

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ “КВЕРТИН” НА АЛЬТЕРАТИВНЕ ТА ПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*В.Ф.Усенко*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: квертин; кверцетин; альтеративне запалення; проліферативне запалення*

*Вивчено антиальтеративну та антипроліферативну дію таблеток для розжовування “Квертин” у порівнянні з кверцетином та диклофенаком натрію. Встановлено, що на моделі стандартних скарифікованих ран у щурів досліджувані таблетки проявляють значно більшу репаративну активність у порівнянні з референс-препаратами. Показана більш висока антипроліферативна активність квертину в порівняльному аспекті з активністю власне субстанції кверцетину. Так, антипроліферативна активність квертину на даній моделі склала 14,96%, що майже в 1,7 рази перевищила активність власне субстанції кверцетину (8,99%). Відмічені фармакологічні переваги таблеток для розжовування “Квертин” на моделях альтеративного та проліферативного запалення створюють передумови для їх подальшого використання у якості фармакологічного коректора альтеративного та проліферативного запалення. Подальші дослідження будуть направлені на поглиблене вивчення особливостей фармакодинаміки досліджуваних таблеток та можливості їх застосування при різних варіантах перебігу запально-деструктивних захворювань суглобів.*

Лікування пацієнтів з патологією опорно-рухового апарату потребує пошуку та розробки нових лікарських препаратів, які б цілком задовольняли критеріям ефективності та безпеки терапії даної категорії пацієнтів і водночас були б доступними для них [2, 4, 11].

З урахуванням всіх цих вимог значний науковий та практичний інтерес представляють біофлавоноїди, зокрема, кверцетин, який володіє вагомою фармакологічною політропністю і виявляє протизапальну, антиоксидантний, кардіо-, нефро-, гастро-, хондропротекторний та інші ефекти. Механізм протизапальної дії кверцетину відмінний від “класичних” НПЗП і пов'язаний з вираженою активністю щодо інгібування 5-ліпооксигенази — ключового ферменту біотрансформації арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом метаболізму [3, 6-10].

Володіючи недостатньою розчинністю, кверцетин вимагає вве-

дення до складу лікарського засобу модифікаторів розчинності з метою підвищення рівня його біодоступності та покращення вивільнення з лікарських форм. Так, технологіями ЗАТ НВЦ “Борщівський ХФЗ” було створено нову лікарську форму кверцетину “Квертин”, таблетки для розжовування по 40 мг.

Мета дослідження — вивчення впливу таблеток для розжовування “Квертин” на перебіг альтеративного та проліферативного запалення.

### Матеріали та методи

У якості об'єктів досліджень були обрані таблетки для розжовування “Квертин”, об'єктів порівняння — кверцетин та диклофенак натрію. Досліджувані об'єкти вводили у наступних середньо-ефективних дозах, встановлених у попередніх дослідженнях: ED<sub>50</sub> квертину — 10,00 мг/кг; ED<sub>50</sub> кверцетину — 12,80 мг/кг, ED<sub>50</sub> диклофенаку натрію — 8,00 мг/кг.

Для роботи використовувалися дослідна партія таблеток “Квертин” та субстанція кверцетину, надані ЗАТ НВЦ “Борщівський ХФЗ” та субстанція диклофенаку натрію виробництва фірми “Vaishali Pharmaceuticals” (Індія).

Вивчення репаративної активності проводили на моделі стандартних скарифікованих ран у 40 щурів вагою 180-230 г [1]. Під барбаміловим наркозом (1% розчин 0,7 мл/100 г маси тіла тварини) на попередньо депільовану поверхню наносили стандартного розміру та глибини рани шляхом обертання до щільно притиснутої шкіри скарифікованого пристрою діаметром 9 мм, глибиною 5 мм. Тварини були розділені на чотири групи: контрольна (нелікована) група та 3 експериментальні групи, що одержували досліджувані об'єкти у вищезазначених дозах. Препарати вводили щоденно до моменту повного загоєння ранового дефекту, починаючи з першого дня моделювання патології. Ефективність препаратів оцінювали за показниками швидкості загоєння та інтенсивності зменшення площі ран (площі ран вимірювали планіметрично) при на-

**В.Ф.Усенко** — здобувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків), начальник відділу фармнагляду та клінічного забезпечення ЗАТ “НВЦ “Борщівський хіміко-фармацевтичний завод” (м. Київ)

