

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНАЛГЕТИЧНОЇ ДІЇ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ

Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, Т.К.Юдкевич

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* густий екстракт з листя берези бородавчастої; антиальтеративна дія; антиексудативна дія; антипроліферативна дія; аналгетична дія

*На моделях оцтовокислих виразок на шкірі щурів, карагенінового і зимозанового набряку стопи у щурів і ватної гранульоми вивчали протизапальну активність, а на моделі оцтовокислих "корців" у мишей вивчали аналгетичну активність густого екстракту з листя берези бородавчастої (ГЕЛББ) в дозі 7 мг/кг у порівнянні з препаратом "Канефрон<sup>®</sup>Н" у дозі 20 мг/кг і класичними протизапальними препаратами, таблетками "Ортофен-Здоров'я" в дозі 8 мг/кг і капсулами "Федин-20" (діюча речовина — піроксикам) у дозі 20 мг/кг. Відзначено протизапальну активність дослідного екстракту у фазах альтерації та ексудації і відсутність ефекту у фазі проліферації. Дослідження впливу ГЕЛББ на ексудативну фазу на моделі карагенінового набряку стопи у щурів опосередковано вказує на пригнічення вивільнення кінінів, а на моделі зимозанового набряку — на помірне пригнічення вивільнення лейкотриєнів. Густий екстракт з листя берези бородавчастої за протизапальною дією перевершує драже "Канефрон<sup>®</sup>Н" і поступає еталонним препаратам. Вивчення аналгетичної дії вказує, що ГЕЛББ на рівні з драже "Канефрон<sup>®</sup>Н" чинить досить високий знеболюючий ефект, але поступає таблеткам "Ортофен-Здоров'я".*

Зростання у світі захворюваності на цукровий діабет призводить до зростання кількості осіб з хронічним захворюванням нирок [4, 6]. Велика кількість досліджень у розкритті патогенезу розвитку ниркових захворювань визначила запальний процес як один з ланцюгів захворювання [7, 9, 11, 12].

Активну участь у запальних процесах нирки відіграють ейкозаноїди простагландини, але поряд з цим як регулятори фізіологічних процесів в організмі вони впливають на кровотік, регулюючи кровопостачання паренхіми нирок і процес сечовиділення. Пригнічення простагландинів може призводити до різноманітних порушень функцій нирок, що можна спостерігати в експерименті на здорових щурах, коли препарати групи НПЗЗ суттєво впливають на швидкість клубочкової фільтрації, виведення креатиніну з сечею і вміст білка в сечі [1, 2, 5].

Для фармакологічної корекції ХЗН необхідно використовувати лікарські препарати, які зможуть зменшувати запальний процес у нирках, і в той же час утримувати необхідний фізіологічний баланс медіаторів запалення для реалізації їх фізіологічних функцій. На таку роль підходять рослинні лікарські засоби на основі флавоноїдів, які чинять протизапальний, антиоксидантний та капіляророзміцнюючий ефекти та позитивно впливають на функцію нирок [10]. У НФаУ розроблений густий екстракт з листя берези бородавчастої (ГЕЛББ) на основі флавоноїдів. Передбачається, що з нього будуть створені лікарські форми для лікування захворювань нирок, зокрема діабетичної нефропатії.

Мета даного дослідження — вивчення протизапальної та аналгетичної дії ГЕЛББ в порівнянні з рослинним препаратом "Кане-

фрон<sup>®</sup>Н", який чинить протизапальну дію та призначений для лікування нирок і сечовидільних шляхів, і препаратами групи НПЗЗ таблетками "Ортофен-Здоров'я" і капсулами "Федин-20".

