

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.322:615.454.16.014.24:582.635.38:581.45

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТІВ З ЛИСТЯ ТА ШИШОК ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО

В.А.Уланова, О.М.Гладченко, С.І.Берестова, Е.А.Єфременко

Національний фармацевтичний університет

Встановлено, що екстракти хмелю проявили виражену ексудативну активність на моделях карагенінового та зимозанового набряків, а також помірний антипроліферативний ефект на моделі ватної гранульоми в порівнянні з препаратом “Альтан”. Екстракти хмелю активно впливають на різні механізми запального генезу у дозі 5 мг/кг. Механізм протизапальної дії екстрактів реалізується завдяки інгібуючому впливу на каскад арахідонової кислоти переважно по ліпооксигеназному шляху. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого вивчення екстрактів хмелю як перспективних протизапальних засобів рослинного походження.

Запалення — типовий патологічний процес, для фармакологічної корекції якого традиційно застосовуються стероїдні та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Усім НПЗЗ поряд із лікувальними властивостями притаманні і побічні ефекти, найбільш характерними з яких є ульцерогенна, гепато-, нефро-, кардіотоксична дія та алергійні реакції [9]. Незважаючи на те, що запалення в організмі людини виконує захисно-приспосувальну роль, виражена активність цього процесу, у свою чергу, виявляє ушкоджуючу дію на макроорганізм [2, 7].

Виходячи з вищевикладеного зберігається підвищений інтерес до пошуку нових НПЗЗ рослинного походження завдяки їхній низькій токсичності та комплексній дії.

Матеріали та методи

Об'єктом нашого дослідження були водні екстракти з листя та шишок хмелю звичайного. Основними біологічно активними речовинами, що обумовлюють фармакологічні ефекти хмелю, є поліфенольні сполуки, ефірна олія, основними складовими якої є мірцен, гумулен, хлорогенова, неохлорогенова, валеріанова кислоти, флавонові глікозиди, кумарини, вітаміни (рутин, вітаміни В₁, В₃, В₆, РР) [6, 8, 10].

Вивчення впливу водних екстрактів хмелю звичайного на ексудативну та проліферативну стадії запалення і стало метою дійсного дослідження.

Вивчення протизапальної активності екстрактів проводили в умовах *in vivo* на безпородних

щурах масою 180-200 г. Набряк викликали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну в задню лапу щурів у кількості 0,1 мл через годину після перорального введення досліджуваних екстрактів у дозах 5, 10, 20 мг/кг [5]. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму лапи, який вимірювали у динаміці через 1, 2, 3, 24 години за допомогою механічного онкометра А.С.Захаревського. Антиексудативну активність речовин виражали в % і визначали за здатністю зменшувати набряки в піддослідних тварин у порівнянні з контрольними. Розрахунок проводили за формулою:

$$ПА = (\Delta V_d - \Delta V_k / \Delta V_k) \cdot 100\%,$$

де: ПА — протизапальна активність у відсотках; ΔV_d і ΔV_k — різниця між набряклою і здоровою лапою в досліді та у контролі.

Для уточнення впливу екстрактів на ексудативну фазу запалення використовували 2% суспензію зимозану з розрахунку 0,1 мл на тварину. Об'єм лапи вимірювали до введення флогогену та через 0,5, 1, 2, 3 години після введення зимозану [3].

Антипроліферативну активність (здатність речовин зменшувати утворення фіброзно-грануляційної тканини) досліджуваних об'єктів вивчали на моделі ватної гранульоми у щурів вагою 180-200 г. Стерильну ватну кульку масою 15 мг в асептичних умовах підшивали під шкіру спини наркотизованим барбамілом щурам (0,8 мл 1% водного розчину барбамілу на 100 г маси тварини). Досліджувані агенти вводили протягом 7 днів перорально в дозах 5 мг/кг та 10 мг/кг. На 8-ий день експерименту ватну кульку та утворену гранульому видаляли, зважували, поміщали в сушильну шафу, де висушували при $t = 55^\circ\text{C}$ до постійної ваги. Як інтегральний показник використовували масу грануляційної тканини. Антипроліферативну активність виражали у відсотках і визначали за здатністю знижувати масу фіброзно-грануляційної тканини в дослідних групах тварин у порівнянні з контрольними [4].