Таблиця 1

**Антиальтеративна активність таблеток для розжовування “Квертин” у порівнянні з кверцетином та диклофенаком натрію (n = 40)**

Умови дослідю	Доза, мг/кг	Площа ран, мм <sup>2</sup> (M±m)									
		5 доба	активність, %	10 доба	активність, %	14 доба	активність, %	16 доба	активність, %	18 доба	активність, %
Контрольна патологія	—	45,45±1,47	—	23,39±1,12	—	13,89±0,84	—	9,73±0,34	—	7,38±0,66	—
“Квертин”	10,00	41,59±0,68**	8,49	17,49±0,67**	25,22	8,30±0,63*/**	40,24	3,85±0,33*/**	60,53	0,00	100,00
Кверцетин	12,00	42,19±0,85	7,17	18,90±0,59	19,20	10,00±0,34	28,01	4,94±0,21	49,23	1,55±0,13	79,00
Диклофенак натрію	8,0	44,42±0,55	2,27	22,81±0,83	2,48	12,37±0,44	10,94	8,23±0,32	15,52	5,64±0,27	23,58

Примітки:

- 1) \* — p<0,05 відносно тварин, які отримували кверцетин;  
2) \*\* — p<0,05 відносно тварин, які отримували диклофенак натрію.

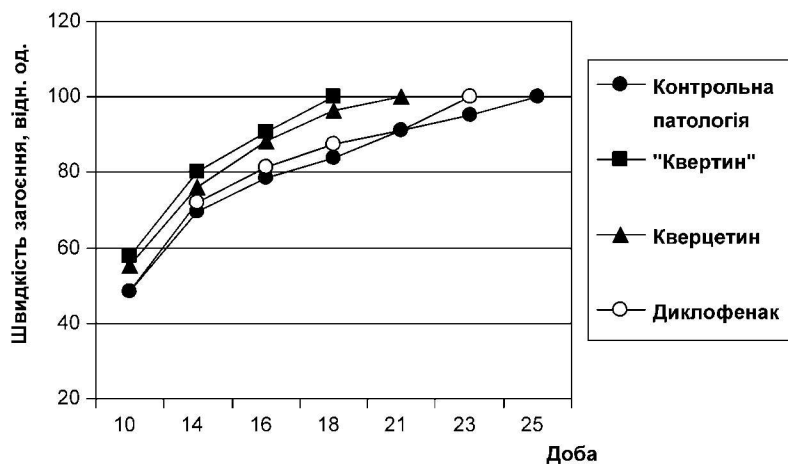


Рис. Вплив квертину і референс-об'єктів на процеси репарації у щурів

несенні досліджуваних препаратів, порівнюючи з контролем. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою:

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

де:  $S_0$  — початкова площа рани, мм<sup>2</sup>;

$S_t$  — площа рани в день вимірювання, мм<sup>2</sup>.

Антипроліферативну активність вивчали на моделі “ватної” гранульоми [1]. 40 щурів вагою 160-180 г, що знаходилися під легким ефірним наркозом, на спині депілювали ділянку шкіри та в асептичних умовах робили поздовжній розріз шкіри і підшкірної клітковини довжиною 1,5 см, куди поміщали стерильну ватну кульку вагою 20 мг. Досліджувані об'єкти протягом 7 днів вводили в тих же дозах, що і в досліді зі стандартними скарифікованими ранами. Потім тварин виводили з експерименту, виділяли гранульому,

що утворилася, висушували до постійної ваги при температурі 60°C. Масу грануляційно-фіброзної тканини, що утворилася, визначали за різницею між масою висушеної гранульоми та імплантованої ватної кульки. Результати виражали в мг і % пригнічення утворення сполучної тканини в порівнянні з контролем.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [5].

### Результати та їх обговорення

Порівняльне вивчення досліджуваних об'єктів на перебіг альтеративного запалення показало, що квертин проявляє значно вищі показники активності порівняно з референс-об'єктами — кверцетином та диклофенаком натрію. Дану закономірність ілюструють розраховані площі ран, швидкість

загоєння та показники активності, які оцінювали в динаміці лікування на 5, 10, 14, 16, 18, 21, 23 та 25 добу (табл. 1).

