

## ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ПАГОНІВ ОЖИНИ СИЗОЇ

**Л.В.Лук'янова, В.А.Волковой, Н.В.Деркач**

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** ожина сиза; протизапальна дія; діуретична дія; гемостатична дія

Пошук біологічно активних сполук рослинного походження становить науковий та практичний інтерес через те, що цим сполукам притаманний широкий спектр фармакологічної дії та низька токсичність. У зв'язку з цим пошук і подальше фармакологічне вивчення лікарських засобів рослинного походження є перспективним. У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі фармакогнозії під керівництвом проф. Ковальова В.М. було розроблено сухий екстракт з пагонів ожини сизої. Наявність достатньої сировинної бази визначає інтерес до вивчення цієї рослини. У статті представлені результати дослідження фармакологічної активності сухого екстракту з пагонів ожини сизої. Було встановлено, що сухий екстракт з пагонів ожини сизої проявляє переважно кровоспинну і діуретичну, помірну протизапальну дію. Це дозволяє рекомендувати даний рослинний екстракт для більш поглиблленого подальшого вивчення.

В останні десятиріччя минулого століття і на теперішній час різко виріс інтерес до фітотерапії. На фармацевтичному ринку з'являється все більше препаратів рослинного походження. Це пояснюється комплексною дією цих засобів на організм хворого за рахунок біологічно активних речовин, які входять до складу рослин. Препарати рослинного походження діють на організм людини комплексом біологічно активних речовин та мікроелементів і тому чинять на нього різnobічний вплив.

На теперішній час у фармацевтичній галузі все більше з'являється лікарських препаратів рослинного походження. Поряд з цим у народній медицині ефективно використовується велика кількість рослин, які не є офіциальними і до яких відноситься ожина сиза. Створення із доступної рослинної сировини ефективних лікарських засобів — це актуальна проблема фармакології сучасного періоду.

Лікарські засоби природного походження на відміну від синтетичних мають більш м'яку, але

досить ефективну дію, малу токсичність, широкий спектр дій, не викликають значних побічних явищ, які дозволяють їх тривало застосовувати [3].

Ожина сиза (*Rubus caesius*) родини розоцвітих (Rosaceae) — відома дикоросла і культурна плодово-ягідна рослина, досить поширена в Україні. Вегетативні органи ожини містять значну кількість дубильних речовин, вітаміну С, а також органічні кислоти, токофероли, філохіонони, похідні флавоноїдів, вітаміни К, Е, Р, F, мінеральні речовини.

Наявність достатньої сировинної бази визначає інтерес до вивчення цієї рослини. У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі фармакогнозії під керівництвом проф. Ковальова В.М. було розроблено сухий екстракт з пагонів ожини сизої. До складу ожини сизої входять: сума флавоноїдів у перерахунку на рутин 1,38%, дубильних речовин 7,4%, що суттєво перевершує вміст БАР у більшості лікарських рослин з кровоспинною дією, наприклад, гір-

чаку перцевого [2]. Флавоноїдні сполуки здатні зменшувати проникність судинних стінок артеріол і капілярів [8, 10, 11]. Різноманітний хімічний склад листя ожини може зумовлювати багатоплановість її застосування [13].

Метою нашої роботи було вивчення протизапальної, діуретичної та гемостатичної активності сухого екстракту з пагонів ожини сизої.

### Матеріали та методи

У межах фармакологічного скринінгу сухого екстракту з пагонів ожини сизої проводилось дослідження протизапальної, діуретичної та гемостатичної активності.

Одним з адекватних та інформативних критеріїв протизапальної активності є антиексудативна дія. Антиексудативну дію сухого екстракту з пагонів ожини сизої досліджували на експериментальній моделі гострого ексудативного запалення, індукованого флогогенним агентом, — карагенінового набряку лап у щурів [6].

