



Г.С. Курт-Аметова, В.Й. Мамчур

## ВПЛИВ ПРОПІЛЕНГЛІКОЛЕВОЇ РОСЛИННОЇ КОМПОЗИЦІЇ «ФІТАЛГІН» НА СТАДІЇ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Дніпропетровська державна медична академія

**Ключові слова:** пропіленгліколева комбінація, протизапальна активність, екстракт, лікарські рослини, ексудативна, проліферативна й альтеративна стадії запалення.

**Ключевые слова:** пропиленгликолевая комбинация, противовоспалительная активность, экстракт, лекарственные растения, эксудативная, пролиферативная и альтеративная стадии воспаления.

**Key words:** propylene glycol combination, anti-inflammatory activity, extract, medicinal herbs, exudative, proliferative and alterative stages of inflammation.

Соціальна значущість запальних захворювань зростає у всьому світі. Це визначає необхідність розробки нових протизапальних препаратів з мінімальними побічними ефектами, зокрема субстанцій рослинного походження. Наведено результати експериментального вивчення протизапальної активності пропіленгліколевої рослинної комбінації «Фіталгін» на ексудативну, проліферативну й альтеративну стадії запалення. Проведені дослідження показали, що рослинна комбінація позитивно впливає на перебіг фази ексудації, проявляє виражену антипроліферативну активність і позитивно впливає на загоєння експериментальних виразок.

Социальная значимость воспалительных заболеваний растет во всем мире. Это определяет необходимость разработки новых противовоспалительных препаратов с минимальными побочными эффектами, в частности субстанций растительного происхождения. Приведены результаты экспериментального изучения противовоспалительной активности пропиленгликолевой растительной комбинации «Фиталгин» на эксудативную, пролиферативную и альтеративную стадии воспаления. Проведенные исследования показали, что растительная комбинация позитивно влияет на течение фазы эксудации, проявляет выраженную антипролиферативную активность и положительно влияет на заживление экспериментальных язв.

Social importance of inflammatory diseases grows worldwide. This determines necessity of development of new anti-inflammatory drugs with minimal side effects, particularly substances of vegetable origin. Results of experimental study of anti-inflammatory activity of PG herbal combination «Phytalgin» on exudative, proliferative and alterative stages of inflammation are given in the article. Carried out researches have shown that the herbal combination positively influences on course of exudation, renders expressed antiproliferative activity and positively influences on healing of experimental ulcers.

Зростання та поширення запальних захворювань у світі набуває великого соціального значення. Складність розробки ефективних і водночас безпечних засобів для лікування запалення полягає в тому, що це полівалентний, дуже динамічний процес з великою кількістю альтернативних шляхів, що існують як на рівні внутрішньоклітинних взаємодій сигнальних каскадів, так і на рівні регуляції продукції медіаторів запалення [1].

Відповідно до цього, вплив тільки на одну мішень патогенезу або не супроводжується достатнім фармакологічним ефектом, або викликає ряд побічних явищ [2,12,13].

У сучасній медицині виникає потреба створення нових препаратів, здатних регулювати функціональну активність не однієї, а багатьох молекул, що беруть участь у запаленні.

Проблемою, що стоїть перед фармакологами, є відсутність нині повного уявлення про роботу всіх ланок сигнальних каскадів, а також функціонального значення багатьох регуляторних молекул, що забезпечують запалення. Це створює труднощі при виборі потенційних мішеней для нових синтетичних субстанцій [3,4].

У зв'язку з цим, перспективними є препарати, створені на основі рослинної сировини. Їх терапевтична цінність доведена тисячолітньою історією застосування і науково обґрунтована результатами доклінічних і клінічних досліджень [5].

Фармакологічна активність природних сполук зумовлена

їх здатністю впливати комплексно і змінювати активність багатьох регуляторних білків.

