

УДК 615.276:615.322:616.14-002.2

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.174>

А. Л. ЗАГАЙКО, О. С. КУХТЕНКО, Л. В. ГАЛУЗИНСЬКА, П. І. БУШИН

*Національний фармацевтичний університет*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ «ВЕНОСТЕН»

**Актуальність.** Наявність запального процесу при захворюваннях вен обумовила вивчення протизапальної активності густого екстракту «Веностен», яку досліджували на моделях запалення з різними механізмами розвитку: карагенінового і зимозанового набряків.

**Метою** даної роботи було вивчити протизапальні властивості нового густого екстракту «Веностен» у діапазоні доз та встановити ефективну дозу за даним видом фармакологічної активності.

**Матеріали та методи.** На першому етапі досліджень проводили вивчення протизапальних властивостей на моделі карагенінового набряку у щурів. Відомо, що в патогенезі карагенінового запалення через 1,5-5,5 години після введення флогогену провідну роль відіграють ПГ, що дозволяє зробити висновок про вплив досліджуваного екстракту на циклооксигеназну систему. З метою встановлення спроможності густого екстракту «Веностен» пригнічувати активність ключових ферментів перетворення арахідонової кислоти на наступному етапі ми використали модель зимозанового набряку, в механізмі розвитку якого лежить утворення ЛТ (на 0,5 годину). Протизапальну активність густого екстракту «Веностен» вивчали в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг та 100 мг/кг.

**Результати та їх обговорення.** Густий екстракт «Веностен» у дозі 100 мг/кг максимально зменшував карагеніновий набряк на 3 години в 1,8 рази (антиексудативна активність складала 42,2 %). Попереднє введення тваринам екстракту «Веностен» у дозі 100 мг/кг достовірно пригнічувало розвиток зимозанового набряку. Так, через 0,5 години після введення тваринам зимозану у щурів, яких лікували екстрактом «Веностен», набряк був достовірно нижчим в 1,5 рази, ніж у групі контрольної патології. Антиексудативна активність становила 32,6 %.

**Висновки.** Екстракт «Веностен» у дозі 100 мг/кг проявив виражену антиексудативну активність та здатність пригнічувати синтез простагландинів і помірно впливати на синтез лейкотрієнів.

**Ключові слова:** протизапальна активність; густий екстракт «Веностен»; карагеніновий набряк; зимозановий набряк

A. Zagayko, O. Kukhtenko, L. Galuzinska, P. Bushin

### Experimental study of anti-inflammatory properties of exposure "Venosten"

**Topicality.** The presence of inflammatory process in diseases of veins caused the study of anti-inflammatory activity of the dense extract "Venosten", which was investigated on models of inflammation with various mechanisms of development: carrageenin and zimosanoviyh edema.

**The aim** of this work was to study the anti-inflammatory properties of the new dense "Venosten" extract in the dose range and establish an effective dose for this type of pharmacological activity.

**Materials and methods.** At the first stage of the study, the study of anti-inflammatory properties on the model of carrageenan edema in rats. It is known that in the pathogenesis of carrageenitis inflammation in 1.5-5.5 hours after the introduction of flogogenic GHG plays a leading role, this allows us to conclude about the effect of the investigated extract on the cyclooxygenase system. In order to establish the ability of the thick extract of "Venosten" to suppress the activity of the key enzymes of the transformation of arachidonic acid in the next stage, we used a model of zimosan edema, whose mechanism of development is the formation of LT (0.5 hours). The anti-inflammatory activity of the thick extract "Venosten" was studied in doses 25 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg.

**Results and discussion.** The essential extract of "Venosten" in a dose of 100 mg/kg reduced the new caraphaea by a new swelling by 3 hours in 1.8 times (anti-eczual activity 42.2 %). Pre-administration of the "Venosten" Extract of 100 mg/kg significantly impairs the development of zimosan edema. Thus, 0.5 hours after the administration of zimosan to animals, in the rat treated with the "Venosten" extract, the edema was significantly lower than 1.5 times in the control group of pathology. The anti-exudative activity was 32.6 %.

**Conclusions.** Extract "Venosten" in a dose of 100 mg/kg showed a pronounced anti-exudative activity and the ability to suppress the synthesis of prostaglandins and moderately affect the synthesis of leukotrienes.

