

ВИЗНАЧЕННЯ ВІДХАРКУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ ІЗ КВІТОК МАЛЬВИ ЛІСОВОЇ ТА ПОДОРОЖНИКА ЛАНЦЕТОЛИСТОГО

Вступ. Згідно з останніми даними ВООЗ, сьогодні захворювання дихальної системи є провідною причиною смерті та інвалідності у світі. Відповідно до формулярної системи України (2009), лікування гострих бронхолегеневих захворювань інфекційного походження починають з етіотропних засобів, до яких приєднують патогенетичні монопрепарати. До цієї групи належать препарати рослинного походження і препарати резорбтивної дії.

Мета дослідження – вивчити відхаркувальні властивості таблеток, до складу яких входять екстракти з квіток мальви лісової та подорожника ланцетолистого.

Методи дослідження. Для експерименту було використано здорових мишей-самців BALB/c (20–25 г). Через 10 днів адаптації тварин випадковим чином поділили на групи по 6 мишей у кожній. Усім тваринам речовини вводили атравматичним зондом інтрагастрально: мишам 1-ї групи – воду дистильовану; 2-ї – розчин амонію хлориду (1,0 г/кг маси тіла тварини); 3–5 – розчинені екстракти з квіток мальви лісової (0,062 г/кг), подорожника ланцетолистого (0,062 г/кг) та досліджувані таблетки (0,4819 г/кг). Через 30 хв після останнього введення мишам вводили внутрішньочеревно розчин фенолового червоного (5% у фізіологічному розчині, 0,1 мл/10 г маси тіла). Після впливу ультразвуку на ізольовані органи протягом 10 хв додавали 0,1 мл 1 М розчину натрію гідроксиду. Для вимірювання оптичної щільності одержаного розчину при довжині хвилі 546 нм було використано спектрофотометр Lambda 25 ("Perkin Elmer", США).

Результати й обговорення. Введення експериментальним тваринам амонію хлориду, екстрактів із квіток мальви лісової та подорожника ланцетолистого, а також таблеток стимулювало секреторну функцію бронхів. Дана експериментальна модель дала змогу охарактеризувати відхаркувальні властивості досліджуваного препарату та визначити його вплив на секреторну функцію бронхів: за відхаркувальною здатністю досліджуваній засіб на 40,16% перевищував препарат порівняння (амонію хлорид).

Висновок. Досліджувані таблетки мають високу здатність секретувати мокротиння, проявляють хорошу терапевтичну активність та можуть бути рекомендовані для подальших досліджень як потенційний препарат із відхаркувальними властивостями.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мальва лісова; подорожник ланцетолистий; відхаркувальна дія.

ВСТУП. Згідно з останніми даними ВООЗ, сьогодні захворювання дихальної системи є провідною причиною смерті та інвалідності у світі. Від хронічних обструктивних захворювань страждають близько 65 млн людей, з яких 3 млн осіб помирають, що ставить цю патологію третьою в списку лідерів смерті у світі [1]. В Україні частота захворювань органів дихання хвилеподібно то збільшується, то зменшується, але найважливішим є те, що смертність від даного виду патології знижується, це вказує на значне підвищення якості та ефективності надання медичної допомоги [2].

© С. Я. Белей, І. П. Стечишин, А. І. Дуб, 2018.

Загальновідомо, що кашель (tussis) – рефлекторний акт, який відіграє велику роль у самоочищенні дихальних шляхів як від чужорідних тіл, що потрапили ззовні, так і від ендогенно утворених продуктів (слиз, кров, гній, продукти тканинного розпаду). Однак кашель виконує захисну функцію тільки при визначених реологічних властивостях мокротиння і відсутності перешкод для його евакуації [3].

Відповідно до формулярної системи України (2009), лікування гострих бронхолегеневих захворювань інфекційного походження починають з етіотропних засобів: антибіотиків, фторхінолонів, противірусних. До них приєднують патоген-

нетичні монопрепарати: протизапальні (стероїдні або нестероїдні залежно від стану хворого), відхаркувальні, протиалергічні [4].

Лікарські препарати, що покращують відходження мокротиння, можна поділити на засоби, що стимулюють відхаркування, і муколітичні (або секретолітичні). За складом вони можуть бути як природного походження, так і синтетичними. Відхаркувальні препарати збільшують бронхіальну секрецію, розріджують мокротиння і полегшують відхаркування. До цієї групи належать препарати рослинного походження (термопсис, алтея, солодка та ін.) і препарати резорбтивної дії (натрію гідрокарбонат, йодиди тощо). Використання відхаркувальних засобів рефлекторної дії найефективніше при гострих запальних процесах у дихальних шляхах, коли ще немає виражених змін у бокалоподібних клітинах і миготливому епітелії, при наявності сухого малопродуктивного кашлю [3].

Експерти ВООЗ вважають, що, незважаючи на успіхи синтетичної хімії, близько 75 % усіх хворих доцільно лікувати тільки препаратами рослинного походження. Особливо актуальні вони на етапах відновлювального лікування, тому що їх можна використовувати протягом тривалого часу як з метою профілактики виникнення рецидивів, так і в комплексі лікувальних засобів при загостренні хвороби [5].