При виборі об'єкта дослідження нашу увагу привернули пропіленгліколеві (ПГ) екстракти лікарських рослин (звіробой звичайного, м'яти перцевої, ромашки лікарської, нагідків лікарських, хмлю звичайного), насамперед їх комбінація під умовною назвою «Фіталгін».

На сьогодні екстракти на основі пропіленгліколю посідають важливе місце у фармацевтичній промисловості, оскільки утримують як водно-, так і жиророзчинні біологічно активні сполуки [11].

З даних спеціальної літератури відомо, що основними діючими речовинами зазначених лікарських рослин є флавоноїди, дубильні речовини, кумарини, фітонциди, ефірні олії [6]. Завдяки цьому можна припустити, що комбінація «Фіталгін» має протизапальні властивості.

### МЕТА РОБОТИ

Вивчення протизапальних властивостей (антиексудативної, антипроліферативної та антиальтеративної активності) пропіленгліколевої рослинної композиції «Фіталгін» при пероральному використанні.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження була пропіленгліколева комбінація екстрактів лікарських рослин «Фіталгін». Досліди прово-



Таблиця 1

Протизапальна активність ПГ комбінації «Фіталгін» на моделі гістамінового набряку у щурів ( $M \pm m, n=6$ )

Умови досліджу		Години розвитку запалення		
		0,5 год	1 год	2 год
Контрольна патологія	$\Delta V$ , ум.од.	35,67 $\pm$ 2,4	24,33 $\pm$ 2,7	1,83 $\pm$ 0,33
ПГ комбінації «Фіталгін» 250 мг/кг	$\Delta V$ , ум.од.	17,16 $\pm$ 2,1*	13,67 $\pm$ 1,5*	1,46 $\pm$ 0,31
	Активність, %	51,9	43,8	20,2
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	$\Delta V$ , ум.од.	15,67 $\pm$ 1,8*	12,50 $\pm$ 1,5*	1,26 $\pm$ 0,24
	Активність, %	56,1	48,6	31,1
Кверцетин, 5 мг/кг	$\Delta V$ , ум.од.	22,17 $\pm$ 1,9*	17,83 $\pm$ 1,8	1,50 $\pm$ 0,30
	Активність, %	37,8	36,5	18,0

Примітки: \* – відмінність достовірна відносно контрольної патології, ( $p < 0,05$ ); n – кількість тварин у кожній групі.

дили на щурах вагою 180–220 г. Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986).

Для визначення антиексудативної активності комбінації «Фіталгін» відтворено гостре асептичне запалення. Для цього тваринам субплантарно вводили 0,1 мл 0,1% розчину гістаміну [7].

Вивчення антипроліферативних властивостей проводили на моделі «ватної гранульоми». Також проведено дослідження кількісного вмісту оксипроліну в сечі щурів [7].

Моделями для вивчення лікувального ефекту ПГ комбінації «Фіталгін» на стадію альтерації є спиртово-преднізолонова та індометацинова виразки шлунка. Дослідження проти-виразкової активності проводили на щурах на моделі гострого виразкового ураження, викликаного одноразовим внутрішньошлунковим введенням спирто-преднізолонової суміші з розрахунку 20 мг/кг преднізолону та 6 мг/кг 80%-го етилового спирту [7].

Індометацинову виразку моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням індометацину в дозі 20 мг/кг [10].

У гомогенатах шлунка, печінки та в сироватці крові визначали концентрацію ТБК-ректантів і відновленого глутатіону (GSH) [9].

