

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ З ТРАВИ РУТКИ

©Ю. С. Прокопенко, О. І. Набока, В. А. Георгіянц, В. А. Рибак

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** проведено порівняльний аналіз протизапальної активності екстрактів з трави рутки лікарської та рутки Шлейхера на моделі карагенінового набряку та визначено клас токсичності екстрактів із даної лікарської рослинної сировини. Доведено, що застосування трави рутки Шлейхера поряд з травою рутки лікарської у виробництві фітотерапевтичних лікарських засобів не зменшить їх терапевтичної дії.

**Ключові слова:** лікарська рослинна сировина, фармакологічні випробування, антиексудативна активність, гостра токсичність.

**Вступ.** Одним з актуальних питань фармації сьогодні можна вважати пошук, створення та стандартизацію нових лікарських засобів. При цьому особлива увага приділяється розробці нових препаратів рослинного походження, адже досвід фітотерапії довів, що рослинні препарати мають низку переваг, серед яких: ефективність при застосуванні, мінімальний ризик побічних ефектів при тривалому лікуванні хронічних захворювань та різноманітність хімічного складу. Слід також зауважити, що досить поширена сировинна база України дозволяє використовувати у виробництві препаратів вітчизняну лікарську рослинну сировину. Серед численних представників флори України обирають найперспективніші види, досвід використання яких підтверджується як народною, так і науковою медициною. Одним з перспективних видів лікарської рослинної сировини є представники роду руткових (*Fumariaceae*).

Рослини роду руткових широко розповсюджені по всій території України, але з лікувальною метою використовують лише рутку лікарську – *Fumaria officinalis* L. Ця однорічна трав'яниста рослина є офіційною за кордоном, входить до складу Європейської, Німецької та Британської фармакопей [8–10], проте в Україні використовується лише в народній медицині.

З лікувальною метою використовують траву рутки, яку стандартизують за вмістом алкалоїдів. Препарати з трави рутки використовують при захворюваннях печінки та жовчного міхура, виразках, дерматозах, лишаях, опіках, геморої [2, 3]. Є дані про використання рутки лікарської для лікування серцево-судинних захворювань [2]. Проте при заготівлі трави рутки виникає проблема диференціації деяких її видів [7]. Виявилось, що рутка лікарська утворює змішані зарості з

іншим видом – руткою Шлейхера (*Fumaria Shleicheri* Soy.-Wilem.), при цьому остання характеризується наявністю ідентичних макроскопічних та мікроскопічних ознак, що суттєво підвищує ризик заготівлі іншого виду рослинної сировини.

Попередніми дослідженнями нами був проведений порівняльний ботанічний та хімічний аналіз обох видів рутки, за допомогою якого можна відділити рутку лікарську від рутки Шлейхера [6].

Метою нашої подальшої роботи стало вивчення і порівняння протизапальної активності описаних видів рослинної сировини та встановлення параметрів гострої токсичності. Запалення є основним патогенетичним компонентом більшості захворювань різної етіології і однією з важливих проблем загальної патології і клініки, а проблема його фармакологічної корекції, як і раніше, залишається актуальною і до кінця невирішеною проблемою сучасної медицини [1]. Для фармакологічної корекції запалення традиційно використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), однак широкому використанню традиційних НПЗЗ перешкоджають чисельні побічні ефекти (ульцерогенна дія, бронхоспастичні реакції, пригнічення тканинного метаболізму тощо). Враховуючи вищенаведене, зберігається підвищена зацікавленість до пошуку нових НПЗЗ, можливо, з нетрадиційним механізмом дії і, безумовно, з мінімальними побічними ефектами. Перспективними у цьому відношенні є субстанції рослинного походження. Лікарські рослини застосовують не тільки як монопрепарати, але й як складні лікарські засоби, як сировина для подальшого синтезу ефективних речовин.

**Методи дослідження.** Вивчення протизапальної активності проводили на ексудативній

фазі гострого асептичного запалення, викликане субплантарним уведенням розчину карагеніну. Вирішальну роль у розвитку таких набряків відіграють різні медіатори запалення (гістамін, серотонін, кініни, простагландини), тому дана модель дозволяє максимально інформативно визначити окремі ланки механізму дії сполук, що вивчаються. В роботі використовували нелінійних білих щурів-самиць масою 160–210 г. Лабораторних тварин отримували з віварію центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ (зав. лабораторією – д. фарм. наук, професор Л. В. Яковлева). У дослідіх дотримувалися Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та наукових цілях» (Страсбург, 18.03.1986). Індукцію гострого асептичного запалення проводили шляхом субплантарної ін'єкції 0,1 мл 1 % розчину карагеніну на тварину. Досліджувані екстракти вводили одноразово внутрішньошлунково за 0,5 год до індукції запалення в об'ємі 0,1 мл на 100 г маси тварини. Препаратом порівняння був диклофенак натрію (інгібітор циклооксигенази) у дозі 8 мг/кг.

