

УДК: 615.451.16:582.734.3:581.45

А.В. Кононенко, С.М. Дроговоз, К.Г. Щокіна

*Національний фармацевтичний університет*

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ГОРОБИНИ ЗВИЧАЙНОЇ НА МОДЕЛЯХ ЗИМОЗАНОВОГО ТА КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКІВ

*Одним із напрямів фармакотерапії, який активно розвивається в останній час, є фітотерапія, тому пошук рослинних лікарських препаратів з протизапальними властивостями серед фармакопейних рослин є найбільш актуальним. Горобина звичайна, на відміну від синтетичних речовин, має більш м'яку, але досить ефективну дію, малу токсичність, широкий спектр дії, не викликає значних побічних явищ.*

*Скринінг екстракту листя горобини звичайної був проведений на моделях карагенінового та зимозанового набряку у щурів. За даними, які отримані в експерименті на моделі карагенінового набряку, екстракт горобини у дозі 150 мг/кг виявив активність 43,0%, у дозі 100 мг/кг – 39,3%, у дозі 75 мг/кг – 28,4%, що дорівнювало активності кверцетину (25,4%). За середнім значенням антиексудативної активності на моделі зимозанового набряку препарати можливо розмістити в такій послідовності: кверцетин (39,0%) > екстракт горобини в дозі: 150 мг/кг (34,3%) > в дозі 100 мг/кг (31,2%) > в дозі 75 мг/кг (26,1%) ≥ в дозі 25 мг/кг (17,5%).*

**Ключові слова:** екстракт листя горобини звичайної, антиексудативна активність, карагеніновий та зимозановий набряки

### ВСТУП

Запалення лежить в основі більшості захворювань [1], але теперішній асортимент протизапальних засобів не вирішує проблему успішного лікування запальних захворювань та їх рецидивів, частота яких після відміни препаратів може спостерігатись у 100% випадків [1, 6, 7, 9]. Крім того, тривале призначення цих засобів сприяє збільшенню частоти виникнення ускладнень сучасної протизапальної фармакотерапії. Тому пошук ефективних та безпечних протизапальних засобів для лікування запальних захворювань на сьогодні залишається актуальним [3, 8].

Одним із напрямів фармакотерапії, який активно розвивається в останній час, є фітотерапія, тому пошук рослинних лікарських препаратів з протизапальними властивостями проводиться серед рослин, особливо фармакопейних. Серед останніх це обумовлене тим, що лікарські засоби рослинного походження, на відміну від синтетичних, мають більш м'яку, але досить ефективну дію, малу токсичність, широкий спектр дії, не викликають значних побічних явищ. Крім того, усі перелічені фактори сприяють тому,

що фітопрепарати можна застосовувати досить тривалий час, останнє особливо важливо для запальних захворювань. Серед фармакопейних рослин ми обрали горобину звичайну, яка добре вивчена і активно застосовується у народній медицині [3, 4, 5]. Плоди горобини фітохімічно та фармакологічно вивчені достатньо, але і в листі горобини звичайної так само міститься велика кількість біологічно активних речовин (БАР) як і в її плодах: флавоноїди, полісахариди, органічні кислоти, вітаміни, фітонциди, ірідоїди, макро- та мікроелементи [3, 5]. Наявність цих БАР та дані літератури дозволяють передбачити, що БАР листя горобини звичайної може володіти протизапальними властивостями [3, 4].

Дослідження потенційних протизапальних засобів проводяться з урахуванням патогенезу запальних захворювань (ексудація, альтерація) [3, 5]. Тому при доклінічному вивченні фармакологічних ефектів потенційних протизапальних засобів, одним із інформативних критеріїв їх активності є дослідження протинабрякових властивостей на різних моделях ексудації [6].