Отриманий цифровий матеріал оброблювали стандартними методами за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft, версія 2006 р. За критерієм Шапіро-Уїлка групи порівняння мали нормальний розподіл. Вірогідність різниці середніх арифметичних ( $p$ ) визначали за допомогою параметричного  $t$ -критерія Стьюдента [8].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження впливу композиції «Фіталгін» на фазу ексудатії показали, що на моделі гістамінового набряку максимальне збільшення об'єму задньої кінцівки у тварин контрольної патології спостерігалось через 0,5 години після індукції запалення. Також це відзначено при введенні «Фіталгін» – через 0,5 години з початку досліджу спостережено достовірне зниження розміру набряку у двічі, в порівнянні з групою контрольної патології, антиексудативна активність складала 51,9% ( $p < 0,05$ ). Активність препарату

порівняння диклофенаку натрію складала 56,1% ( $p < 0,05$ ), а кверцетину – 37,8% ( $p < 0,05$ ). На 1 годину експерименту протизапальна дія композиції «Фіталгін», диклофенаку натрію та кверцетину дорівнювала відповідно 43,8% ( $p < 0,05$ ), 48,6% ( $p < 0,05$ ) та 36,5% ( $p < 0,05$ ). На 2 години експерименту активність досліджуваних сполук знижувалась, що свідчить про інактивізацію гістаміну (табл. 1).

Отже, аналіз отриманих результатів показав, що композиція «Фіталгін» характеризується доволі великою антиексудативною активністю, тому доцільним є подальше вивчення її антипроліферативної та антиальтеративної активності.

Результати дослідження впливу ПГ композиції «Фіталгін» на проліферативне запалення у порівнянні з диклофенаком натрію та кверцетином наведено у табл. 2. Аналіз даних свідчить про те, що кількість грануляційної тканини достовірно зменшується під впливом ПГ комбінації «Фіталгін», та антипроліферативна активність складає 33,6% ( $p < 0,05$ ). При застосуванні диклофенаку натрію та кверцетину антипроліферативна активність була дещо меншою (36,0% ( $p < 0,05$ ) та 23,3% відповідно), але відрізнялась від значення цього показника в контролі.

Таблиця 2

Антипроліферативна активність екстракту «Фіталгін» та препаратів порівняння на моделі «ватної гранульоми» ( $M \pm m, n=6$ )

Група тварин	Маса грануляційної тканини, мг	Антипроліферативна активність, %
Контрольна патологія	35,2 $\pm$ 4,6	-
ПГ комбінація «Фіталгін» 250 мг/кг	22,5 $\pm$ 2,3*	33,6
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	25,2 $\pm$ 1,8*	36,0
Кверцетин, 5 мг/кг	23,3 $\pm$ 1,7	23,3

Примітки: \* – відмінність достовірна відносно контрольної патології ( $p < 0,05$ ); n – кількість тварин у кожній групі.

Вміст оксипроліну в сечі відображає ступінь катаболізму колагену сполучної тканини. Як свідчать дані табл. 3, через 8 діб після операції зі вживлення ватної гранульоми рівень оксипроліну в сечі щурів контрольної групи знижувався майже у двічі, порівняно з групою інтактних тварин, що, можливо, зумовлено накопиченням сполучної тканини у



вогнищі запалення. З експериментальних даних *табл. 2* видно, що саме в контрольній групі була найбільша маса грануляційної тканини. При застосуванні кверцетину вміст оксипроліну майже не зменшувався, у порівнянні з контрольною групою, що свідчить про відсутність його впливу на грануляційну тканину у живленої ватній кульці. Водночас, при застосуванні ПГ комбінації «Фіталгін» та диклофенаку натрію спостерігалось підвищення рівня оксипроліну в сечі, що становив 23,50 мг/л та 18,33 мг/л відповідно (*табл. 3*).

Таблиця 3

**Вміст оксипроліну в сечі щурів на моделі «ватної гранульоми» на фоні введення ПГ комбінації «Фіталгін» (M±m, n=6)**

Група тварин	Вміст оксипроліну в сечі, мг/л
Інтактні	19,33±1,8
Контрольна патологія	10,50±1,3*
ПГ комбінація «Фіталгін», 250 мг/кг	23,50±2,7*/***
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	18,33±2,9**
Кверцетин, 5 мг/кг	12,16±2,7**

*Примітки:* \* – відмінність достовірна відносно інтактних тварин (p<0,05); \*\* – відмінність достовірна відносно контролю (p<0,05); \*\*\* – відмінність достовірна відносно препарату порівняння диклофенаку натрію (p<0,05); n – кількість тварин у кожній групі.

