

УДК 615.225.3: 615.322: 616.14-002

Г. С. Каленіченко, Л. М. Малоштан, О. М. Шаталова, О. В. Доровський

Національний фармацевтичний університет

## ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМУ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЛІЩИНИ ЗВИЧАЙНОЇ

*Досліджено протизапальну активність густого екстракту з листя ліщини звичайної (Corylus avellana). Визначено, що екстракт проявляє виражену протизапальну дію на моделі карагенінового набряку у щурів протягом перших 30-90 хв запального процесу, пригнічуючи виділення серотоніну, гістаміну та кінінінів, що впливають на мікроциркуляцію судин. Також була виявлена протизапальна активність екстракту з листя ліщини на моделі зимозанового набряку, яка, імовірно, обумовлена пригніченням активності ліпооксигенази, що відіграє ключову роль на ранньому етапі зимозанового запалення. Отримані результати підтверджують перспективність використання екстракту з листя ліщини в складі лікарського засобу для лікування флебітів.*

**Ключові слова:** екстракт з листя ліщини звичайної; тромбофлебіт; протизапальна дія

### ВСТУП

У патогенезі тромбофлебітів важливу роль відіграють запальні процеси, що спричиняють розвиток гострих судинних захворювань, з приводу яких пацієнти госпіталізуються до хірургічних стаціонарів [6]. Гострий тромбофлебіт залишається актуальною проблемою в медицині і фармації, оскільки часто ускладнює хронічну венозну недостатність та перебіг варикозного захворювання нижніх кінцівок [10, 11]. На теперішній час існує багато теорій виникнення цієї патології. Прихильники нейротрофічної теорії виникнення запалення надають першочергового значення пошкодженню нервового апарату вен у результаті інфекції та інтоксикації. Вважають, що при грипі, скарлатині, ревматизмі, малярії, сифілісі, діабеті, під впливом свинцю, алкоголю може виникнути флебіт без місцевих клінічних проявів, що призводить до пошкодження клапанів вен та патологічних змін їх стінок [14, 15]. Також існує теорія клапанної недостатності, згідно з якою в основі пошкодження венозних клапанів лежить лейкоцитарна (моноцити/макрофаги) агресія. Згідно з цією теорією порушення венозного відтоку запускає запалення, наслідком якого може стати ураження клапану [12, 13, 17].

За даними літератури комплекс компонентів з листя ліщини звичайної чинить протизапальну та протинабрякову дію, що зменшує накопичення рідини в тканинах, застій у венозній частині капілярів, покращує лімфовідтік і венозний кровообіг; знижує проникність судинних стінок та забезпечує зміцнення

капілярів. Ці властивості листя ліщини звичайної можуть бути обумовлені наявністю в їх складі фенольних сполук [1, 2, 3, 9, 16]. Відомо про їх здатність пригнічувати ліпооксигеназу – фермент, що перетворює арахідонову кислоту на лейкотрієни, які безпосередньо запускають запальну реакцію [7].

Отже, враховуючи патогенетичні механізми розвитку тромбофлебітів та біологічний спектр дії компонентів ліщини звичайної, доцільним є вивчення його фармакологічної активності, зокрема протизапальної дії на різних моделях гострого асептичного запалення.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом проведених досліджень був густий екстракт ліщини звичайної, отриманий на кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Хворост О. П. Протизапальну дію екстракту з ліщини вивчали на моделях карагенінового та зимозанового набряків, що дозволяє диференціювати механізм антиексудативної дії [4, 5]. Для дослідження були взяті нелінійні статевозрілі щури масою 220-250 г, які утримувались у стандартних умовах віварію Національного фармацевтичного університету.