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження антиексудативних властивостей екстракту листя горобини звичайної прово-

дили на 72 білих безпородних щурах-самцях вагою 200-230 г на моделях гострого асептичного запалення – карагенінового та зимозанового набряків. Це дозволяє оцінити вплив потенційних антифлогістиків на основні чинники запалення – активність циклооксигенази та ліпооксигенази [7]. У якості препаратів порівняння обрано кверцетин як препарат рослинного походження з доведеною антиексудативною активністю [2, 7]. Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково в профілактичному режимі протягом 5 діб: екстракт горобини вводили в дозах 25, 75, 100 та 150 мг/кг, референс-препарат кверцетин – в умовно-ефективній дозі за протизапальною активністю (5 мг/кг), [2]. Гостре асептичне запалення відтворювали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну та 2% розчину зимозану в об'ємі 0,1 мл на тварину через 1 годину після введення досліджуваних препаратів, згідно з Методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів. Вимірювання величини набряку лап у щурів при гострому ексудативному запаленні проводили у динаміці при карагеніновому набряку – через 1, 2, 3, 4, 5 і 6 годин, при зимозановому – через 1, 2, 3 і 4 години після введення відповідного флогогенного агенту [2].

Статистичну обробку результатів проводили загальноприйнятими в фармакології методами, розраховуючи середнє значення показників ( $\bar{x}$ ) і стандартну похибку по  $t$  критерію Стьюдента. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95% ( $p < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У контрольній групі тварин, яким вводили тільки розчин карагеніну, максимальний об'єм набряку лапи (в 2 рази більший у порівнянні з початковим розміром) був зареєстрований на третю годину після введення флогогену. Через 6 годин набряк зменшився, але величина лап тварин ще перевищувала початковий розмір у середньому в 1,7 рази.

Протягом першої години досліджу екстракт листя горобини звичайної у дозах 25, 100 та 150 мг/кг і кверцетин проявляли достовірну антиексудативну активність (табл. 1). Найбільшу активність виявив екстракт горобини у дозах 100 та 150 мг/кг (47,6 та 51,6%, відповідно), тоді як антиексудативна активність екстракту горобини у дозі 25, 75 мг/кг і кверцетин поступалась дії екстракту горобини у дозі 100 мг/кг майже вдвічі та становила 21,0%, 26,6 % та 18,5%, відповідно.

На другу годину експерименту антиексудативна активність кверцетину складала 27,6%, екстракту горобини звичайної в дозах: 75 мг/кг –

42,1%, 100 мг/кг – 54,2% та 150 мг/кг – 57,6%. Введення екстракту горобини звичайної у дозі 25 мг/кг, як і раніше, не призвело до достовірного зменшення набряку лап у піддослідних тварин. До кінця третьої години експерименту антиексудативна дія кверцетину складала – 36,9%, екстракту горобини звичайної у дозі 75 мг/кг – 39,0%, у дозі 100 мг/кг – 50,3% та у дозі 150 мг/кг – 54,7%.

Таким чином, на третю годину досліджу антиексудативна активність кверцетину досягла максимального значення, тоді як активність екстракту горобини у дозі 75, 100 та 150 мг/кг почала зменшуватись. На четверту годину досліджу активність препаратів вдвічі знизилась і становила для екстракту горобини у дозі 75 мг/кг – 18,8%, у дозі 100 мг/кг – 22,6%, у дозі 150 мг/кг – 25,8%, кверцетину – 29,6%. За результатами спостереження на четверту годину найбільшу антиексудативну активність проявив кверцетин (29,3%).

Наприкінці експерименту (через 6 годин) екстракт горобини у дозі 25 та 75 мг/кг не виявляв достовірної антиексудативної дії. Екстракт горобини в дозі 100 та 150 мг/кг виявив помірну дію 22,1% та 24,9%, відповідно. Найбільшу активність проявив кверцетин (28,1%), проте, його дія істотно не відрізнялася від активності екстракту горобини в дозі 150 мг/кг (24,9%) (табл. 1).

За даними, які отримані в експерименті, ми визначили середню антиексудативну активність (за 6 годин) екстракту горобини та препарату порівняння, за якою їх можна розташувати таким чином: екстракт горобини у дозі 150 мг/кг (43,0%)  $\geq$  у дозі 100 мг/кг (39,3%)  $>$  у дозі 75 мг/кг (28,4%) = кверцетин (25,4%).