**Key words:** anti-inflammatory activity; "Venosten" thick extract; carrageenan edema; zimosan edema

А. Л. Загайко, А. С. Кухтенко, Л. В. Галузинская, П. И. Бушин

### Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств экстракта «Веностен»

**Актуальность.** Наличие воспалительного процесса при заболеваниях вен обусловила изучение противовоспалительной активности густого экстракта «Веностен», которое проводили на моделях воспаления с разными механизмами развития: карагенинового и зимозанового отеков.

**Целью** данной работы было изучить противовоспалительные свойства нового густого экстракта «Веностен» в диапазоне доз и установить эффективную дозу по данному виду фармакологической активности.

**Матеріали і методи.** На першому етапі досліджень проводили вивчення протизапальних властивостей моделі карагенинового отека у крыс. Відомо, що в патогенезі карагенинового запалення через 1,5-5,5 години після введення флогогена ведучу роль грають ПГ, що дозволяє зробити висновок про вплив досліджуваного екстракту на циклооксигеназну систему. С метою встановлення можливості густого екстракту «Веностен» подавляти активність ключових ферментів перетворення арахідонової кислоти на наступному етапі ми використовували модель зимозанового отека, в механізмі розвитку якого лежить утворення ЛТ (на 0,5 год). Протизапальну активність густого екстракту «Веностен» вивчали в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг та 100 мг/кг.

**Результати і їх обговорення.** Густий екстракт «Веностен» в дозі 100 мг/кг максимально зменшував карагениновий опухання через 3 години в 1,8 рази (антиексудативна активність становила 42,2 %). Передчасне введення тваринам екстракту «Веностен» в дозі 100 мг/кг достовірно подавляло розвиток зимозанового отека. Так, через 0,5 години після введення тваринам зимозану у крыс, яких лічили екстрактом «Веностен» опухання було достовірно нижче в 1,5 рази, ніж в групі контрольної патології. Антиексудативна активність становила 32,6 %.

**Висновки.** Екстракт «Веностен» в дозі 100 мг/кг проявив виражену антиексудативну активність і здатність подавляти синтез простагландинів і помірно впливати на синтез лейкотриєнів.

**Ключові слова:** протизапальна активність; густий екстракт «Веностен»; карагениновий опухання; зимозановий опухання

## ВСТУП

Медикаментозне лікування венозних патологій має бути комплексним та спрямованим на купірування запалення та локального тромбоутворення [1, 2]. Оскільки лікування триває впродовж великого проміжку часу, доцільним є застосування малотоксичних препаратів до яких відносяться рослинні препарати. Особливий інтерес становлять засоби на основі активних речовин плодів софори японської та каштану, трави буркуну лікарського та коренів живокосту лікарського, які призначаються при наявності варикозного симптомокомплексу, виразок гомілки, статичного набряку (під час стояння) та як протизапальні засоби [3-6]. Отже, пошук та створення препаратів на основі даної рослинної сировини є перспективним. Науковцями Національного фармацевтичного університету було розроблено комбінований засіб «Веностен», що включає в себе складний комплекс екстрактів вищенаведеної рослинної сировини.

Наявність запального процесу при захворюваннях вен обумовила вивчення протизапальної активності екстракту «Веностен», яку досліджували на моделях запалення з різними механізмами розвитку: карагенинового і зимозанового набряків.

**Метою** даної роботи було вивчення протизапальних властивостей нового густого екстракту «Веностен» у діапазоні доз та встановлення ефективної дози за даним видом фармакологічної активності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відомо, що в розвитку ексудації провідну роль відіграють біологічно активні похідні арахідонової кислоти. Існує два альтернативних шляхи перетворення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран на біологічно активні сполуки: циклооксигеназний шлях – утворення ПГ за участю ЦОГ та ліпоксигеназний шлях – утворення ЛТ за участю ЛОГ. Активація обох шляхів має велике значення для розвитку запальної реакції, тому ефективність проти-

запальної дії препарату буде залежати від його спроможності інгібувати активність як ЦОГ, так і ЛОГ [4]. Більшість сучасних НПЗП пригнічують активність ЦОГ, що веде до зниження продукції ПГ. Препарати, які мають у своєму складі фенольні сполуки, інгібують ЛОГ [7, 8].