Протягом перших днів після моделювання ранової патології не зафіксовано суттєвих відмінностей в показниках загоєння ран у щурів контрольної та дослідних груп. Найбільш суттєве зменшення площі ран у тварин, що одержували досліджувані таблетки “Квертин” в порівнянні з іншими дослідними групами, спостерігалося вже на 10 добу лікування та було більш значуще на 14 добу. За даним показником таблетки “Квертин” перевершували показник тварин із групи контрольної патології в 1,7 рази, кверцетин — в 1,2 рази, диклофенак натрію — в 1,5 рази. Слід зазначити, що відмінності мали вірогідний характер на даний період спостереження.

За показником активності досліджувані таблетки перевершували об'єкти порівняння. Так, на 14 добу дослідю активність квертину перевищувала показники активності кверцетину в 1,44 рази, диклофенак натрію — в 3,68 рази.

Швидкість загоєння ран у динаміці лікування представлена на рисунку.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення впливу таблеток “Квертин” на перебіг проліферативного запалення.

Проліферація є однією з ланок запального процесу, що характеризується розвитком грануляційної тканини в осередку пошкодження. Дані досліджень антипро-

**Антипроліферативна активність таблеток  
“Квертин” у порівнянні з кверцетином  
та диклофенаком натрію (n = 40)**

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість грануляційної тканини, мг	Активність, %
Контрольна патологія	—	49,48±2,04	—
Квертин	10,00	42,08±1,00*	14,96
Кверцетин	12,00	45,03±0,81	8,99
Диклофенак натрію	8,00	41,65±0,81	15,82

Примітка: \* —  $p < 0,001$  відносно тварин, які отримували кверцетин.

ліферативної активності на моделі “ватної” гранульоми (табл. 2) показали, що досліджувані об’єкти квертин та диклофенак натрію достовірно пригнічують утворення проліферативної тканини в осередку запалення у порівнянні з контрольною патологією. Антипроліферативна активність квер-

тину на даній моделі склала 14,96%, що майже в 1,7 рази перевищує активність власне субстанції кверцетину (8,99%).

Більш високі показники антиальтеративної та антипроліферативної активності таблеток “Квертин” у порівнянні з субстанцією кверцетину дозволяють конста-

Таблиця 2

тувати їх фармакологічні переваги, обумовлені технологічними аспектами, а саме, введенням модифікаторів розчинності до складу даної лікарської форми.

#### ВИСНОВКИ

1. Експериментально доведено більш високу антиальтеративну та антипроліферативну дію таблеток “Квертин” у порівнянні з субстанцією кверцетину.

2. Одержані результати фармакологічної переваги таблеток перед власне субстанцією кверцетину на моделі альтеративного та проліферативного запалення у щурів узгоджуються з аналогічними при ексудативному запаленні.

3. Результати досліджень дозволяють рекомендувати досліджуваний об’єкт у якості фармакологічного коректора альтеративного та проліферативного запалення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. — К.: Авиценна, 2002. — 528 с.
2. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практична настанова. — 3-тє вид., доп., зі змінами. — К.: МОРІОН, 2010. — 608 с.
3. Максютин Н.П. // Фармац. журн. — 1993. — №4. — С. 80-83.
4. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — 3-е изд. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
6. Anjaneyulu M., Chopra K. // *Clinical and Experimental Pharmacol. and Physiol.* — 2004. — №31. — P. 244-248.
7. Chi-Yu Y., Su-Lan H., Kuo-Ching W. et al. // *J. of Food and Drug Analysis.* — 2005. — Vol. 13. — P. 244-250.
8. De Boer V.C.J., Dihal A.A., Van der Woude H. et al. // *J. of Nutrition.* — 2005. — Vol. 135. — P. 1718-1725.
9. Graf B.A., Ameho C., Dolnikowski G.G. // *J. of Nutrition.* — 2006. — Vol. 136. — P. 39-44.
10. Xiao Chen, Yin Ophelia Q.P., Zuo Zhong et al. // *Pharmac. Res.* — 2005. — Vol. 22, №6. — P. 892-901.
11. Yelin E. *The economics of osteoarthritis.* In: *Osteoarthritis* / Ed. K.D.Brandt, M.Doherty, L.S.Lohmander. — Oxford, 1998. — P. 23-30.

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27. Тел. (57) 706-30-72. Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 25.06.2011 р.