Нами були поставлені на моделі карагенінового набряку 3 серії дослідів на 90 безпородних щурах масою 200-220 г. Сухий екстракт з пагонів ожини сизої

Таблиця 1

**Антиексудативна активність сухого екстракту з пагонів ожини сизої на моделі карагенінового набряку (n=90)**

Речовини, що досліджувалися	Доза, мг/кг	Приріст об'єму лапки через 2 год	У % до контролю	Протизапальна активність, %	Приріст об'єму лапки через 4 год	У % до контролю	Протизапальна активність, %
Контроль	-	20,67±1,09	100,00	-	32,83±2,33	100,00	-
Екстракт з пагонів ожини сизої	10	12,33±0,33*	59,70	40,30	17,00±0,52*	51,78	48,22
	20	13,17±1,91*	63,72	36,28	18,83±1,99**/**	57,97	42,13
	30	14,17±0,87**/**	68,55	31,34	20,33±0,49**/**	61,93	38,07
Диклофенак натрію	8	10,50±0,56*	50,80	49,20	14,67±0,49*	45,65	55,35

вводили у шлунок тваринам однократно у вигляді водного розчину за 1 год до початку експерименту (до індукції запалення) у діапазоні емпіричних доз 10, 20, 30 мг/кг маси тварин. Ефект кожної речовини, яку досліджували, вивчали на 6 тваринах. Препаратором порівняння було обрано диклофенак натрію як стандартний нестероїдний протизапальний засіб у його ефективній дозі 8 мг/кг (“Диклофенак натрію”, табл. 0,025 г, пенал пл., №25, “Магік” (Харків)) [4, 14].

Гостре асептичне запалення відтворювали флогогеном — 1% розчином карагеніну. Флогогенний агент вводили щурам субплантарно в одну із задніх лапок щура в об'ємі 0,1 мл [9, 15]. Контрольна група тварин отримувала очищено воду у відповідних дозах (що і екстракт).

Вимір величини набряку лап у щурів проводили за допомогою механічного онкометра по А.С.Захаревському в динаміці: до початку досліду, через 2 і 4 години (до моменту максимального розвитку набряку) після введення карагеніну [5].

Активність сухого екстракту з пагонів ожини сизої визначали за їхньою здатністю затримувати розвиток набряку лапок у щурів, що виражали у відсотках, які показували, на скільки даний препарат пригнічував розвиток набряку стосовно контролю, де ве-

личина набряку приймалася за 100%.

$$A = \frac{V_k - V_d}{V_k} \cdot 100\%,$$

де: А — антиексудативна активність, %;  
 $V_k$  — різниця об'ємів набряклой лапи і здорової лапи в контролі (у тварин, яких не лікували);  
 $V_d$  — різниця об'ємів набряклой лапи здорової лапи в досліді (у тварин, яких лікували).

Далі нами була вивчена діуретична активність екстракту на 90 білих нелінійних щурах обох статей масою 200-220 г за методом Е.Б.Берхіна [1].

Для дослідження сечогінної дії були використані серії тварин по 6 щурів у кожній групі. До водного навантаження білих щурів протягом 2-3 годин позбавляли їжі та води. Сухий екстракт з пагонів ожини сизої вводили одноразово перорально (внутрішньошлунково) у вигляді водного розчину, стабілізованого твіном-80, у дозах 10, 20, 30 мг/кг на фоні водного навантаження (3% від маси щурів). Одночасно проводили контрольні дослідження на тваринах з аналогічним водно-харчовим раціоном, яким замість досліджуваних речовин уводили розчинник у тому ж об'ємі та твін-80. Відразу ж після водного навантаження білих щурів поміщали в індивідуальні обмінні клітки, пристосовані для збору сечі.

Кількість сечі підраховували щодобини протягом 4 годин. Кількість сечі, виділеної контрольною групою тварин, приймали за 100%. Діуретичну активність виражали у відсотках і визначали по здатності речовини стимулювати функцію нирок. Аналіз отриманих експериментальних даних проводили в порівнянні з одночасно досліджуваним еталонним діуретичним препаратом “Фуросемід” (ефективна доза — 20 мг/кг) (“Фуро-семід”, табл. 0,04 г, конт. уп., №10, Борщагівський ХФЗ (Київ)).