Таким чином, дослідження по вивченню антиексудативної активності показали її наявність у густого екстракту листя горобини звичайної. В дозах 100 та 150 мг/кг антиексудативна активність густого екстракту листя горобини звичайної була практично однаковою (39,3-43,0%), та перевищувала активність референс-препарату в середньому на 14-18%. Зменшення дози густого екстракту листя горобини звичайної в 2 рази призвело до зниження в 2 рази антиексудативної активності, а при зменшенні дози в 4 рази – ефективність також знижувалась в 4 рази.

Результати наших досліджень дозволяють припустити, що у механізмі антиексудативної дії екстракту листя горобини звичайної у дозі 100 та 150 мг/кг провідне місце належить пригніченню біогенних амінів (гістаміну, серотоніну), кінінів та простагландинів, у меншій мірі – лейкотрієнів, тому що екстракт був найбільш активним в 1-3 годину експерименту. Тоді як

кверцетин мав приблизно однакову активність протягом усього експерименту.

Результати дослідження антиексудативної дії екстракту горобини звичайної на моделі зимозанового набряку наведені в табл. 2.

Введення зимозану викликало виражений набряк: збільшення об'єму лапи у щурів наприкінці першої години досліду склало 82%, набряк зберігався протягом 4 годин.

На першу годину досліду екстракт горобини звичайної в усіх дозах не виявив достовірної

антиексудативної дії. На 2 та 3 години експерименту екстракт горобини звичайної в усіх дозах достовірно знижував набряк лап у експериментальних тварин, а антиексудативна дія складала, в середньому, 21,7-34,1%. На 4 годину експерименту екстракт горобини звичайної в дозах 75, 100 та 150 мг/кг проявив активність – 34,5; 36,8 та 40,2%, відповідно. Екстракт горобини в дозі 25 мг/кг виявив лише тенденцію щодо антиексудативної активності. На цій моделі запалення ми не визначили прямої залежності активності

Таблиця 1

**АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ГОРОБИНИ ЗВИЧАЙНОЇ  
У ДОЗІ 25 МГ/КГ, 75 МГ/КГ, 100 МГ/КГ, 150 МГ/КГ І КВЕРЦЕТИНУ  
НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ, М±М (N=6)**

Групи тварин	Доза, мг/кг	Початковий розмір лапи (в умовних одиницях)	розмір лапи (в умовних одиницях) / антиексудативна активність (%) протягом					Середня антиексудативна активність, %
			1 години	2 годин	3 годин	4 годин	6 годин	
Контрольна патологія	–	61,8±1,1	82,5± 2,2	111,3± 2,6	119,2± 1,6	114,2± 1,6	108,0±3,3	–
Горобина звичайна	25	62,0±0,6	78,3±3,2 21,0	110,3±4,2 2,4	115,0±4,0 7,7	113,5±4,7 1,5	103,0±2,4 11,3	8,7
Горобина звичайна	75	62,8± 1,2	78,1±5,6 26,4	91,3±3,3* 42,5	97,7±2,7* 39,5	105,2±2,6 19,1	101,7±2,9 16,0	28,4
Горобина звичайна	100	60,6± 0,7	71,5±3,2* 47,1	83,3±2,2* 54,4	89,2±3,1* 50,2	101,2±3,2* 21,8	96,7±3,0* 22,1	39,3
Горобина звичайна	150	61,6± 0,9	71,8±2,2* 51,0	82,8±2,5* 55,6	87,8±2,7* 54,2	100,7±2,3* 25,4	96,3±2,0* 24,9	43,0
Кверцетин	5	61,8± 1,2	78,8±1,5 26,8	97,3±1,3* 27,2	97,7±3,0* 30,9	98,3±2,9* 29,3	97,8±2,7 28,1	25,4

Примітка: \* – відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, p < 0,05.

