

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НАСТОЯНКИ НАСТУРЦІЇ НА МОДЕЛІ НЕКРОТИЧНИХ ВИРАЗОК У ЩУРІВ**

**Ключові слова:** настоянка настурції, модель некротичних виразок, антиальтеративна дія, репаративна дія

Проблема фармакологічної корекції запалення, як і раніше, залишається актуальною, оскільки повністю не вирішена сучасною медициною [1, 15]. Це пов'язано зі значним поширенням та різноманітністю запальних синдромів, складністю патогенетичних механізмів формування запалення, не завжди достатньою ефективністю та безпечністю засобів, які використовуються для терапії запальних захворювань [12].

Однією з груп лікарських препаратів, які найчастіше використовують у терапії запальних захворювань, є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [2, 14]. Але відомо, що попри клінічну ефективність використання НПЗЗ має певні обмеження, які можна пояснити серйозними побічними ефектами та ускладненнями, пов'язаними з механізмом їх дії. Навіть короточасне вживання цих препаратів у невеликих дозах може призвести до розвитку побічних ефектів, які зустрічаються приблизно в 25 % випадків, а у 5 % хворих можуть становити серйозну загрозу для життя [10, 15, 16].

У зв'язку з вищезазначеним, незважаючи на різноманітний асортимент протизапальних засобів, постійно проводиться пошук нових препаратів з нетрадиційним механізмом дії і мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямів створення безпечних та ефективних протизапальних препаратів є фітотерапія [3, 8, 9, 11]. Останніми роками підвищився інтерес до препаратів рослинного походження. Оскільки у фітохімічному складі трави настурції великої певне місце належить фенольним сполукам (флавоноїдам, гідроксикоричним кислотам, дубильним речовинам) [13], можна передбачити наявність у настоянки трави настурції протизапальної та антиоксидантної активності [5, 7]. Тому дослідження протизапальної активності настоянки настурції є актуальним, оскільки дасть змогу розширити асортимент протизапальних засобів рослинного походження та оптимізувати протизапальну фармакотерапію.

Альтерація є першою фазою запального процесу, запускає весь каскад запалення, зумовлюючи деструктивні зміни в ураженій тканині [15]. Саме тому пригнічення запалення на стадії його ініціації є важливою складовою успіху протизапальної терапії.

У попередніх дослідженнях було встановлено, що настоянка настурції виявляє помірну антиексудативну дію, тому доцільно було визначити її вплив на процеси альтерації. Метою даного дослідження стало вивчення антиальтеративної дії настоянки настурції, яку було отримано на кафедрі фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського під керівництвом проф. С.М.Марчишин.

### **Матеріали та методи дослідження**

Вивчення антиальтеративної та репаративної активності настоянки настурції проводили на моделі некротичних виразок шкіри у щурів [4]. Референс-препаратами було обрано натрію диклофенак та кверцетин як еталонний НПЗЗ та препарат рослинного походження з доведеною протизапальною активністю [4, 15].

Тварин було розподілено на чотири групи: I група – контрольна патологія; II – тварини, яким вводили настоянку настурції в дозі 50 мг/кг; III – тварини, які отримували натрію диклофенак в дозі 8 мг/кг, та IV – тварини, яким вводили кверцетин у дозі 5 мг/кг на тлі модельної патології.

Досліджувані препарати вводили у лікувально-профілактичному режимі внутрішньо-шлунково: 5 діб до відтворення модельної патології та після її моделювання протягом 25 діб один раз на добу. Вимірювання площі виразок проводили планиметричним методом у динаміці на 8-му, 12-, 20- та 25-ту добу дослідження. Антиальтеративну активність препаратів оцінювали за їх здатністю зменшувати утворення некротичних виразок порівняно з площею виразок у групі контрольної патології на 8-му добу дослідження, коли площа виразок була максимальною [4].

Для визначення репаративної активності препаратів було використано такі показники:

1. Площа ран, мм<sup>2</sup>.

2. Швидкість загоєння ран (%) розраховано за формулою:

$$V = 100 \times \frac{S_0 - S_t}{S_0},$$

де  $S_0$  – максимальна площа рани в групі, мм<sup>2</sup>;

$S_t$  – площа рани в групі на день вимірювання, мм<sup>2</sup>.

3. Відсоток тварин з ранами, які зарубцювались.

Результати наведені у вигляді середня±стандартна помилка, статистична вірогідність між-групових відмінностей розраховані за t-критерієм Ст'юдента [6].

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати наведено в таблицях 1 і 2.

Встановлено, що протягом перших 7 діб після ін'єкції щурам розчинів оцтової кислоти та декстрану спостерігалось формування виразкової поверхні (відчуження некротичної тканини, у деяких випадках – виділення гнійного ексудату). На 8-му добу площа ранового процесу була максимальною, після чого розпочалось загоєння ран, яке тривало до завершення досліду (25-та доба).