Розрахунок робили за формулою:

$$\text{ДА} = \frac{V_d \cdot 100\%}{V_k},$$

де: ДА — діуретична активність в %;  
 $V_d$  — об'єм сечі, виділеної тваринами дослідної групи, мл;  
 $V_k$  — об'єм сечі, виділеної тваринами контрольної групи, мл.

Гемостатичну дію сухого екстракту з пагонів ожини сизої вивчали *in vitro*. Про наявність гемостатичного ефекту судили за часом зсідання крові у порівнянні з контролем — фізіологічним розчином та препаратами порівняння. Досліди проводились за методом Альтгаузена. Цей метод базується на визначені часу появи перших ниток фібрину. Для цього на підгріте до температури 37°C предметне скло наносили краплю крові, яку брали з вушної вени морської свинки, та краплю до-

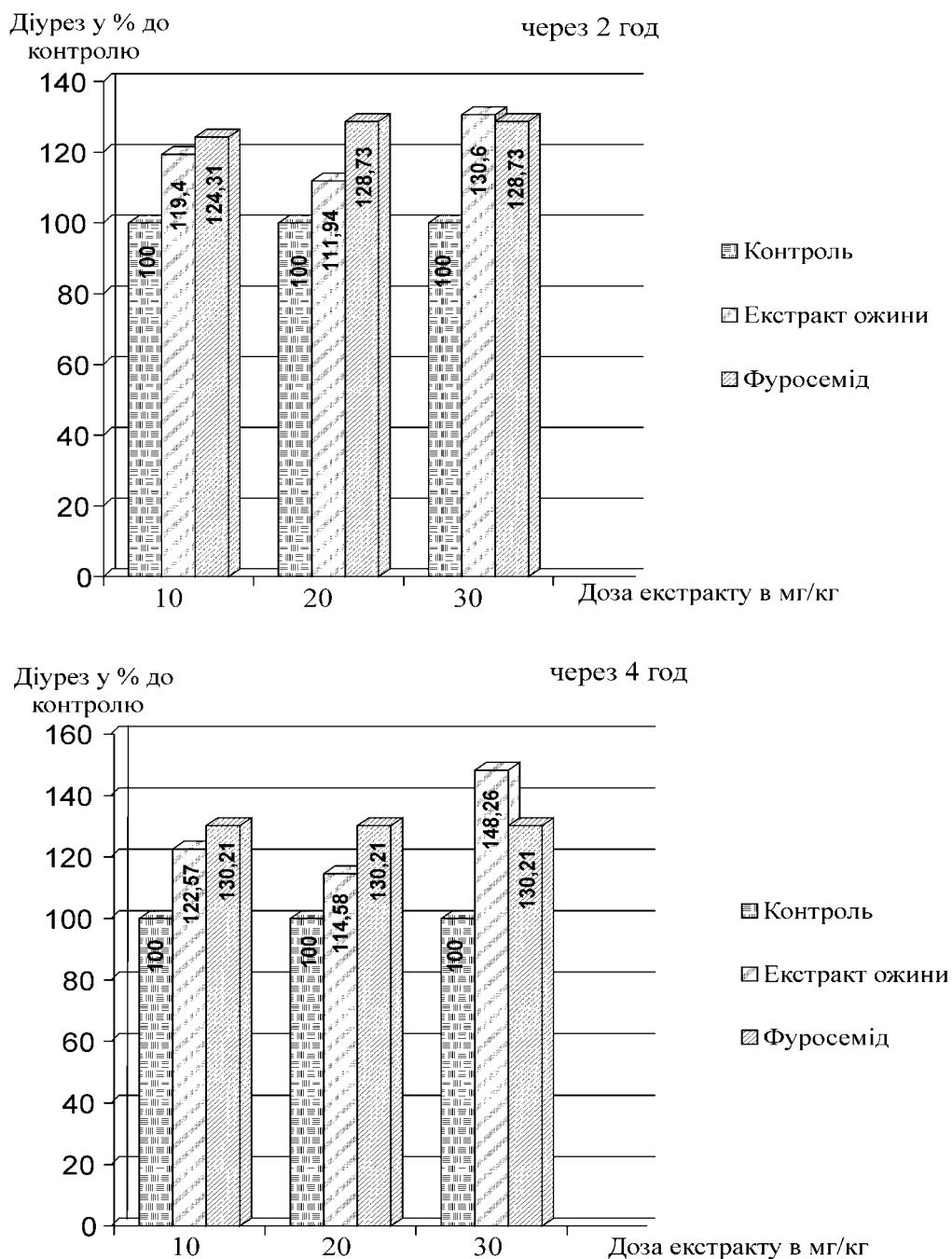


Рис. Діуретична активність сухого екстракту з пагонів ожини сизої і препарату порівняння "Фуросемід" (n=90)