На першому етапі досліджень проводили вивчення протизапальних властивостей на моделі карагенинового набряку у щурів. Відомо, що в патогенезі карагенинового запалення через 1,5-5,5 години після введення флогогену провідну роль відіграють ПГ, що дозволяє зробити висновок про вплив досліджуваного екстракту на циклооксигеназну систему [7].

З метою встановлення спроможності густого екстракту «Веностен» пригнічувати активність ключових ферментів перетворення арахідонової кислоти на наступному етапі ми використали модель зимозанового набряку, в механізмі розвитку якого лежить утворення ЛТ (на 0,5 години) [8].

Протизапальну активність густого екстракту «Веностен» вивчали в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг та 100 мг/кг.

З метою покращення умов застосування досліджуваної речовини на запропонованих моделях густий екстракт був змішаний з лактозою у співвідношенні 1 : 1, висушений до остаточної вологості не більше 5 % і подрібнений до мілкодисперсної суміші, що володіє доброю розчинністю [ДФУ] у водних розчинах.

В якості препарату порівняння використовували Детралекс виробництва Лабораторії Серв'є Індустрі/Les Laboratoires Servier Industrie в дозі 60 мг/кг. Експериментальним тваринам вводили 0,1 мл 1 % розчину карагенину або 0,1 мл 2 % суспензії зимозану субплантарно [8]. За 1 годину до введення флогогену щурам внутрішньощунково вводили густий екстракт «Веностен» у дозах 25, 50 та 100 мг/кг і препарат порівняння. Тваринам контрольної групи вводили дистильовану воду. Розмір набряку вимірювали через 3 години (карагениновий набряк) та 0,5 години (зимозановий набряк) за допомогою онкометра.

Таблиця 1

**ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ «ВЕНОСТЕН» НА РОЗВИТОК ЗАПАЛЕННЯ В ПОРІВНЯННІ  
З ДЕТРАЛЕКСОМ НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ ЗАДНЬОЇ КІНЦІВКИ У ЩУРІВ  
( $\Delta V$  ум. од,  $M \pm m$ ,  $n = 7$ )**

Група тварин	Доза мг/кг	Різниця між набряклою лапою та її вихідним розміром, ум. од.	Антиексудативна активність, %
Контрольна патологія		50,00 $\pm$ 2,67	
Екстракт «Веностен»	25 мг/кг	41,52 $\pm$ 2,55*	17,0
Екстракт «Веностен»	50 мг/кг	33,57 $\pm$ 1,33*	33,0
Екстракт «Веностен»	100 мг/кг	28,86 $\pm$ 1,12**/**	42,2
Детралекс	60 мг/кг	37,12 $\pm$ 1,77*	25,8

Примітки: \* – відмінність достовірна по відношенню до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – відмінність достовірна по відношенню до Детралексу ( $p \leq 0,05$ );  $\Delta V$  – різниця між набряклою лапою та її вихідним розміром, ум. од.

Таблиця 2

**ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ «ВЕНОСТЕН» НА РОЗВИТОК ЗАПАЛЕННЯ В ПОРІВНЯННІ  
З ДЕТРАЛЕКСОМ НА МОДЕЛІ ЗИМОЗАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ ЗАДНЬОЇ КІНЦІВКИ У ЩУРІВ  
( $\Delta V$  ум. од,  $M \pm m$ ,  $n = 7$ )**

Група тварин	Доза мг/кг	Різниця між набряклою лапою та її вихідним розміром, ум. од.	Антиексудативна активність, %
Контрольна патологія		30,71 $\pm$ 1,27	
Екстракт «Веностен»	25 мг/кг	28,00 $\pm$ 1,05	8,9
Екстракт «Веностен»	50 мг/кг	26,43 $\pm$ 1,36	14,0
Екстракт «Веностен»	100 мг/кг	20,71 $\pm$ 1,44*	32,6
Детралекс	60 мг/кг	17,43 $\pm$ 0,65*	43,2

Примітки: \* – відмінність достовірна по відношенню до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );  $\Delta V$  – різниця між набряклою лапою та її вихідним розміром, ум. од.