В якості референтного препарату для всіх експериментальних моделей використовували широко відомий рослинний препаратит “Альтан” з

Таблиця 1

Протизапальна активність екстрактів хмелю на моделі карагенінового набряку у щурів (n=6)

Умови досліджу		Розвиток запалення, год			
		1 год	2 год	3 год	24 год
Контрольна патологія	ΔV , ум.од.	14,61±0,49	20,80±0,47	26,00±0,57	32,00±0,93
Екстракт шишок хмелю 5 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,82±0,39*	9,46±0,22*	10,42±0,68*	14,40±0,44*
	Активність, %	40	55	60	55
Екстракт шишок хмелю 10 мг/кг	ΔV , ум.од.	9,00±0,27*	11,00±0,41*	11,80±0,51*	15,22±0,65*
	Активність, %	38	47	55	53
Екстракт шишок хмелю 20 мг/кг	ΔV , ум.од.	9,42±0,27*	11,21±0,62*	12,90±0,53*	16,81±0,60*
	Активність, %	36	46	50	48
Екстракт листя хмелю 5 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,00±0,57*	9,43±1,15*	10,42±0,68*	13,60±0,91*
	Активність, %	45	55	60	58
Екстракт листя хмелю 10 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,83±1,04*	10,52±0,50*	11,84±0,60*	16,00±0,85*
	Активність, %	40	50	55	50
Екстракт листя хмелю 20 мг/кг	ΔV , ум.од.	9,43±1,17*	11,44±0,93*	12,80±0,68*	16,80±0,60*
	Активність, %	36	45	51	48
Альтан 1 мг/кг	ΔV , ум.од.	9,81±0,47*	13,42±0,27*	15,60±0,73*	16,00±0,89*
	Активність, %	33	36	40	50

Примітка:

1. ΔV — величина набряку.
2. * — достовірно у відношенні контролю $p \leq 0,05$

яскраво вираженими протизапальними властивостями, який вводили внутрішньошлунково у дозі 1 мг/кг.

Результати та їх обговорення

Модель карагенінового набряку характеризує ексудативну фазу запалення, у патогенезі якого провідна роль належить біогенним амінам, простагландинам та калікреїн-кініновій системі, які пригнічують розвиток запальної реакції за рахунок блокади циклооксигенази (ЦОГ) та / або ліпооксигенази (ЛОГ) — ключових ферментів метаболізму арахідонової кислоти [1].

Результати вивчення антиексудативної активності екстрактів з листя та шишок хмелю на моделі карагенінового набряку представлені у табл. 1. та рис. 1. Аналіз отриманих даних вказує на те, що водний екстракт з шишок хмелю затри-

мує появу запальної реакції на протязі всього експерименту. Так, у дозі 5 мг/кг протизапальна активність екстрактів з шишок хмелю на 1, 2 та 3 години експерименту у 1,5 рази перевершила за активністю референс-препарат, що підтверджує їх інгібуючий вплив на такі медіатори запалення, як гістамін та серотонін. Екстракти з листя хмелю на моделі карагенінового набряку також характеризуються дозозалежним антиексудативним ефектом. У всіх вивчаємих дозах екстракти хмелю проявили значний протизапальний ефект. Найбільша антиексудативна активність екстракту листя у дозі 5 мг/кг спостерігалась на 3 годину досліджу та становила 60%, у той час як максимальний протизапальний ефект референс-препарату становив 50%. Таким чином, антиексудативну дію екстрактів з листя та шишок хмелю на моделі

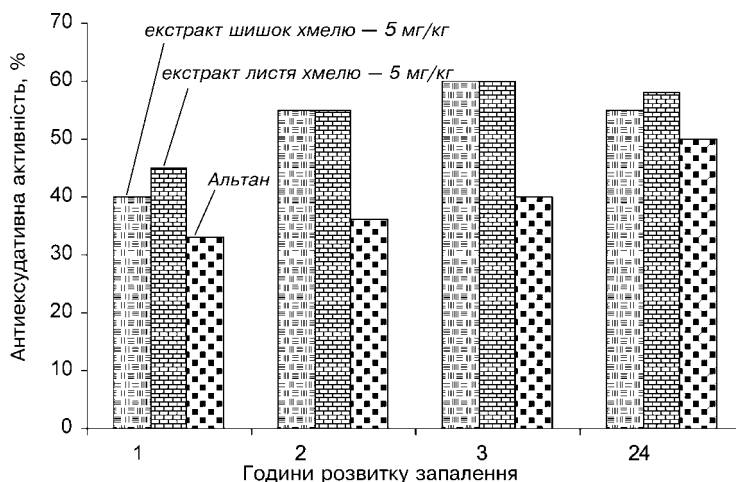


Рис. 1. Протизапальна активність екстрактів з листя та шишок хмелю на моделі карагенінового набряку у щурів.