Таблиця 2

**АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ГОРОБИНИ ЗВИЧАЙНОЇ  
У ДОЗІ 25 МГ/КГ, 75 МГ/КГ, 100 МГ/КГ, 150 МГ/КГ І КВЕРЦЕТИНУ  
НА МОДЕЛІ ЗИМОЗАНОВОГО НАБРЯКУ, М±М (N=6)**

Групи тварин	Доза мг/кг	Початковий розмір лапи (в умовних одиницях)	Розмір лапи (в умовних одиницях) / антиексудативна активність (%) протягом				
			1 години	2 годин	3 годин	4 годин	середня
Контрольна патологія	–	46,3±0,8	64,7±1,9	67,8±1,3	67,8±1,3	60,8±1,5	–
Екстракт горобини	25	45,0±0,7	59,5±1,6 20,9	61,8±1,6* 21,7	63,3±1,0* 19,7	57,8±0,9 11,5	18,5
Екстракт горобини	75	45,2±0,7	59,8±0,8* 20,0	61,7±1,3* 23,3	62,0±1,4* 26,3	54,7±1,5* 34,5	26,0
Екстракт горобини	100	45,0±0,6	59,1±1,7 22,7	59,6±1,8* 31,8	59,5±1,9* 36,5	54,5±1,5* 36,7	31,9
Екстракт горобини	150	46,0±0,7	59,5±1,5 26,4	60,2±1,9* 34,1	60,5±1,6* 36,5	54,7±1,8* 40,2	34,3
Кверцетин	5	45,5±0,9	55,3±1,6* 46,4	56,0±2,0* 51,2	60,2±1,5* 35,8	56,7±1,8* 23,0	39,1

Примітка: \* – відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, p < 0,05.

від дози вивчаемого екстракту горобини звичайної, як це спостерігалось на моделі карагенінового набряку.

На 1 і 2 годинах експерименту найбільшу антиексудативну активність проявив кверцетин (46,4 і 51,2%, відповідно). Потім протинабрякова дія кверцетину почала знижуватись, і на 3-4 годинах дослідження вона становила, в середньому, 29,4%.

Таким чином, за середнім значенням антиексудативної активності на даній моделі препарати можливо розмістити так: кверцетин (39,0%) > екстракт горобини в дозі: 150 мг/кг (34,3%) > в дозі 100 мг/кг (31,2%) > в дозі 75 мг/кг (26,1%) ≥ в дозі 25 мг/кг (17,5%).

За середнім значенням антиексудативної активності на двох моделях гострого асептичного запалення (карагеніновому та зимозановому набряках) досліджувані препарати розташовані таким чином: екстракт горобини звичайної в дозі 150 мг/кг (38,7%) ≥ екстракт горобини звичайної в дозі 100 мг/кг (35,6%) ≥ кверцетин (32,3%) > екстракт горобини звичайної в дозі 75 мг/кг (27,2%) > екстракт горобини звичайної в дозі 25 мг/кг (13,6%).

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, за даними проведених досліджень визначено, що екстракт листя горобини звичайної в дозах 100 та 150 мг/кг проявляє антиексудативні властивості на рівні дії референс-препарату кверцетину. Антиексудативна активність екстракта горобини в дозі 150 та 100 мг/кг складала 38,3 та 35,2%, відповідно, що дає підставу для подальших досліджень вважати умовно-терапевтичною дозу екстракту листя горобини звичайної 100 мг/кг.

Створення нових протизапальних лікарських засобів на основі екстракту листя горобини звичайної дозволить розширити асортимент рослинних фітопрепаратів та повніше задовольнити потреби закладів охорони здоров'я в протизапальних, противиразкових, гепатозахисних препаратах та різнопланових патогенетичних ліках при запальних процесах будь-якої локалізації.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бабак О.Я. Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии / О.Я. Бабак, И.И. Князькова, И.А. Нестерцова // Укр. терапевт. журнал. – 2007. – № 2. – С. 4-11.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [Метод. Рекоменд.] / За ред.: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Зузук Б.М. Горобина птахоприваблива або звичайна (*Sorbus aucuparia* L.) (Частина I-IV) / Б.М. Зузук, Р.В. Куцик // Провізор. – 2008. – № 13-14. – С. 76-79; № 15. – С. 35-40; № 16. – С. 51-53; № 17. – С. 44-46.
4. Криворучко О. В. Горобина : В кн. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – К.: «Моріон», 2010. – С. 380
5. Криворучко О.В. Елементний склад листя деяких видів роду *Sorbus* / О.В. Криворучко, А.В. Кононенко, В.І. Шатровська // Фітотерапія. Часопис. – № 1. – 2010. – С. 104-107.
6. Романенко И.В. Актуальность проблемы боли и обезболивания в клинической практике / И.В. Романенко // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (4). – С. 24-25.
7. Щокіна К.Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних і перспективних препаратів з протизапальною дією: автореф. ... дис. канд. фарм. наук. / К.Г. Щокіна // Харків, 2006 – 19 с.
8. Верткин А.Л. Сравнительная эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов на догоспитальном этапе / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский, О.И. Гирель // Боль. – 2005. – № 2. – С. 10-13.
9. Дубков А.И. Нестероидные противовоспалительные препараты, возвращаясь к основам / А.И. Дубков // Мед. Совет. – 2008. – № 5/6. – С. 61-65.