Антиексудативну активність розраховували за формулою:

$$A = 100 \% - [(P_{\text{досл}}/P_{\text{контр}}) \cdot 100],$$

де: A – антиексудативна активність, %;  $P_{\text{контр}}$  – середня різниця в об'ємі набряклої та здорової лапи в контрольній патології;  $P_{\text{досл}}$  – середня різниця в об'ємі набряклої та здорової лапи в дослідній групі.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження, наведені в табл. 1, показали, що в групі щурів контрольної патології простежується збільшення запалення до 3 години (простагландинова фаза).

Вплив густого екстракту «Веностен» на розвиток карагенінового запалення залежав від дози, яку вводили тваринам.

Густий екстракт «Веностен» у дозі 25 мг/кг достовірно зменшував розмір набряку, але його активність була незначною.

Під дією екстракту, який вводили в дозі 50 мг/кг, набряк зменшувався на 3 годину в 1,5 рази порівняно з контрольною патологією. Протизапальна активність екстракту «Веностен» склала 33 %, що свідчить про помірний вплив на пригнічення синтезу ПГ.

Густий екстракт «Веностен» у дозі 100 мг/кг максимально зменшував набряк на 3 години в 1,8 рази (антиексудативна активність складала 42,2 %). Наведені дані вказують на здатність досліджуваного екстракту помірно впливати на циклооксигеназну систему. Препарат порівняння Детралекс значно поступався досліджуваному екстракту «Веностен» у дозі 100 мг/кг за фармакологічним ефектом.

Введення зимозану приводило до розвитку набряку у контрольній групі тварин через 0,5 години (табл. 2). Різке збільшення його через 0,5 години, очевидно, пов'язане з інтенсивним утворенням ЛТ у місці запалення.

Екстракт «Веностен» у дозах 25 мг/кг та 50 мг/кг достовірно не зменшував розмір набряку, отже не проявив вираженої антиексудативної дії.

Попереднє введення тваринам екстракту «Веностен» у дозі 100 мг/кг достовірно пригнічувало розвиток зимозанового набряку (табл. 2). Так, через 0,5 години після введення тваринам зимозану у щурів, яких лікували екстрактом «Веностен», набряк був достовірно нижчим в 1,5 рази, ніж у групі контрольної патології. Антиексудативна активність становила 32,6 %. Препарат порівняння поліфенольної природи проявив виражену антиексудативну активність, яка обумовлена його хімічним складом.

**ВИСНОВКИ**

1. Екстракт «Веностен» у дозі 100 мг/кг проявив виражену антиексудативну активність та здатність пригнічувати синтез простагландинів і помірно впливати на синтез лейкотриєнів.

2. Отже, екстракт «Веностен» у дозі 100 мг/кг є перспективним для подальших поглиблених досліджень з метою створення на його основі препарату з протизапальною та венотонічною дією.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Мишалов, В. Г. Тромбоз вен нижних конечностей: лечение и профилактика / В. Г. Мишалов, А. И. Осадий, В. М. Селюк // Хірургія України. - 2002. - № 2. - С. 92-94.
2. Харкевич, Д. А. Венотропные (флеботропные) средства / Д. А. Харкевич // Эксперимент и клин. фармакол. - 2004. - Т. 67, № 1. - С. 69-77.
3. Немченко, А. С. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів для лікування варикозного розширення вен та запальних захворювань суглобів / А. С. Немченко, О. С. Кухтенко, Є. В. Гладух / Соціальна фармація в охороні здоров'я. - 2017. - Т. 3, № 3. - С. 66 - 73. doi: 10.24959/sphhcj.17.87
4. Кухтенко, О. С. Розробка препарату венотонізуючої дії на гелевій основі зі складним густим екстрактом / О. С. Кухтенко, Є. В. Гладух // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VI наук.-практ. конф. за міжнар. участю (10-11 листоп. 2016 р.). - Тернопіль : ТДМУ, 2016. - С. 129-130.
5. Кухтенко, А. С. Определение параметров экстракции сложной венотонизирующей настойки / А. С. Кухтенко, Е. В. Гладух // Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации : материалы республиканской науч.-практ. конф. с межд. участием. - Ташкент, 2015. - С. 109-110.
6. Камінська, О. Л. Актуальність фітотерапії при хронічній венозній недостатності / О. Л. Камінська, О. С. Кухтенко // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнарод. наук.-практ. інтернет-конф. (Харків, 7-8 листопада 2014 р.). - Х., 2014. - 83 с.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. - К. : Авіценна, 2001. - 528 с.
8. Gado, K. Zymozaninflammation. A new methodsuitablefor : evaluatingnew anti-inflammatorydrugs / K. Gado, G. Gigler // Agentsand Actions. - 1991. - Vol. 32, Issue 1-2. - P. 119-121.