слідного розчину. Через кожні 15-20 с голкою проводили по краплі крові, фіксуючи появу першої нитки фібрину [7].

Дію екстракту вивчали в дозах 7, 12, 17 мг/кг і порівнювали з препаратами порівняння — екстрактом грициків звичайних і 5% розчином амінокапронової кислоти ("Кислота амінокапронова", р-н д/і 5%, фл., 100 мл, "Біолік" (Харків)) [12].

Усі отримані експериментальні дані обробляли за Стьюдентом

з використанням комп'ютерної обробки експериментальних даних по програмі "Windows 3.1".

### Результати та їх обговорення

Результати дослідження антиексудативної активності сухого екстракту з пагонів ожини сизої представлені в табл. 1.

У контрольній групі тварин, яким вводили тільки карагенін, максимум набряку лапи шурів зареєстровано на четвертій годині

після введення карагеніну (65,50%). Як показали дослідження, через 4 год досліду антиексадативну активність виявив екстракт з пагонів ожини сизої у дозі 10 мг/кг (48,22%), що в 1,15 рази менше за препарат порівняння; 20 мг/кг (42,13%) — в 1,31 рази; 30 мг/кг (38,07%) — в 1,45 рази відповідно; диклофенак натрію — 55,35%.

Відомо, що карагенін як індуктор гострої фази запалення сприяє виділенню таких медіаторів як гістамін, серотонін, кінін та про-

Таблиця 2

**Гемостатична активність сухого екстракту з пагонів ожини сизої**

Досліджені засоби	Доза, мг/кг	Час зсідання крові, с	Скорочення часу зсідання крові, % від контролю
Контроль (фізіологічний розчин)	—	230,00±0,58	100
Сухий екстракт з пагонів ожини сизої	7	108,00±1,00*/***	46,96
	12	126,00±0,89*/**/***	54,78
	17	142,00±0,73*/**/***	61,74
ε-Амінокапронова кислота	100	111,67±1,15*	48,55
Екстракт грициків звичайних	7	156,00±1,39*	67,83
	12	162,00±1,07*	70,43
	17	180,00±1,16*	78,26

## Примітки:

- 1) \* — достовірність результатів у відношенні до контрольної групи,  $p<0,001$ ;  
 2) \*\* — достовірність результатів у відношенні до препарату порівняння — ε-амінокапронової кислоти,  $p<0,001$ ;  
 3) \*\*\* — достовірність результатів у відношенні до препарату порівняння — екстракту грициків звичайних,  $p<0,001$ .

staglandinini. Це дозволяє припустити, що в механізмі дії сухого екстракту з пагонів ожини сизої значна роль належить пригніченню біогенних амінів (гістаміну, серотоніну), кінінів, простагландинів. Це свідчить про механізм дії інгібітора циклооксигеназного метаболізму арахідонової кислоти.

Результати дослідження діуретичної активності сухого екстракту з пагонів ожини сизої представліні на рис.

Аналіз результатів експерименту показав, що сухий екстракт з пагонів ожини сизої в дозі 10 мг/кг збільшував діурез через 4 год на 22,57% у порівнянні з контролем; у дозі 20 мг/кг — на 14,58%; у дозі 30 мг/кг — на 48,26% і на 18,05% у порівнянні з фуро-семідом.

Таким чином, помірна діуретична дія сухого екстракту з пагонів ожини сизої, можливо, обумовлена наявністю в ньому флавоноїдів різних груп (у даному випадку великою кількістю гідроксикоричних кислот).

Результати досліджень гемостатичної активності сухого екстракту з пагонів ожини сизої

екстракту з пагонів ожини сизої представліні в табл. 2.