Тварини були розподілені на 3 групи: 1 група – тварини контрольної патології, яким давали дистильовану воду; 2 група – тварини, які отримували досліджуваний екстракт з листя ліщини в його умовно-терапевтичній дозі 60 мг/кг; 3 група – тварини, яким давали препарат порівняння диклофенак в його ефективній дозі 8 мг/кг. Досліджуваний екстракт з листя ліщини вводили в профілактичному режимі внут-

© Каленіченко Г. С., Малоштан Л. М., Шаталова О. М., Доровський О. В., 2015

Таблиця 1

**ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО  
ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЛІЩИНИ НА МОДЕЛІ  
КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ ЛАПИ ЩУРІВ (n = 7)**

Час спостереження	V <sub>o</sub> - V <sub>k</sub> , A%		
	Контрольна патологія	Екстракт з листя ліщини у дозі 60 мг/кг	Диклофенак у дозі 8 мг/кг
1-а година	18,5 ± 2,81 –	8,00 ± 1,73* 56,76 %	7,67 ± 0,81* 61,34 %
2-а година	20,67 ± 3,2 –	17,43 ± 1,7** 15,67 %	9,5 ± 2,35* 54,04 %
3-я година	21,17 ± 3,43 –	20,14 ± 2,19** 4,87 %	11,34 ± 1,5* 46,43 %
4-а година	20,84 ± 1,33 –	19,57 ± 0,98** 6,09 %	12,5 ± 1,64* 40,02 %
24-а година	5,67 ± 1,03 –	4,57 ± 1,13 19,4 %	1,67 ± 1,86 54,5 %

Примітки: \* – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, p < 0,05; \*\* – відхилення достовірне по відношенню до групи препарату порівняння;  
А – антиексудативна активність, %; V<sub>o</sub> - V<sub>k</sub> – різниця між набряклою лапою і її вихідним розміром, у.о.

рішньошлунково 1 раз на добу протягом 3-х днів та на 4-й день за 1 годину до ін'єкції карагеніну. Препарат порівняння вводили внутрішньошлунково однократно у вигляді водного розчину за 1 годину до ін'єкції карагеніну. Як препарат порівняння був обраний диклофенак натрію таблетки по 50 мг виробництва фармацевтичної фірми «Червона зірка» (Україна) – стандартний препарат при вивченні антиексудативної дії нових лікарських засобів [4]. Для відтворення гострого асептичного запалення у щурів використовували 1 % розчин карагеніну, який вводили субплантарно в задню стопу щура в об'ємі 0,1 мл. Вимір об'єму стопи у щурів проводили за допомогою механічного онкометра по А. С. Захаревському. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму лапи у

Таблиця 2

**ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО  
ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЛІЩИНИ НА МОДЕЛІ  
ЗИМОЗАНОВОГО НАБРЯКУ ЛАПИ ЩУРІВ (n = 7)**

Час спостереження	V <sub>o</sub> - V <sub>k</sub> , A%		
	Контрольна патологія	Екстракт з листя ліщини у дозі 60 мг/кг	Кверцетин у дозі 50 мг/кг
0,5 години	15,15 ± 0,84 –	9,11 ± 1,5* 39,87 %	9,84 ± 0,75* 35,05 %
1-а година	16,00 ± 1,79 –	9,67 ± 1,85* 39,56 %	9,5 ± 1,38* 40,63 %
24-а година	3,17 ± 2,4 –	1,12 ± 1,28 64,67 %	1,00 ± 0,89 68,45 %

Примітки: \* – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, p < 0,05; А – антиексудативна активність, %; V<sub>o</sub> - V<sub>k</sub> – різниця між набряклою лапою і її вихідним розміром, у.о.

динаміці через 1, 2, 3, 4 і 24 години після введення карагеніну.

Антиексудативну активність речовин виражали у відсотках і визначали за здатністю зменшувати набряки у дослідних групах тварин у порівнянні з контрольною групою [4].