**REFERENCES**

1. Mishalov, V. G., Osadii, A. I., Seliuk, V. M. (2002). *Hirurhiia Ukrainy*, 2, 92-94.
2. Kharkevich, D. A. (2004). *Eksperimentalnaia i klinicheskaia farmakologiya*, 1, 69-77.
3. Nemchenko, A. S., Kukhtenko, O. S., Gladukh, I. V. (2017). Marketing research of the pharmaceutical market of drugs for treating varicose veins and inflammatory diseases of joints. *Social'na Farmaciâ v Ohoronî Zdorov'â*, 3 (3), 66-73. doi: 10.24959/sphhcj.17.87
4. Kukhtenko, O. S., Hladukh, E. V. (2016). *Naukovo-tekhnichnyi prohres i optymizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ*. Ternopil: TDMU, 129-130.
5. Kukhtenko, A. S., Gladukh, E. V. (2015). *Aktualnye voprosy obrazovaniia, nauki i proizvodstva v farmatsii*. Toshkent, 109-110.
6. Kaminska, O. L., Kuhtenko, O. S. (2014). *Tekhnolohichni ta biofarmatsevtichni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlennosti dii*. Kharkiv, 83.
7. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.
8. Gado, K., Gigler, G. (1991). Zymozaninflammation. A new methodsuitablefor : evaluatingnew anti-inflammatorydrugs. *AgentsandActions*, 32 (1-2), 119 - 121.

**Відомості про авторів:**

Загайко А. Л., д-р біол. наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Кухтенко О. С., канд. фарм. наук, доцент, проректор з науково-педагогічної (виховної) роботи, Національний фармацевтичний університет. E-mail: [kukhtenk@gmail.com](mailto:kukhtenk@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>

Галузінська Л. В., канд. фарм. наук, доцент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: [ljubvgaluzinskaja@ukr.net](mailto:ljubvgaluzinskaja@ukr.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1512-7552>

Бушин П. І., студент 2 курсу 4 групи спеціальності «Фармація», Національний фармацевтичний університет

**Information about authors:**

Zagayko A., d. biol. s., professor, Vice-Rector for scientific and pedagogical work, National University of Pharmacy.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Kukhtenko O., Candidate (PhD) of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Vice-Rector for scientific and pedagogical (educative) work, National University of Pharmacy. E-mail: [kukhtenk@gmail.com](mailto:kukhtenk@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>

Galuzinska L., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of Department of the biological chemistry department,

National University of Pharmacy. E-mail: [ljubvgaluzinskaja@ukr.net](mailto:ljubvgaluzinskaja@ukr.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1512-7552>

Bushyn P., 2-nd year student of the 4-th group of the specialty "Pharmacy", National University of Pharmacy

**Сведения об авторах:**

Загайко А. Л., д-р биол. наук, профессор, проректор по научно-педагогической работе, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Кухтенко А. С., канд. фарм. наук, доцент, проректор по научно-педагогической (воспитательной) работе,

Национальный фармацевтический университет. E-mail: [kukhtenk@gmail.com](mailto:kukhtenk@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>

Галузінська Л. В., канд. фарм. наук, доцент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: [ljubvgaluzinskaja@ukr.net](mailto:ljubvgaluzinskaja@ukr.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1512-7552>

Бушин П. И., студент 2 курса 4 группы специальности «Фармация», Национальный фармацевтический университет

Рекомендована д. біол. н., професором Л. М. Малоштан

Надійшла до редакції 20.03.2018 р.