### Матеріали та методи

ГЕЛББ с. 200109 вивчали в порівнянні з драже "Канефрон<sup>®</sup>Н" виробництва "Біонорика АГ" (Німеччина) с. 0000023045. Додатково в деяких експериментах обирали другий препарат порівняння, який чинить виразну активність на даній моделі. Так, при вивченні антиексудативних властивостей на моделі карагенінового набряку стопи і при вивченні аналгетичної активності використовували таблетки "Ортофен-Здоров'я" виробництва ТОВ "ФК "Здоров'я" (Україна) с. 901008 (діюча речовина — диклофенак); при вивченні антипроліферативної активності препаратом порівняння обирали капсули "Федин-20" виробництва "Сінмедик лабораторізі" (Індія), с. ВНОFD906 (діюча речовина — піроксикам).

Таблиця

**Антиальтеративна активність густого екстракту з листя берези бородавчастої і препарату порівняння (n=27)**

День досліджу	Позитивний контроль			Екстракт з листя берези, 7 мг/кг			Драже “Канефрон®Н”, 20 мг/кг		
	S, мм <sup>2</sup> ( $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )	V, %	рубець	S, мм <sup>2</sup> ( $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )	V, %	рубець	S, мм <sup>2</sup> ( $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )	V, %	рубець
4-й	343,4±53,1	-	-	327,4±33,5	-	-	289,4±42,6	-	-
5-й	308,9±37,9	10,0	-	324,4±30,0	0,9	-	304,9±39,6	-	-
7-й	276,6±49,1	19,5	-	239,9±32,6	26,7	-	241,0±47,7	21,0	-
8-й	214,8±46,6	37,4	-	150,2±21,0*	54,1	-	219,0±54,9	28,2	-
9-й	176,8±46,8*	48,5	-	120,8±18,5*	63,1	-	196,1±54,4	35,7	-
11-й	141,6±44,7*	58,8	-	84,9±14,3*	74,1	-	127,1±50,4*	58,3	-
13-й	103,7±34,5*	69,8	-	77,6±19,9*	76,3	-	136,4±61,4*	55,3	-
15-й	71,1±27,2*	79,3	-	60,3±17,6*	81,6	1	96,4±48,4*	68,4	-
17-й	53,9±24,4*	84,3	-	40,2±15,5*	87,7	-	58,5±31,7*	80,8	-
19-й	43,6±22,0*	87,3	1	36,4±14,8*	88,9	1	31,4±15,6*	89,1	-
21-й	26,0±14,0*	92,4	1	22,7±11,9*	93,1	3	24,5±13,0*	91,5	1
% загибелі тварин	0		0		11,1				

Примітка. \* — відхилення вірогідне по відношенню до площ ран на початку експерименту,  $p < 0,05$ .

Всього в даних дослідженнях використано 32 білі безпородні миші самці і 123 білих безпородних шурів самців. У кожній серії експериментів тварини були розділені на 3 або 4 групи. Перша група — позитивний контроль (ПК); друга група — тварини, яким внутрішньошлунково вводили ГЕЛББ у дозі 7 мг/кг; третя група — тварини, яким внутрішньошлунково вводили драже “Канефрон®Н” у дозі 20 мг/кг, якщо була четверта група, то до неї входили тварини, яким внутрішньошлунково вводили еталонні препарати.

Антиальтеративну активність вивчали на 27 щурах-самцях масою 200-240 г. Щури були розділені на 3 групи по 9 тварин у кожній. Рани відтворювали введенням оцту і декстрану загальноприйнятним методом. Дослідні речовини вводили внутрішньошлунково щоденно протягом всього часу експерименту.

Антиексудативну активність на моделі карагенінового набряку стопи шурів вивчали на 32-х щурах по 8 тварин у кожній групі. Таблетки “Ортофен-Здоров’я” вводили в дозі 8 мг/кг. Антиексудативну активність на моделі зимо-

занового набряку стопи шурів вивчали на 24-х щурах по 8 тварин у групі. Дослідні речовини вводили тваринам внутрішньошлунково, одноразово за 1 годину до введення суспензії карагеніну чи зимозану.

Вивчення антипроліферативної активності відбувалося на моделі ватної гранульоми, яка є загальноприйнятною моделлю. Експеримент проводили на 40 щурах по 10 тварин у групі. Дослідні речовини вводили внутрішньошлунково щоденно. Капсули “Федин-20” вводили в дозі 20 мг/кг.