Вимірювання об'єму задніх кінцівок у щурів проводили за допомогою механічного онкометра через 3 год за Захар'євським. Ступінь пригнічення набряку під дією екстрактів, які досліджувались, визначали порівняно з нелікованими тваринами згідно з методичними рекомендаціями ФК МОЗ України [4].

**Таблиця 1.** Протизапальна активність екстрактів рутки лікарської та рутки Шлейхера на моделі гострого ексудативного запалення у щурів, викликаного карагеніном, n=7

Умови дослідіу	Доза	Приріст об'єму кінцівки із запаленням порівняно з вихідною величиною	Антиексудативна активність, %
		Через 3 год, у.о.	
Контрольний набряк	–	20,4±3,12	–
Екстракт рутки лікарської свіжовиготовлений	0,1 мл/100 г маси тварини	9,1±2,9*	55,4
Екстракт рутки Шлейхера свіжовиготовлений	0,1 мл/100 г маси тварини	7,25±1,88*	64,5
Екстракт рутки лікарської, що зберігався 10 діб при температурі +5°C	0,1 мл/100 г маси тварини	9,4±3,12*	53,9
Екстракт рутки Шлейхера, що зберігався 10 діб при температурі +5°C	0,1 мл/100 г маси тварини	8,2±1,84*	59,8
Диклофенак натрію	8 мг/кг	8,5±2,75*	58,3

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем на набряк.

Згідно з даними, що були отримані у результаті експерименту, встановлено, що порівняно з вихідним фоном, набряк у групі тварин з модельною патологією збільшився у 2,11 раза.

Об'єктами дослідження були надземні частини рутки лікарської та рутки Шлейхера, зібрані у липні 2009 року у Харківській області. З досліджуваної сировини готували водні екстракти у співвідношенні 1:5.

Дослідні тварини були розподілені на 6 груп по 7 тварин у кожній:

- 1-ша група – контрольні тварини з набряком;
- 2-га група – тварини, які отримували екстракт рутки лікарської свіжовиготовлений;
- 3-тя група – тварини, які отримували екстракт рутки Шлейхера свіжовиготовлений;
- 4-та група – тварини, які отримували екстракт рутки лікарської, що зберігався 10 діб при температурі +5°C;
- 5-та група – тварини, які отримували екстракт рутки Шлейхера, що зберігався 10 діб при температурі +5°C;
- 6-та група – тварини, які отримували референс-препарат (диклофенак натрію).

Спектр фармакологічного застосування будь-якого нового ксенобіотика (лікарського засобу) розширюється за допомогою додаткових знань, які одержують при встановленні його нешкідливості. У наших дослідженнях показник гострої токсичності ЛД<sub>50</sub> (середньолетальна доза) дозволяв оцінити екстракти, які досліджувалися саме з позиції нешкідливості [5].

**Результати й обговорення.** Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Стюдента (табл. 1).

Уведення свіжовиготовленого екстракту рутки лікарської і екстракту рутки лікарської, що зберігався 10 діб в дозі 0,1 мл/100 г маси тварини привело до вірогідного зниження набряку порівняно з нелікованими тваринами. Так,

через 3 год після індукції запалення антиексудативна активність екстрактів, що досліджували, складала відповідно 55,4 і 53,9 %.

Виходячи з результатів досліджень, ми спостерігали також вірогідне зменшення ступеня розвитку карагенінового набряку у щурів на тлі введення свіжовиготовленого екстракту рутки Шлейхера і екстракту рутки Шлейхера, що зберігався 10 діб, у дозі 0,1 мл/100 г маси тварини. Так, свіжовиготовлений екстракт рутки Шлейхера при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим щурам виявив суттєвий антиексудативний ефект (64,5 %), а його виразність була на рівні дії диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг. У групі щурів, яким попередньо вводили екстракт рутки Шлейхера, що зберігався 10 діб, антиексудативна активність становила 59,8 %. Активність референс-препарату диклофенаку натрію становила 58,3 %.