Згідно з результатами експерименту на 8-му добу натрію диклофенак і кверцетин не виявили антиальтеративної дії, оскільки середня площа виразок у тварин вищезазначених груп вірогідно не відрізнялась від аналогічного показника в групі тварин контрольної патології (див. табл. 1). У групі тварин, лікованих настоянкою настурції, спостерігалось вірогідне зменшення площі виразок порівняно з показником у групі контрольної патології (320,7 та 355,2 мм<sup>2</sup>). Тобто можна стверджувати про наявність у досліджуваної настоянки слабкої антиальтеративної активності.

#### Т а б л и ц я 1

*Динаміка змінення площі та швидкість загоєння ран під дією екстракту настурції на моделі некротичних виразок у щурів (n=6)*

Група тварин	8-ма доба	12-та доба		20-та доба		25-та доба		Середня швидкість, мм/добу (V)
	Площа ран, мм <sup>2</sup>	Площа ран, мм <sup>2</sup>	V, мм/добу	Площа ран, мм <sup>2</sup>	V, мм/добу	Площа ран, мм <sup>2</sup>	V, мм/добу	
Контрольна патологія	355,2±12,2	314,1±7,1	11,6	217,5±10,5	38,8	156,4±12,1	56,0	35,5
Настоянка настурції	320,7±9,5*	282,0±9,4**/**	12,1	128,3±7,4**/**	60,0	42,7±6,4**/**/**	86,7	52,9
Натрію диклофенак	361,5±10,6	309,7±7,7	14,3	176,2±8,9*	51,3	112,6±7,5*	68,9	44,8
Кверцетин	339,4±11,3	286,6±8,4*	15,6	137,0±9,5*	59,6	91,3±3,8*	73,1	49,4

П р и м і т к а. Статистично значущі відмінності (p≤0,05):

\* – відносно контрольної патології;

\*\* – відносно натрію диклофенаку;

\*\*\* – відносно кверцетину.

У тварин групи контрольної патології спостерігали спонтанне загоєння виразок: площа виразок зменшувалась зі швидкістю 11,6–38,8 мм/добу протягом 12–20 діб спостереження. Найбільш інтенсивне загоєння ран відбувалося між 20- і 25-ю добами, однак у жодній тварини до кінця експерименту (на 25-ту добу) не відбулося повного рубцювання ран.

У лікованих тварин активізація процесу грануляції почалася з 12-ї доби (див. табл. 2). У цей період у групі тварин, яких лікували настоянкою настурції, площа виразок зменшилась до 282 мм<sup>2</sup> і була статистично значущою в порівнянні з показником групи контрольної патології,

швидкість загоєння ран дорівнювала 12,1. При використанні кверцетину та натрію диклофенаку на 12-ту добу спостерігалась майже однакова швидкість загоєння ран (15,3 та 14,6 мм/добу відповідно) і площа виразок в цих групах зменшилась до 286,6 та 309,7 мм<sup>2</sup>, відповідно.

На 20-ту добу експерименту в усіх групах лікованих тварин швидкість загоєння ран значно зросла і була практично однаковою (51,3–60,0 мм/добу). Площа виразок у цих групах була вірогідно меншою порівняно з групою контрольної патології, але найменшою була при застосуванні настоянки настурції – 128,3 мм<sup>2</sup>. Використання кверцетину та натрію диклофенаку сприяло зменшенню площі виразок до 137,0 та 186,2 мм<sup>2</sup> відповідно.

Результати дослідження, отримані на 25-ту добу, також були статистично значущими в усіх групах тварин, яких лікували. Площа виразок у щурів, що отримували натрію диклофенак, була вірогідно менше, ніж у контрольній групі тварин, і становила 112,6 мм<sup>2</sup>, але перевищувала цей показник у групах тварин, яких лікували настоянкою настурції та кверцетином. При застосуванні настоянки настурції площа виразок була в 2,6 разу менше, ніж у групі, яка отримувала натрію диклофенак, і становила 42,7 мм<sup>2</sup>. При лікуванні кверцетином площа виразок дорівнювала 91,3 мм<sup>2</sup>, що в 1,2 разу менше, ніж при використанні натрію диклофенаку та у 2,1 разу більше, ніж при використанні настоянки настурції.

За середньою швидкістю загоєння виразок (52,9 мм/добу) та репаративною активністю (41,3 %) дія настоянки настурції переважала таку дію препаратів порівняння (див. табл. 2). Отримані дані підтверджуються також кількістю тварин із виразками в групі, які повністю загоїлися, яка в групі тварин, що отримували настоянку настурції, становила 4 (66,7 %), що вірогідно переважає той самий показник в групах щурів, що отримували натрію диклофенак та кверцетин – 2 (33,3 %).

#### Т а б л и ц я 2

*Динаміка репаративної активності (у відсотках) настоянки настурції на моделі некротичних виразок (n=6)*

Група тварин	12-та доба	20-та доба	25-та доба	Середня активність, %	% тварин із ранами, які загоїлися
Контрольна патологія	–	–	–	–	0
Настоянка настурції	10,2	41,0	72,7	41,3	66,7*/**
Натрію диклофенак	1,4	19,0	28,0	16,1	33,3
Кверцетин	8,8	37,0	41,6	14,6	33,3

П р и м і т к а. Статистично значущі відмінності ( $p \leq 0,05$ ):

\* – відносно контрольної патології;

\*\* – відносно натрію диклофенаку.