**УДК: 615.451.16:582.734.3:581.45**

**А.В. Кононенко, С.М. Дрогвоз, Е.Г. Щекіна**

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЭКСУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ РЯБИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ НА МОДЕЛЯХ КАРРАГЕНИНОВОГО И ЗИМОЗАНОВОГО ОТЕКОВ**

Одним из направлений фармакотерапии, которое активно развивается в последнее время, является фитотерапия, поэтому поиск растительных лекарственных препаратов с противовоспалительными свойствами среди фармакопейных растений является наиболее актуальным. Рябина обыкновенная, в отличие от синтетических средств, обладает более мягким, но достаточно эффективным действием, малой токсичностью, широким спектром действия, не вызывает значительных побочных явлений.

Скрининг экстракта листьев рябины обыкновенной был проведен на моделях каррагенинового и зимозанового отека у крыс. По данным полученным в эксперименте на модели каррагенинового отека экстракт рябины в дозе 150 мг/кг проявил активность 43,0%, в дозе 100 мг/кг – 39,3%, в дозе 75 мг/кг – 28,4%, что равнялось активности кверцетина (25,4%). По среднему значению антиэкссудативной активности на модели зимозанового отека препараты можно разместить в такой последовательности: кверцетин (39,0%) > экстракт рябины в дозе: 150 мг/кг (34,3%) > в дозе 100 мг/кг (31,2%) > в дозе 75 мг/кг (26,1%) ≥ в дозе 25 мг/кг (17,5%).

**Ключевые слова:** экстракт листьев рябины обыкновенной, антиэкссудативная активность, каррагениновый и зимозановый отеки

**UDC: 615.451.16:582.734.3:581.45**

**A.V. Kononenko, S.M. Drogovoz, E.G. Shchokina**

**PHARMACOLOGICAL STUDY OF ANTI-EXUDATIVE ACTIVITY OF SORBUS AUCUPARIA LEAVES EXTRACT ON THE CARRAGENIN AND ZIMOZAN EDEMA MODELS**

Phytotherapy is one of active developed branches of pharmacotherapy, therefore, a selective pharmacological study of herbal pharmacopoeial plant *Sorbus aucuparia* with anti-inflammatory effects was carried out. Biologically active substances of *Sorbus aucuparia* have soft action, but are very effective, low toxic, comparing with synthetic ones.

Pharmacological screening of *Sorbus aucuparia* leaves extract was carried out on carragenin and zimozan edema models in rats. According to data obtained in carragenin edema experiment *Sorbus aucuparia* leaves extract in a dose of 150 mg per kg has 43.0% activity, 100 mg per kg – 39.3%, 75 mg per kg – 28.4%, that is equal to comparing medicine quercetin (25.4%). By average value of the anti-exudative activity in the zimozan edema model pharmacological medicines that were studied can be placed in the following order: quercetin in a dose 5 mg per kg (39.0%) > *Sorbus aucuparia* leaves extract in a dose 150 mg per kg (34.3%) > in a dose 100 mg per kg (31.2%) > in a dose 75 mg per kg (26.1%) ≥ in a dose 25 mg per kg (17.5%).

**Key words:** *Sorbus aucuparia* leaves extract, anti-exudative activity, carragenin, zimozan edema models

*Адреса для листування:*  
61022, м. Харків, вул. Мельникова, 12,  
Кафедра фармакології НФАУ.  
Тел.: (057) 706 30 69.

Надійшла до редакції:  
18.05.2012