Отже, показники оксипроліну збігаються з вірогідним зменшенням маси грануляційної тканини саме в експериментальних групах і свідчить про ефективність ПГ комбінації «Фіталгін» як засобу, що має антипроліферативну активність.

Аналіз *табл. 4* показав, що ПГ комбінація «Фіталгін» в умовах спиртово-преднізолонової виразки шлунка змен-

шувала ступінь виразкового дефекту на 51,9% (p<0,05), а препарат кверцетин – на 39,9% (p<0,05). Застосування ПЕГ комбінації «Фіталгін» достовірно зменшувало виразкоутворення при індометацинових виразках шлунка в двічі, при цьому набряку і гіперемії слизової оболонки шлунка майже не відзначено (*табл. 4*). Противиразкова активність екстракту ПГ комбінація «Фіталгін» склала 52,2% (p<0,05), а кверцетину – 47,8% (p<0,05).

Дослідження показників ПОЛ в гомогенаті шлунка на фоні спиртово-преднізолонової та індометацинової виразки та при введенні ПГ комбінації «Фіталгін» наведено в *табл. 5*. На фоні спирто-преднізолонової виразки шлунка гальмування процесів ПОЛ під впливом «Фіталгін» відобразилось достовірним до значень контрольної патології зменшенням ТБК-реактивності (у 1,5 рази), а препарату порівняння кверцетин (у 1,5 рази). Також відзначено достовірне збільшення GSH (в 1,3 рази) при введенні «Фіталгін» й кверцетину відповідно. Дослідження показників ПОЛ та антиоксидантної системи в гомогенаті шлунка на фоні індометацинової виразки показало, що рівень ТБК-реактивності достовірно знижувався (в 1,2 рази) при введенні як «Фіталгін», так і кверцетину. Спостережено також достовірне підвищення концентрації відновленого глутатіону в 1,7 рази для «Фіталгін» та в 1,6 рази для препарату порівняння кверцетину.

Отже, доведена противиразкова активність пропіленгліколевої рослинної композиції «Фіталгін» в умовах експериментальних виразок шлунка й позитивний вплив на перебіг реакцій ПОЛ.

### ВИСНОВКИ

Пропіленгліколева рослинна композиція «Фіталгін» позитивно впливає на перебіг фази ексудації на моделі

Таблиця 4

**Противиразкова активність екстракту «Фіталгін» і кверцетину в умовах спиртово-преднізолонової та індометацинової виразки шлунка (M±m, n=6)**

№ з/п Група тварин		Ступінь пошкодження, бали		Противиразкова активність, %	
		Спиртово-преднізолонової виразки шлунка	Індометацинової виразки шлунка	Спиртово-преднізолонової виразки шлунка	Індометацинової виразки шлунка
1	Контрольна патологія	4,16±0,26	6,7±0,88	-	-
2	ПГ комбінація «Фіталгін», 250 мг/кг	2,00±0,48*	3,2±0,60*	51,9	52,2
3	Кверцетин, 5 мг/кг	2,50±0,31*	3,5±0,70*	39,9	47,8

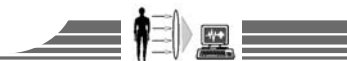
*Примітки:* \* – відмінність достовірна відносно контрольної патології (p<0,05); n – кількість тварин у групі.