Таблиця 2

Протизапальна активність екстрактів хмелю на моделі зимозанового набряку у щурів (n=6)

Умови досліджу		Розвиток запалення, год			
		0,5 год	1 год	2 год	3 год
Контрольна патологія	ΔV , ум.од.	18,21±0,54	22,00±0,51	29,00±0,93	32,23±0,91
Екстракт шишок хмелю 5 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,00±0,36*	8,93±0,33*	10,21±0,74*	12,63±0,49*
	Активність, %	56	59	65	61
Екстракт шишок хмелю 10 мг/кг	ΔV , ум.од.	10,23±0,30*	10,62±0,42*	13,00±0,73*	15,00±0,57*
	Активність, %	44	52	55	53
Екстракт шишок хмелю 20 мг/кг	ΔV , ум.од.	12,32±0,42	13,24±0,60*	14,00±1,14*	13,80±0,60*
	Активність, %	32	40	52	57
Екстракт листя хмелю 5 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,42±0,68*	9,00±0,27*	10,62±0,67*	9,83±0,37*
	Активність, %	54	59	63	70
Екстракт листя хмелю 10 мг/кг	ΔV , ум.од.	10,00±0,55*	11,00±0,41*	13,00±0,73*	14,23±1,56*
	Активність, %	45	50	55	60
Екстракт листя хмелю 20 мг/кг	ΔV , ум.од.	12,64±0,98*	13,25±0,60*	14,22±0,66*	14,80±0,54*
	Активність, %	31	40	51	54
Альтан 1 мг/кг	ΔV , ум.од.	12,23±0,79*	13,00±0,73*	15,83±0,54*	16,00±0,51*
	Активність, %	33	41	46	50

Примітка:

1. ΔV — величина набряку.
2. * — достовірно у відношенні контролю $p \leq 0,05$

карагенінового запалення можна співставити з протизапальною активністю препарату порівняння. Доведено, що дослідні екстракти чинять інгібуючий вплив на вивільнення медіаторів запалення на ранній стадії запалення (гістаміну та серотоніну) та на протязі 3-х годин досліджу (брадикініну, простагландинів та лейкотрієнів). Найбільш виражений ефект проявили водні екстракти з листя та шишок хмелю у дозі 5 мг/кг.

У зв'язку з тим, що однією з причин запалення є лейкотрієни, доцільним було проведення дослідження антиексудативної активності на моделі зимозанового набряку лад у щурів [1, 3]. Результати експерименту представлені у табл. 2 та на рис. 2. Антиексудативна активність екстрактів листя та шишок хмелю у дозах 5 мг/кг та 10 мг/кг перевершують активність препарату порівняння

“Альтан”, а у дозі 20 мг/кг активність екстрактів відповідає активності референс-препарату. Найбільш виражені протизапальні властивості проявили екстракти з листя та шишок хмелю у дозі 5 мг/кг, максимальна активність становила 65% на 2-у годину спостереження (екстракт шишок) та 70% на 3-ю годину спостереження (екстракт листя), у той час як максимальна протизапальна активність референс-препарату становила 50% на 3-ю годину спостереження. Слід зазначити, що у зв'язку з встановленням впливом досліджуваних екстрактів на лейкотрієнову систему запалення екстракти з листя та шишок хмелю у дозі 5 мг/кг є найбільш перспективними для подальшого вивчення.

При вивченні екстрактів стосовно проліферативної фази запалення було встановлено (табл. 3), що екстракти з листя та шишок хмелю у всіх

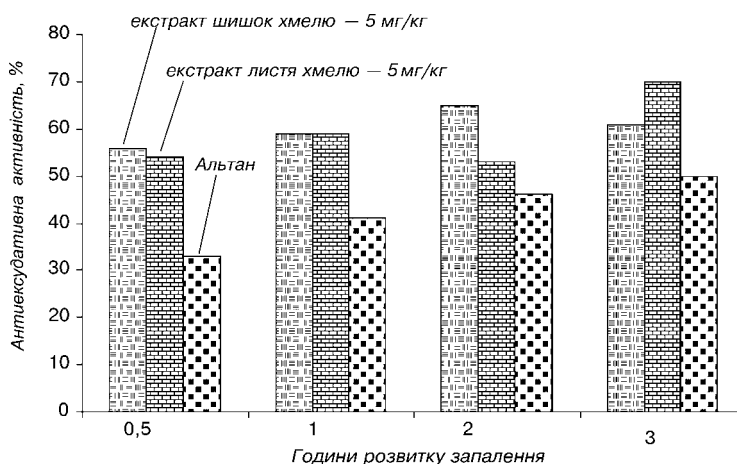


Рис. 2. Протизапальна активність екстрактів з листя та шишок хмелю на моделі зимозанового набряку у щурів.