Аналгетичну активність вивчали внутрішньоочеревинним введенням 0,67% розчину оцтової кислоти. В експерименті використали 32 миші, яким за годину до введення розчину оцтової кислоти внутрішньошлунково ввели дослідні речовини. Таблетки “Ортофен-Здоров’я” вводили мишам у дозі 8 мг/кг. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин і підраховували кількість “корчів”. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість “корчів” у дослідній групі тварин у порівнянні з групою позитивного контролю.

Статистичну обробку результатів проводили методами дис-

персійного аналізу за допомогою програми “Statistica, v.6,0”

### Результати та їх обговорення

Вивчення антипроліферативної активності на моделі ватної гранульоми вказує на її відсутність у ГЕЛББ і драже “Канефрон®Н” на відміну від препарату групи НПЗЗ капсул “Федин-20”, активність якого близько 28% (рис. 1).

Оцтовокислі виразки на шкірі шурів у більшості груп тварин досягли максимальної площі на 4-ту добу після введення оцтової кислоти та декстрану (табл.). Від п'ятої доби почалося загоєння ран. Вірогідне зменшення площі ран у тварин відбулося на 8-му добу під впливом ГЕЛББ. У групі тварин ПК вірогідне зменшення площі ран відбулося на 9-ту добу. Під впливом драже “Канефрон®Н” вірогідне загоєння відзначено тільки на 11-ту добу експерименту. Найвищий рівень швидкості загоєння ран чинить ГЕЛББ в інтервалі з 7-ої по 11-ту добу. В кінці експерименту швидкість загоєння ран у групах тварин позитивного контролю, ГЕЛББ і драже “Канефрон®Н” майже зрівнюється. Під впливом ГЕЛББ повне

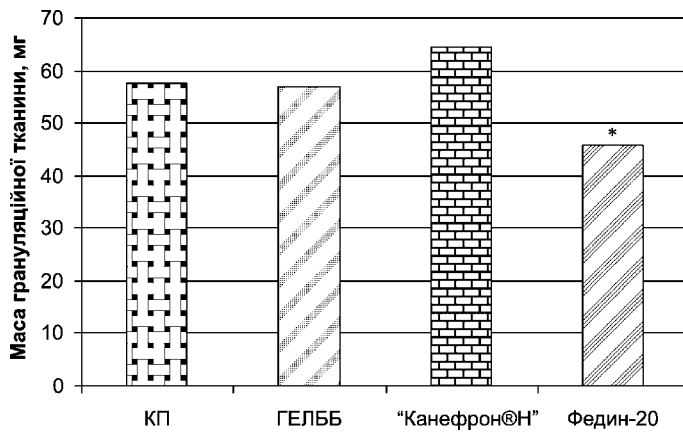


Рис. 1. Дослідження антипроліферативної активності ГЕЛББ і препаратів порівняння на моделі ватної гранульоми, (n=10)

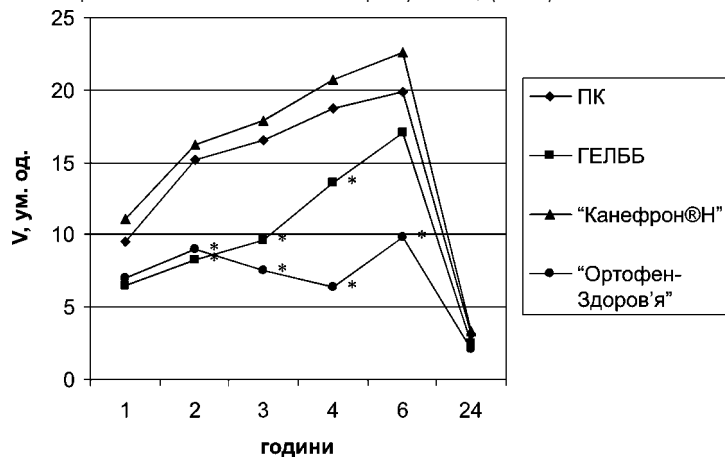


Рис. 2. Динаміка антиексудативної активності ГЕЛББ і препаратів порівняння на моделі карагенинового набряку у щурів, (n=32)

загоєння у першій тварини спостерігали на 15 добу від початку експерименту. Загибель тварин протягом експерименту не спостерігали. В позитивному контролі повне загоєння в одній тварини відбулося на 19-ту добу. Тварини даної групи залишилися живими.