Дослідження протизапальної дії екстракту з ліщини на моделі зимозанового набряку були проведені на нелінійних статевозрілих щурах масою 220-250 г. Тварин було розподілено на 4 групи: 1 група – контрольна патологія, тварини, яким давали дистильовану воду; 2 група – тварини, які отримували досліджуваний екстракт з листя ліщини в його умовно-терапевтичній дозі 60 мг/кг; 3 група – тварини, яким давали препарат порівняння кверцетин (ЗАТ НАЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод») у гранулах по 2 г, препарат з доведеною складовою протизапальної активності у дозі 50 мг/кг [8]. Вибір препарату обґрунтований комплексною дією і натуральними складовими. Зимозан вводили щурам субплантарно у вигляді 2 % суспензії в дозі 0,1 мл. Визначення обсягу ураженої кінцівки проводили через 0,5; 1 і 24 години після введення флоготропного агента та розраховували антиексудативну активність [4].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У розвитку карагенінового набряку беруть участь простагландини, біогенні аміни та кінінова система. Екстракт з листя ліщини проявив виражені антиексудативні властивості на моделі карагенінового набряку через 1 годину після введення карагеніну. Протизапальна активність екстракту з листя ліщини в цій моделі становила 56,76 %, про що свідчить достовірне зменшення об'єму лапи тварин на 10,5 у.о. у порівнянні з контролем. Порівняно з диклофенаком екстракт з ліщини проявив менш виражені властивості протягом першої години. Впродовж наступних годин екстракт проявив незначну антиексудативну активність. Так як карагенін – це індуктор гострої фази запалення, який сприяє виділенню серотоніну та гістаміну у перші 30-90 хв запального процесу, можна зробити висновок, що механізм дії досліджуваного екстракту пов'язаний із пригніченням виділення цих медіаторів запалення.

Оскільки в запуску запальної реакції беруть участь лейкотрієни, доцільно було дослідити механізм протизапальної дії, що дозволяє визначити належність екстракту з листя ліщини до речовин-інгібіторів ліпооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти [4]. Для досягнення цієї мети використовували модель гострого ексудативного запалення, викликаного ін'єкцією зимозану. Зимозан – структурний дріжджовий полісахарид, який специфічно з'єднується з мембраною фагоцитуючих лейкоцитів та внаслідок активації останніх провокує місцеву запальну реакцію. На ранніх етапах розвитку запальної реакції, викликаній зимозаном, його флоготропний ефект

реалізується за рахунок утворення і виділення лейкотрієнів. На моделі зимозанового набряку екстракт з листя ліщини протягом експерименту проявив протизапальну активність – 39,87 % (через 30 хвилин), 39,56 % (через 1 годину), 64,67 % (через 24 години) після введення зимозану. Протизапальна активність екстракту з листя ліщини не поступалася активності кверцетину та перевищувала її через 30 хвилин після введення зимозану – 39,87 % (табл. 2). Це, ймовірно, зумовлено пригніченням активності ліпооксигенази, яка відіграє ключову роль на ранньому етапі зимозанового запалення.