Таким чином, за результатами проведених досліджень випробувані екстракти попереджають розвиток карагенінового набряку у щурів та мають антиексудативну дію. В цілому препарати, що порівнювали, при одноразовому введенні білим щурам можна розташувати в такому по-

рядку зменшення антиексудативного ефекту: екстракт рутки Шлейхера < диклофенак натрію < екстракт рутки лікарської.

Встановлена методом В. Б. Прозоровського гостра токсичність екстрактів, яка досліджувалась, дозволяє вважати їх малотоксичними речовинами (IV клас токсичності), ЛД<sub>50</sub> яких займає положення між 3140 мг/кг і 3260 мг/кг.

**Висновки.** При оцінці антиексудативної активності екстрактів роду руткових встановлено, що біологічно активні речовини, які містяться у досліджуваних екстрактах, здатні інгібувати дію карагеніну у дослідних щурів. На особливу увагу заслуговує вивчення наявності і ступеня вираженості антиексудативної дії екстракту рутки Шлейхера в дозі 0,1 мл/100 г маси тварини, який чинив виражений антиексудативний ефект, зменшуючи за рахунок пригнічення ЦОГ, величину карагенінового набряку на 64,5 %. Досліджена гостра токсичність екстрактів рутки лікарської та рутки Шлейхера, показник ЛД<sub>50</sub> яких здебільшого був нижчим, ніж диклофенаку натрію, дозволив їх віднести до малотоксичних речовин.

#### **Література**

1. Воспаление: Руководство для врачей / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М. : Медицина, 1995. – 640 с.
2. Данников Н.И. Целебные ядовитые растения / Н. И. Данников. – М.: РИПОЛ Классик, 2005. – 512 с.
3. Кортиков В. Н. Справочник лекарственных растений / В. Н. Кортиков, А. Н. Кортиков. – Ростов-на-Дону: «Издательский дом «Проф-Пресс», 2004. – 800 с.
4. Методические рекомендации ФК МЗ Украины по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве НПВС. – К. : Академперіодика, 1994. – 40 с.
5. Голиков С. А. Общие механизмы токсического действия / С. А. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов // Фармакол. и токсикол. – 1978. – № 4. – С. 497–502 с.

6. Прокопенко Ю. С. Порівняльна фармакогностична характеристика *Fumaria officinalis* L. та *Fumaria Shleicheri* Soy.-Willem. / Ю. С. Прокопенко, В. А. Георгіянц, В. П. Руденко // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – № 2. – С. 57–60.
7. Сербін А. Г. Вивчення анатомічної будови надземної частини рутки лікарської / А. Г. Сербін, Ю. С. Прокопенко, В. П. Руденко // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 3. – С. 124–128.
8. Richard Siderits. Complete Herbal. – London: The English Physitian, 2004. – 255 P.
9. Schollkraut // Deutsches Arzneibuch 2000. - Stuttgart: Govi-Verlag GmbH Frankfurt, 1992
- The European Pharmacopoeia 7<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2011

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ТРАВЫ ДЫМЯНКИ**

**Ю. С. Прокопенко, О. И. Набока, В. А. Георгианц, В. А. Рыбак**

*Национальный фармацевтический университет*

**Резюме:** проведен сравнительный анализ противовоспалительной активности экстрактов из травы дымянки лекарственной и травы дымянки Шлейхера, а также определен класс токсичности экстрактов из данных видов лекарственного растительного сырья. Доказано, что использование травы дымянки Шлейхера вместе с травой дымянки лекарственной в производстве фитотерапевтических лекарственных препаратов не снизит их терапевтического действия.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, фармакологические исследования, острая токсичность.

## RESEARCH OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY AND TOXICNESS OF THE FUMARIA EXTRACTS

Yu. S. Prokopenko, O. I. Naboka, V. A. Heorhiyants, V. A. Rybak

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** comparative analysis of the anti-inflammatory activity of *Fumaria officinalis* L. and *Fumaria Shleicheri* Soy.-Willem. extracts was carried out. The class of toxicness of this extracts was determined. *Fumaria Shleicheri* Soy.-Willem. does not influence negatively on the effect of phytotherapeutic remedies in conditions of sharing with *Fumaria officinalis* L.

**Key words:** natural extracts, pharmacological research, toxicness.