За середньою репаративною дією досліджувані препарати можна розмістити так: настоянка настурції (41,3 %) > диклофенак натрію (16,1 %) ≥ кверцетин (14,6 %).

Таким чином, можна зробити висновок, що настоянка настурції має слабку антиальтеративну та виражену репаративну активність, переважаючи репаративну дію натрію диклофенаку та кверцетину.

#### В и с н о в к и

На моделі некротичних виразок настоянка настурції на відміну від класичного НПЗЗ натрію диклофенаку та кверцетину виявила помірну антиальтеративну дію, а також виражену репаративну активність, за якою переважала препарати порівняння натрію диклофенак та кверцетин.

Можна стверджувати про наявність у настоянки настурції помірних протизапальних властивостей. І хоча за протизапальною дією настоянка настурції поступається натрію диклофенаку, але за рівнем токсичності настоянка настурції значно його переважає, оскільки належить до класу нетоксичних речовин. Застосування настоянки настурції у складі протизапальної терапії дасть змогу знизити дозу та зменшити побічні ефекти класичних НПЗЗ.

1. *Бабак О.Я.* Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии / *О.Я.Бабак, И.И.Князькова, И.А.Нестерцова* // Український терапевтичний журн. – 2007. – № 2. – С. 4–11.

2. *Барсукова Е.* Эффективность и безопасность современных НПВС / *Е.Барсукова* // Аптека. – 2004. – № 46 (467). – С. 7.

3. *Вікторів О.П.* Профілактика та фармакотерапія гастропатій, пов'язаних із застосуванням нестероїдних, протизапальних засобів (методичні рекомендації) / *О.П.Вікторів, Н.В.Харченко, Л.І.Омельченко, В.Б.Ніколаєнко та ін.* – К. – 2005. – 30 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / За ред. член–кор. АМН України *О.В. Стефанова*. – К.: Авіценна, 2001. – С. 263–261.
5. *Куцын Р.В.* Иммунокорригирующие и противовоспалительные свойства биологически активных веществ некоторых растений Сибири / *Р.В. Куцын, О.Г. Рыбальчук*. – Томск : Кедр, 2004. – 214 с.
6. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / *С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич*. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. *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.
8. Природні антиоксидантні засоби в експерименті і клініці / *В.А. Туманов, Н.О. Горчакова, Є.М. Горбань та ін.* // Фітотерапія. Часопис. – 2002. – № 3–4. – С. 3–11.
9. *Середа П.І.* Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби / *П.І. Середа, Н.П. Максютіна, Л.Л. Давтян*. – Вінниця: Нова книга, 2006. – С. 252–259.
10. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / *В. Мамчур, Е. Подплетняя, О. Макаренко и др.* // Вісник фармакології та фармацевції. – 2005. – № 4. – С. 3–17.
11. *Соколов С.Я.* Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. *С.Я. Соколов*. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 976 с.
12. *Страчунский Л.С.* Нестероидные противовоспалительные средства / *Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов*. – Смоленск, 2000. – 50 с.
13. *Шкільник З.В.* Біологічно активні речовини трави настурції великої (*Tropaeolum majus L.*) / *З.В. Шкільник, О.О. Баєв* // Матеріали XV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 379.
14. *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.
15. *Щокіна К.Г.* Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних та перспективних препаратів з протизапальною дією: автореф. дис.... фарм. наук. – Харків, 2006. – 19 с.
16. *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.600-808.

Надійшла до редакції 07.11.2011.

*С.М. Дроговоз, С.М. Марчишин, Е.Г. Щокіна, Г.Р. Козырь, А.А. Баєв*

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЙКИ НАСТУРЦИИ НА МОДЕЛИ НЕКРОТИЧЕСКИХ ЯЗВ У КРЫС

**Ключевые слова:** настойка настурции, модель некротических язв, антиальтеративное воздействие, репаративное действие

На модели некротических язв у крыс установлены умеренное антиальтеративное воздействие и выраженная репаративная активность настойки настурции большой. По репаративному воздействию настойка настурции преобладала над препаратами сравнения – натрия диклофенак и кверцетин.

*S.M. Drogovoz, S.M. Marchyshyn, K.G. Shchokina, H.R. Kozyr, O.O. Baev*

#### EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF GARDEN NASTURTION ON NECROTIC ULCERS MODEL IN RATS

**Key words:** Tincture of garden nasturtium, necrotic ulcers model, antialterative action, reparative action

#### SUMMARY

Moderate antialterative action and evidence reparative action of garden nasturtium tincture on the necrotic ulcers model is determined. For antialterative activity tincture of garden nasturtium dominated referent medicines diclofenac sodium and quercetin.