### ВИСНОВКИ

Встановлено, що механізм протизапальної дії екстракту з листя ліщини пов'язаний із пригніченням виділення серотоніну, гістаміну та кінінінів, що впливають на мікроциркуляцію судин. Виражена протизапальна активність на зимозановій моделі пов'язана з пригніченням активності ліпооксигенази, що обумовлено комплексом біологічно активних речовин ліщини звичайної. Отримані результати підтверджують перспективність використання екстракту з листя ліщини в складі лікарського засобу для лікування флебітів.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Виноградова Т. А. Практическая фитотерапия / Т. А. Виноградова, Б. Н. Гажев. – М.: Олма-пресс; С.Пб.: ИД «Нева», «Валери СПД», 1998. – 640 с.
2. Гонтовая Т. Н. Аминокислотный и витаминный состав лещины обыкновенной / Т. Н. Гонтовая, О. П. Хворост, А. Г. Сербин. – Х.: УкрФА, 1996. – 539 с.
3. Гонтова Т. М. Кількісний вміст флавоноїдів у рослинах роду ліщина / [Т. М. Гонтова, О. П. Хворост, В. В. Беліков та ін.] // Фармац. журн. – 1995. – № 6. – С. 65-66.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. чл.-кор. НАН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
5. Дрогозов С. М. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ / [С. М. Дрогозов, Н. А. Мохорт, И. А. Зупанец и др.]. – К.: ФК МЗ Украины, 1994. – 40 с.
6. Кириенко А. И. Острый варикотромбофлебит: диагностика, основные принципы лечения и профилактики / А. И. Кириенко, И. А. Золотухин // РМЖ. – 2000. – Т. 7, № 13. – С. 600-604.
7. Левицкий А. П. Молекулярные механизмы лечебно-профилактического действия биофлавоноидов / А. П. Левицкий, О. Н. Воскресенский, О. А. Макаренко // Вісник стоматол. – 2006. – № 3 (53). – С. 16-17.
8. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. – М.: Астра-фарм Сервис, 2006. – 1632 с.
9. Мовсумов И. С. Биологически активные вещества *Corylus avellana* L., произрастающей в Азербайджане / И. С. Мовсумов, Д. Ю. Юсифова, Э. А. Гарев // Химия растит. сырья. – 2013. – № 4. – С. 259-261.
10. Тураев П. И. Хроническая венозная недостаточность и трофические язвы нижних конечностей / П. И. Тураев. – Винница: Нова Книга, 2005. – 142 с.
11. Шевченко И. В. Новое в профилактике венозных тромбозов и легочных эмболий: [результаты исследования MAGELLAN] / И. В. Шевченко, А. А. Шава-варов, Г. К. Киякбаев // Клин. фармакол. и терапия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 88-90.
12. Bergan J. Therapeutic approach to CVH and its complications: Place of Daflon 500 mg / J. Bergan, G. W. Schmid-Schonbein // Angiol. – 2001. – Vol. 52, Supp. 1. – P. 43-47.
13. Bergan J. Venous Ulcers // J. Bergan. – Elsevier Science, 2007. – P. 268.
14. Buján J. Interaction between ageing, inflammation process, and the occurrence of varicose veins / J. Buján, G. Pascual, J. M. Bellón // Phlebolymp. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 123.
15. Kanbur G. Some compositional and physical characteristics of some Turkish hazelnut (*Corylus avellana* L.) variety fruits and their corresponding oils / G. Kanbur, D. Arslan, M. M. Özcan // Intern. Food Res. J. – 2013. – Vol. 20 (5). – P. 2161-2165.
16. Nijveldt R. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications / [R. Nijveldt, E. Nood, D. Hoorn et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 74, № 4. – P. 418-425.
17. Takase S. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency / Shinya Takase, Geert Schmid-Schönbein, John J. Bergan // J. of Vascular Surgery. – 1999. – Vol. 30. – P. 148-156.

**УДК 615.225.3: 615.322: 616.14-002****А. С. Калениченко, Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова, А. В. Доровской****ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛЕЩИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ**

Исследовано противовоспалительную активность густого экстракта из листьев лещины обыкновенной (*Corylus avellana*). Определено, что экстракт оказывает выраженное противовоспалительное действие на модели карагенинового отека у крыс в течение первых 30-90 мин воспалительного процесса, подавляя выделение серотонина, гистамина и кининов, которые влияют на микроциркуляцию сосудов. Также была обнаружена противовоспалительная активность экстракта из листьев лещины на модели зимозанового отека, что, вероятно, обусловлено подавлением активности липооксигеназы, которая играет ключевую роль на раннем этапе зимозанового воспаления. Полученные результаты подтверждают перспективность использования экстракта из листьев лещины в составе лекарственного средства для лечения флебитов.

**Ключевые слова:** экстракт из листьев лещины обыкновенной; тромбоз; тромбофлебит; противовоспалительное действие

**UDC 615.225.3: 615.322: 616.14-002****A. S. Kalenichenko, L. N. Maloshtan, O. M. Shatalova, O. V. Dorovskyy****STUDY OF THE MECHANISM ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF THE THICK EXTRACT FROM THE LEAVES OF CORYLUS AVELLANA**

Research of anti-inflammatory activity of the thick extract from the leaves of *Corylus avellana* was conducted. It was found, that the extract expressed anti-inflammatory effect on the model of carrageenan edema on rats, during the first 30-90 minutes of inflammatory process, means the inhibition of serotonin, histamine and kinins which influence microcirculation vessels. It was also found anti-inflammatory activity of the extract from the leaves of *Corylus avellana* on the model of zymozan edema, which is due to inhibition of lipooxygenase, which plays a key role in the early stage zymozan inflammation. The obtained results confirmed perspective of using the extract from the leaves of *Corylus avellana* in the composite of a remedy for the treatment of phlebitis.

**Key words:** extract from the leaves of *Corylus avellana*; thrombophlebitis; anti-inflammatory effect

Адреса для листування:

Е-mail: anna.geiderikh@list.ru.

Тел. 095-32-76-032

Надійшла до редакції 29.09.2015 р.