Аналіз даних табл. 2 свідчить про те, що сухий екстракт з пагонів ожини сизої викликає активацію процесу зсідання крові: у дозі 7 мг/кг скорочує час зсідання крові на 122 с; 12 мг/кг — на 104 с; 17 мг/кг — на 88 с у порівнянні з контролем та на 48 с, 36 с і 38 с у порівнянні з екстрактом грициків звичайних відповідно.

Встановлений гемостатичний ефект сухого екстракту з пагонів ожини сизої може бути обумовлений наявністю в хімічному складі пагонів ожини сизої дубильних речовин, флавоноїдів, аскорбінової кислоти. Як відомо, рутин зменшує тривалість кровотечі, збільшує в крові кількість іонів кальцію, який бере участь у процесах зсідання крові; нарешті, прискорення зсідання може досягатися опосередковано — адреналін викликає утворення кров'яних згустків, а фенольні сполуки захищають його від інактивації у кров'яному руслі.

Таким чином, у результаті проведених скринінгових досліджень

було встановлено, що сухий екстракт з пагонів ожини сизої проявляє переважно кровоспинну і діуретичну та помірну протизапальну дію. Це дозволяє рекомендувати даний рослинний екстракт для подальшого, більш поглиблених вивчень.

**ВИСНОВКИ**

1. Найкращу протизапальну активність на моделі карагенінового набряку (48,22%) проявив сухий екстракт з пагонів ожини сизої у дозі 10 мг/кг.

2. Найбільш активну діуретичну дію виявив сухий екстракт з пагонів ожини сизої в дозі 30 мг/кг, який збільшував діурез на 48,26% у порівнянні з контролем та на 18,05% — з фуросемідом.

3. Найефективнішою дозою сухого екстракту з пагонів ожини сизої за гемостатичною активністю є 7 мг/кг. У цій дозі засіб перевищує препарати порівняння — амінокапронову кислоту в 1,03 рази, грицики звичайні — в 1,44 рази.

4. Таким чином, подальші розширені дослідження сухого екстракту з пагонів ожини сизої є перспективними і доцільними.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Берхін Е.Б. //Хим.-фармац. журн. — 1997. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Гісцева О.А., Ковалев В.М., Краснікова Т.О. Якісний склад та кількісний вміст сухого екстракту з пагонів ожини сизої //Матер. VI Нац. з'їзду фармацевтів України “Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України”. — Х., 2005. — С. 690.

3. Гродзінський А.М. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник. — К.: Головна ред. УРЕ, 1992. — 544 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМП О.В.Степанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
5. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему: Дисс. ... канд. мед. наук. — Мн, 1962. — С. 78-80.
6. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ предлагаемых в качестве НПВС (издание официальное) / С.М.Дрогозов, Н.А.Мохорт, И.А.Зупанец и др. — К.: ФК МЗ Украины, 1994. — 40 с.
7. Руководство к практическим занятиям по физиологии / Под ред. чл.-корр. АМН СССР проф. Г.И.Косицкого и проф. В.А.Полянцева. — М., Медицина, 1988. — 288 с.
8. Buynig P.Y. //Physiol. Rev. — 1994. — Vol. 74, №1. — P. 139-162.
9. Castellino F.J. //Front Biosci. — 2001. — Jul. 1. — Vol. 6. — P. 807-819.
10. Di Rosa M., Giroud I.P., Wielaihly D.A. //J. Pathol. — 1971. — Vol. 104, №15. — P. 29.
11. Ferguson L.R. //Mutation Res. — 2001. — №475. — P. 89-111.
12. Mannucci P.M. //N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339, №4. — P. 245-253.
13. Porter S.N., Howard G.S., Butler R.N. //Eur. J. of Pharmacol. — 2000. — №397. — P. 1-9.
14. Profil N. //Drug Licens Opport. — 1988. — Vol. 27. — P. 1945.
15. Winter C.A., Risley E.A., Nuss Y.W. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs //Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.). — 1962. — Vol. III. — P. 544-547.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
бул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 706-30-73.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.03.2007 р.