Під впливом драже "Канефрон®Н" повне загоєння у першій тварини відбулося на 21 добу, при цьому 1 тварина в групі загинула. Відомо, що препарати групи НПЗЗ, пригнічуючи проліферацію сполучної тканини, уповільнюють загоєння ран, тобто сприяють альтерації.

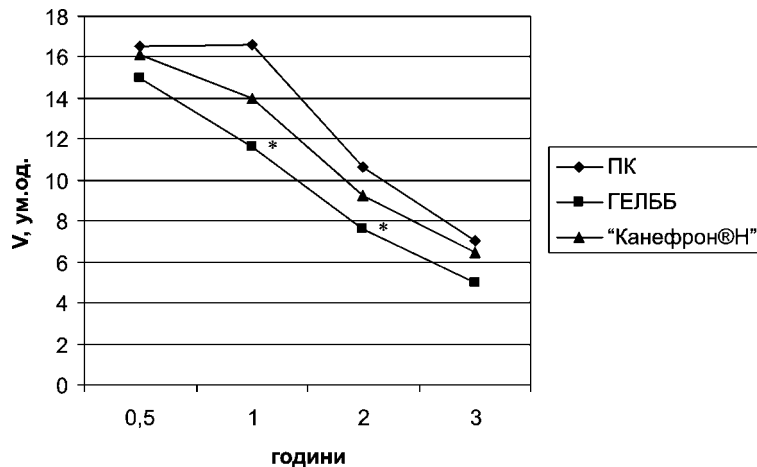


Рис. 3. Динаміка антиексудативної активності ГЕЛББ і препарату порівняння на моделі зимозанового набряку у щурів, (n=24)

При вивченні антиексудативної активності ГЕЛББ на моделі карагенинового набряку стопи у щурів спостерігали значне збільшення об'єму стопи щурів групи ПК (рис. 2). Під впливом ГЕЛББ об'єм стопи щурів вірогідно зменшується щодо групи ПК на другу, третю і четверту години. Максимальна антиексудативна активність під впливом ГЕЛББ спостерігається на другу годину — 45,5% під час максимального вивільнення в тканинах кінинів [5]. Під впливом таблеток "Ортофен-Здоров'я" вірогідне зменшення об'єму стопи відзначено з 2 по 6 години, при цьому максимальний відсоток зменшення об'єму стопи 66% спостерігали на 4 годину експерименту під час активного вивільнення в тканинах продукту циклооксигенази — простагландинів.

Цікаво було вивчити вплив ГЕЛББ на лейкотрієни, продукти ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. Відомо, що максимальне вивільнення лейкотрієнів відбувається в перші 30 хвилин та протягом 1 години після моделювання зимозанового набряку стопи у щурів. Густий екстракт з листя берези бородавчастої вірогідно зменшує об'єм стопи щурів через одну і дві години після введення флогогену, що може свідчити про помірний вплив ГЕЛББ на вивільнення лейкотрієнів, яке забезпечується поліфенолами екстракту (рис. 3). Драже "Канефрон®Н" не впливало на ексудативні процеси в стопі щурів на моделях карагенинового і зимозанового набряку стопи у щурів.