Таблиця 3

Антипроліферативна дія екстрактів хмелю на моделі ватної гранульоми у щурів (n=5)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість грануляційної тканини, мг	Активність по відношенню до контролю, %
Контроль		65,82±3,72	
Екстракт шишок хмелю	5,0	52,84±1,24*	20
Екстракт шишок хмелю	10,0	50,23±1,65*	24
Екстракт листя хмелю	5,0	51,43±1,20*	22
Екстракт листя хмелю	10,0	48,80±0,86*	26
Альтан	1,0	41,82±1,53*	36

Примітка: * — достовірно у відношенні контролю $p \leq 0,05$

вивчаємих дозах проявили помірний антипроліферативний ефект. Екстракт з листя хмелю у дозі 10 мг/кг сприяв зниженню рівня утворення фіброзно-грануляційної тканини на 26% у порівнянні з референс-препаратом “Альтан”, антипроліферативна активність якого становила 36%. Екстракт шишок у дозі 10 мг/кг проявив антипроліферативну активність на 24%. Активність екстрактів листя та шишок у дозі 5 мг/кг становила 22% та 20% відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Проведеним дослідженням встановлено, що екстракти листя та шишок хмелю на моделі гострого карагенінового набряку проявляють проти-

запальну дію, яка перевершує антиексудативу активність препарату порівняння.

2. На моделі зимозанового набряку екстракти листя та шишок хмелю активно попереджують вивільнення лейкотрієнів та знижують гостру запальну реакцію на ранніх стадіях ураження.

3. Екстракти з листя та шишок хмелю проявляють помірний антипроліферативний ефект, зменшуючи утворення фіброзно-грануляційної тканини на рівні альтану.

4. Досліджувані екстракти пригнічують продукти ліпооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти, що сприяє зменшенню можливих побічних ефектів досліджуваних сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Воспаление: Руковод. для врачей / Под ред. В.В.Серова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.*
2. *Дзик В.Г., Вікторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. — К.: Морион, 1999. — 112 с.*
3. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.*
4. *Дрогозов С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекоменд.) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.*
5. *Branchi A., Legouge R., Lefevre J.C., Askienazy-Elbhar M. // Pathol. Biol. Paris. — 1966. — May, Vol. 44, №5. — P. 347-50.*
6. *Bunnell R.H. The vitamins. — 2-nd. ed. — New York, 1967. — 200 p.*
7. *Di Rosa M., Giround J.P., Williughby D.A. // J. Pathol. — 1971. — Vol. 104, №15. — P. 29.*
8. *European Pharmacopoeia. — 4-th ed. — Strasburg, 2001. — 2416 p.*
9. *McCallum R.W. Therapeutic-Pharmacologic Approach to Delayed Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics / Ed. by G.Fridman, E.D.Jacobson, R.W.McCallum. — Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. — P. 127-131.*
10. *Who monographs on selected medicinal plants. — Vol. 2. — World Health Organization. — Geneva, 2002. — P. 77-78.*

УДК 615.322:615.454.16.014.24:582.635.38:581.45

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ И ШИШЕК ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО

В.А.Уланова, О.М.Гладченко, С.И.Берестова, Э.А.Ефременко
Установлено, что экстракты хмеля проявили выраженную эксудативную активность на моделях карагенинового и зимозанового отеков, а также умеренный антипролиферативный эффект на модели ватной гранулемы в сравнении с препаратом “Альтан”. Экстракты хмеля активно влияют на разные механизмы воспалительного генеза в дозе 5 мг/кг. Механизм противовоспалительного действия реализуется за счет ингибирования каскада арахидоновой кислоты, преимущественно по липооксигеназному пути. Полученные результаты свидетельствуют про целесообразность дальнейшего изучения экстрактов хмеля как перспективных противовоспалительных средств растительного происхождения.

UDC 615.322:615.454.16.014.24:582.635.38:581.45

EXPERIMENTAL STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF EXTRACTS OBTAINED FROM THE LEAVES AND CONES OF HOP

V.A.Ulanova, O.M.Gladchenko, S.I.Berestova, E.A.Yefremenko
The hop extracts showed high exudative activity on the caragenine and zimozane inflammation models and moderate antiproliferative effect on the cotton granuloms models in cooperation with Altan preparation has been performed. The hop extracts are the most active on the various stages of the inflammatory process in the dose of 5 mg/kg. Antiinflammatory action of extracts is realised due to the inhibitory effect to the cascade of mainly arachidonic acid by lipoxygenase way. The data obtained testify about the expediency and perspectives of the further research of hop extracts as an antiinflammatory medication of plant origin.