Таблиця 5

**Вплив екстракту «Фіталгін» на перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему при спиртово-преднізолонової та індометацинової виразці шлунка у щурів (M±m, n=6)**

№ з/п Група тварин		ГОМОГЕНАТ ШЛУНКА			
		Спиртово-преднізолонової виразки шлунка		Індометацинової виразки шлунка	
		ТБК-реактанти, нмоль/г	GSH, мкмоль/г	ТБК-реактанти, нмоль/г	GSH, мкмоль/г
1	Інтактні	2,85±0,34	5,92±0,38	2,58±0,27	5,66±0,43
2	Контрольна патологія	4,51±0,40*	3,30±0,35*	4,96±0,47*	2,92±0,31*
3	ПГ комбінація «Фіталгін», 250 мг/кг	2,93±0,31**	4,35±0,52*	4,12±0,50*	4,98±0,33*
4	Кверцетин, 5 мг/кг	3,15±0,26**	4,58±0,29*/**	4,06±0,54*	4,68±0,44*

*Примітки:* \* – відмінність достовірна відносно інтактних тварин (p<0,05); \*\* – відмінність достовірна відносно контролю (p<0,05); n – кількість тварин у групі.



гістамінового набряку. Пропіленгліколева рослинна композиція «Фіталгін» виявляє достатню антипроліферативну активність, що перевищує активність препаратів порівняння диклофенаку натрію та кверцетину.

Доведено наявність у ПГ комбінації «Фіталгін» противиразкової дії в умовах експериментальних виразок шлунка у щурів, що є однаковою за виразністю й ефектом кверцетину. Доведено також, що рослинна композиція та кверцетин гальмують перебіг реакцій ПОЛ і підтримують систему антиоксидантного захисту

Пропіленгліколева рослинна композиція «Фіталгін» активно впливає на всі стадії запального процесу та має антиоксидантну активність, що робить її перспективною для подальшого дослідження, з метою створення на основі даної комбінації нового лікарського препарату.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. – К.: Морион, 1999. – 122 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Насонов Е.Л. – М.: Анко, 2000. – 143 с.
3. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? / Викторов А.П. // Укр. медичний часопис. – 2003. – №1 (33). – С. 79–89.
4. Гребенева Л.С. Побочные эффекты лечения нестероидными противовоспалительными препаратами и пути их коррекции / Гребенева Л.С., Насонова С.В., Цветкова Л.И. // Клиническая медицина. – 1997. – №5. – С. 42–45
5. Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І.; за ред. проф. В.М. Ковальова. – Харків: Прапор, Видавництво НФАУ, 2000. – 317 с.
6. Иванов В.И. Лекарственные средства народной медицины / Иванов В.И. – М.: Воениздат, 1992. – 448 с.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. / За ред. Стефанова О.В. – К.: Авіцена, 2002. – 528 с.
8. Ланач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL / С.Н. Ланач, А.В. Чубеко, П.Н. Бабич – К.: Морион, 2001. – 408 с.
9. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.М. Латинова // Лабораторное дело. – 1985. – №1. – С. 60–61.
10. Derelanko M.G. Effect of corticosteroids on indomethacin-induced intestinal ulceration in the rat / Derelanko M.G., Long G.T. // Dig. Diseases and Sci. – 1980. – V. 25, №11. – P. 830–838.
11. Middieton E. Biological properties of plant flavonoids: An overview / Middieton E. // Int. J. Pharmacognosy. – 1996. – Vol. 34, №5. – P. 344–348.
12. Wolfe F. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX 2 therapy / Wolfe F., J. Anderson, T.A. Burke, L.M. Arguelles, D. Pettitt // J Rheumatol. – 2002. – №29. – P. 467–473.
13. Feuba D.A. Gastrointestinal safety and tolerability of non selective nonsteroidal anti inflammatory agents and cyclooxygenase 2 selective inhibitors / Feuba D.A. // Cleveland Clinic J Med. – 2002. – №69.

#### Відомості про авторів:

Курт-Аметова Г.С., аспірант каф. фармакології, клінічної фармакології та фармакоєкономіки ДДМА.  
Мамчур В.Й., професор, зав. каф. фармакології, клінічної фармакології та фармакоєкономіки ДДМА.

#### Адреса для листування:

Курт-Аметова Ганна Сергіївна. 49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9.  
Тел.: (056) 713 55 53.