Важливою складовою в лікуванні захворювань нирок є анагетична дія. Відомо, що протизапальні засоби впливають на периферичний компонент анагетичного ефекту, зменшуючи вивільнення медіаторів болю — кінинів, біогенних амінів, простагландинів та лейкотрієнів. Вивчення анагетичної активності на моделі оцтовокислих корчів вказує на суттєвий анагетичний ефект ГЕЛББ і драже "Канефрон®Н" на рівні більше 40%, але вказані

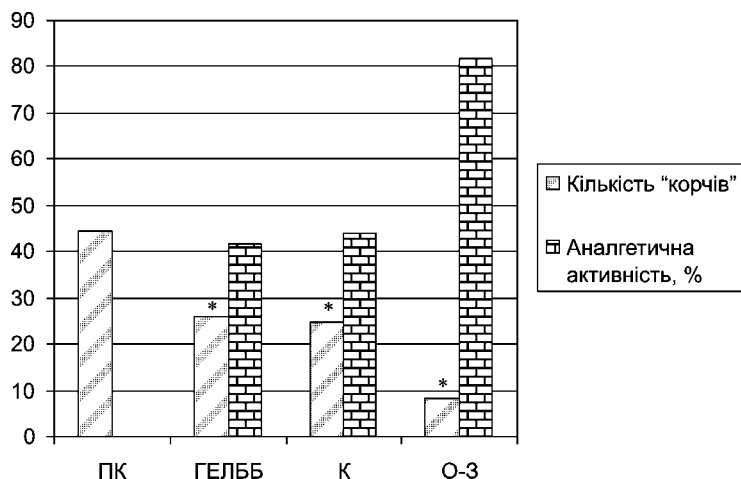


Рис. 4. Вивчення аналгетичної активності ГЕЛББ і препаратів порівняння "Канефрон<sup>®</sup>Н" і "Ортофен-Здоров'я" на моделі оцтовокислих "корчів" у мишей, (n=8)

речовини в два рази поступають за аналгетичною активністю препарату групи НПЗЗ таблеток "Ортофен-Здоров'я" (рис. 4).

У вищеописаних експериментах драже "Канефрон<sup>®</sup>Н" не чинить протизапальної дії, але діє як аналгетик. Можливо, драже "Ка-

нефрон<sup>®</sup>Н" впливає на інші ланки запального процесу в організмі, які не вивчалися на даних моделях.

#### ВИСНОВКИ

1. Густий екстракт з листя берези бородавчастої чинить високу протизапальну дію у фазі альтерації та ексудації і не впливає на фазу проліферації.

2. На моделі ексудації, викликаній карагеном, ГЕЛББ зменшує набряк стопи шурів з 2-ої до 4-ої години досліджень, впливаючи на вивільнення кінинів, а на моделі ексудації, викликаній зимозаном, помірно пригнічує вивільнення лейкотриєнів.

3. Густий екстракт з листя берези бородавчастої чинить аналгетичну дію, але за інтенсивністю вдвічі поступається таблеткам "Ортофен-Здоров'я".

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Лам М.М. // *Нефрол.* — 2006. — Т. 10, №3. — С. 14-22.
2. Волощук Н.І. // *Ліки України.* — 2009. — №3. — С. 88-90.
3. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. // *У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
4. Клименко М.О., Атаман Ю.О. // *Експеримент. і клін. мед.* — 2007. — №4. — С. 4-12.
5. Орлова Е.А. // *Укр. журн. клін. та лаб. мед.* — 2007. — Т. 2, №4. — С. 77-84.
6. Топчий И.И. // *Укр. терапевт. журн.* — 2009. — №2. — С. 26-33.
7. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. // *Нефрол.* — 2009. — Т. 13, №3. — С. 42-48.
8. Campean V., Theilig F., Paliege A. et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. 19-32.
9. Galle J., Seibold S. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1452-1455.
10. Garcia-Saura M.F., Galisteo M., Villar I.C. et al. // *Mol. and Cell. Biochem.* — 2005. — Vol. 270 (1-2). — P. 147-155.
11. Keller C., Katz R., Sarnak M. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — Vol. 25. — P. 119-124.
12. Shankland S., Wolf G. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. 515-529.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, ул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15. Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.11.2010 р.