различия достоверны по отношению к контролю ($p \leq 0,05$);
- 2) ** – различия достоверны по отношению к диклофенаку ($p \leq 0,05$);
- 3) *** – различия достоверны по отношению к мази эскузан ($p \leq 0,05$);
- 4) n – количество животных в группе.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали методом математической статистики с использованием t-критерия Стьюдента, значимыми считали результаты $p \leq 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные проведенных исследований демонстрируют прогрессирование отека под влиянием флогогена у животных в группе контрольной патологии до 3-го часа эксперимента и последующее уменьшение степени отека вплоть до 24-го часа наблюдения, однако размеры лап у крыс не вернулись к исходным.

Мазь на основе густого экстракта из листьев лещины обыкновенной проявила в условиях острого карагенинового отека антиэкссудативные свойства, о чем свидетельствует достоверное снижение объема лапы животных на протяжении всего эксперимента. Противовоспалительная активность мази из лещины обыкновенной на модели карагенинового отека составляла в среднем на протяжении первых 3-х часов эксперимента $47,1 \pm 1,5$ %. Максимум активности исследуемой мази на 2-й час индуцированного воспалительного процесса ($50,1$ %), спустя 24 часа от начала наблюдения отмечено снижение ПВА мази из лещины до $14,2$ %.

Результаты исследований представлены в табл. 1.

Полученные результаты позволяют предположить, что биологически активные вещества мази на основе густого экстракта из листьев лещины обыкновенной ингибируют активность гистамина, серотонина и кининов, поскольку препарат имеет высокую активность в первые 3 часа эксперимента. По ПВА активности в этот период мазь лещины максимально приближалась к значениям, полученным на фоне применения мази с диклофенаком, и превосходила ПВА мази эскузан.

Таблица 3

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
МАЗИ НА ОСНОВЕ ЛЕЩИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ
НА МОДЕЛИ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА У МЫШЕЙ**

Условия опыта, n = 6	Разница в массе отечной и неотечной лапы, мг	Противовоспалительная активность, %
Контроль (нелеченные животные)	83,0 ± 8,3	–
Мазь на основе лещины обыкновенной	61,0 ± 5,9*	73,4
Мазь «Вундехил»	41,0 ± 4,3*	48,1

Примечание: * – статистическая достоверность в сравнении с контролем.

Результаты исследования, приведенные в табл. 2, демонстрируют выраженные антиэкссудативные свойства мази на основе густого экстракта из листьев лещины обыкновенной. Исследуемая мазь достоверно угнетает развитие зимозанового отека на протяжении всего эксперимента, превышая активность референс-препарата мази диклофенак. При этом следует учитывать, что для диклофенака натрия антициклогеназная активность достигла максимума к 3-му часу эксперимента, что подтверждает данные литературы о механизме действия диклофенака натрия, состоящем в угнетении синтеза простагландинов.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном влиянии мази на основе лещины обыкновенной на экссудативную фазу воспаления. Угнетение отека мазью на основе лещины обыкновенной, вызванного термическим ожогом у мышей, составляет $73,4$ % и превышает по активности препарат

сравнения мазь «Вундехил», активность которого составляет 48,1 %.

Результаты эксперимента представлены в табл. 3.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать следующие выводы:

1. Мазь на основе листьев лещины обыкновенной на модели острого карагенинового отека проявляет выраженные противовоспалительные свойства, в значительной мере влияя на простагландиную фазу воспаления.
2. Сравнимая антиэкссудативный эффект мази из лещины и мази эскузан установили, что мазь на основе лещины превышает активность мази сравнения эскузан. Сопоставление ПВА мази из лещины и мази на основе диклофенака натрия показывают недостоверные отличия на пике активности диклофенака, что свидетельствует об их равно выраженной эффективности на этой модели.
3. Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном (противоожоговом) действии мази на основе лещины обыкновенной на модели термического воспаления у мышей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Глянц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменд.] / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Дыгай А. М., Клименко Н. А. Воспаление и гемопоз. – Томск, 1992. – С. 276.
4. Левицкий А. П. Молекулярные механизмы лечебно-профилактического действия биофлавоноидов / А. П. Левицкий, О. Н. Воскресенский, О. А. Макаренко // Вісник стоматол. – 2006. – № 3 (53). – С. 16-17.
5. Лекарственные препараты в России: [справочник Видаль]. – М.: Астра-фарм Сервис, 2006. – 1632 с.
6. Методические рекомендации по экспериментальному доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ. – М.: Фармакологический комитет, 1992. – 14 с.
7. Мовсумов И. С. Биологически активные вещества *Corylus avellana* L., произрастающей в Азербайджане / И. С. Мовсумов, Д. Ю. Юсифова, Э. А. Гараев // Химия растит. сырья. – 2013. – № 4. – С. 259-261.
8. Новое в профилактике венозных тромбозов и легочных эмболий: результаты исследования MAGELLAN / И. В. Шевченко, А. А. Шаваров, Г. К. Киякбаев // Клин. фармакол. и терапия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 88-90.
9. Юсифова Д. Ю. Фармакологическое изучение экстракта из листьев лещины обыкновенной на модели тромбоза периферических сосудов уха кролика / Д. Ю. Юсифова, Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова // УБФЖ. – 2014. – № 6 (35). – С. 47-50.
10. Юсифова Д. Ю. Фармакологическое изучение очищенного экстракта из листьев лещины обыкновенной, произрастающей в Азербайджане / Д. Ю. Юсифова, Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова // Азербайджанский журн. метаболизма. – 2015. – № 2. – С. 30-34.
11. Юсифова Д. Ю. Изучение противовоспалительной активности и сосудостроительных свойств очищенного экстракта из листьев лещины обыкновенной, произрастающей в Азербайджане / Д. Ю. Юсифова, И. С. Мовсумов, Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова // Азербайджанский мед. журн. – 2015. – № 3. – С. 78-82.
12. Nijveldt R. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications / [R. Nijveldt, E. Nood, D. Hoorn et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 74, № 4. – P. 418-425.

УДК 615.32:382.632.1:581.45:616.14-002**Д. Ю. Юсіфова, І. С. Мовсумов, Л. М. Малоштан, О. М. Шаталова****ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ (5 %) НА ОСНОВІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ CORYLUS AVELLANA L.**

Представлені результати вивчення протизапальної активності мазі на основі густого екстракту з листя ліщини звичайної (5 %) на таких експериментальних моделях як карагеніновий набряк, зимозановий набряк і термічний опік. Встановлено, що досліджувана мазь на перерахованих моделях запалення проявляє виражені протизапальні властивості.

Ключові слова: мазь на основі екстракту з листя ліщини звичайної (5 %); протизапальна активність; карагеніновий набряк; зимозановий набряк; термічний опік

UDC 615.32:382.632.1:581.45:616.14-002**D. Yu. Yusifova, I. S. Movsumov, L. N. Maloshtan, O. M. Shatalova****THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE OINTMENT (5 %), BASED ON THE EXTRACT FROM THE LEAVES OF CORYLUS AVELLANA L.**

This work presents the results of the study of anti-inflammatory activity of the ointment on the basis of the extract from the leaves of common hazel (5 %) on the various models, such as carrageenin edema, zimozan edema and thermal burn. It has been established that the analyzed ointment on these models of inflammation exhibits pronounced anti-inflammatory properties.

Key words: ointment based on the extract from the leaves of common hazel (5 %); anti-inflammatory activity; carrageenin edema; zimozan edema; thermal burn

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
E-mail: physio@nuph.edu.ua.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.08.2015 р.