У наш час рослинну субстанцію широко використовують у традиційній фітотерапії багатьох країн. Відомо, що в арсеналі лікарських засобів, які застосовують у сучасній медицині, завдяки їх корисним і цілющим властивостям, четверту частину становлять засоби рослинного походження. Перевагами фітотерапевтичного методу лікування є: фізіологічність, структурованість – запобігання або ліквідація руйнації біологічних структур на молекулярному і клітинному рівнях, полівалентність фармакологічної дії, системність, ефективність та безпечність тривалої терапії, доступність й економічна привабливість, можливість взаємозаміни компонентів лікарських зборів і складання альтернативних рецептів. Створення нових лікарських рослинних препаратів та вдосконалення технологій виробництва фітопрепаратів є одним із найважливіших напрямків фармацевтичної науки [6].

Мета дослідження – вивчити відхаркувальні властивості таблеток, до складу яких входять екстракти з квіток мальви лісової та подорожника ланцетолистого.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для експерименту було використано здорових мишей-самців BALB/c (20–25 г). Тварин утримували в стандартних лабораторних умовах при температурі

(24±1) °С з дванадцятигодинним циклом день/ніч. У мишей був доступ до води та їжі ad libitum. Через 10 днів адаптації тварин випадковим чином поділили на групи по 10 мишей у кожній. Усім тваринам речовини вводили атравматичним зондом інтрагастрально: мишам 1-ї групи – воду дистильовану; 2-ї – розчин амонію хлориду (1,0 г/кг маси тіла тварини); 3–5 – розчинені екстракти з квіток мальви лісової (0,062 г/кг), подорожника ланцетолистого (0,062 г/кг) та досліджувані таблетки (0,4819 г/кг). Дози було підібрано з урахуванням коефіцієнта видової специфічності за Ю. Р. Риболовлевим [7]. Введення тривало 5 днів та не перевищувало об'єму 0,1 мл на 10 г маси тіла. Через 30 хв після останнього введення мишам вводили внутрішньочеревно розчин фенолового червоного (5 % у фізіологічному розчині, 0,1 мл/10 г маси тіла). Через 40 хв тварин було виведено з експерименту, щоб вилучити трахею та бронхіальні частини, які поміщали у 2 мл звичайного фізіологічного розчину. Після впливу ультразвуку на ізольовані органи протягом 10 хв додавали 0,1 мл 1 М розчину натрію гідроксиду. Для вимірювання оптичної щільності одержаного розчину при довжині хвилі 546 нм було використано спектрофотометр Lambda 25 ("Perkin Elmer", США) [8].

Дані виражали у відсотках від оптичної щільності кожного експериментального зразка порівняно з аналізом негативного контролю (інтактні тварини). Дію відхаркувальної активності оцінювали за рахунок збільшення оптичної густини в межах груп, використовуючи таке рівняння:

$$\text{відсоток збільшення (\%)} = [(D_t - D_0) / D_0 \times 100],$$

де D_t – оптична густина досліджуваної групи;

D_0 – оптична густина негативного контролю.

Таким чином, дані являють собою відсоток збільшення кліренсу мокротиння кожним агентом.

Суть методу: феноловий червоний вводять одразу після використання засобів відхаркувальної дії, тоді бронхіальний слиз, що виділяється, набуває забарвлення, який аналізують колориметричним методом.

Усі маніпуляції було проведено відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) і Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (від 15.12.2009 р., № 1759-VI), та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням U-критерію Манна–Уїтні та критерію Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм IBM SPSS Statistica v.10.1 та MS Excel 2010 і представляли у вигляді діаграми з результатами різних груп. Для оцінки вірогідності одержаних результатів приймали рівень значущості $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як показали результати досліджень, введення експериментальним тваринам амонію хлориду, екстрактів із квіток мальви лісової та подорожника ланцетолистого, досліджуваних таблеток стимулювало секреторну функцію бронхів на 53,33, 13,33, 26,67 і 94,33 % відповідно (табл.).

Між групами тварин, яким вводили екстракти з квіток мальви лісової та подорожника ланцетолистого, не спостерігали суттєвої різниці. А от у групі мишей, яким вводили досліджуваний засіб, відхаркувальна здатність була на 71,47, 53,42 і 26,74 % більшою за активність екстрактів із квіток мальви лісової та подорожника ланце-

толистого, а також референс-препарату (амонію хлорид) відповідно. Така різниця зумовлена помірною подразливою дією екстрактів із квіток мальви лісової та подорожника ланцетолистого, які входять до складу досліджуваного засобу, на рецептори шлунка, а також розрідженням слизу, підсиленням скорочення гладкої мускулатури бронхів [9]. Як відомо, активними речовинами листя подорожника є: слиз, іридоїдні глікозиди (аукубін), сапоніни, флавоноїди, полісахариди та органічні кислоти. Сапоніни та інші активні речовини екстракту з подорожника стимулюють секрецію бронхіальних залоз, збільшуючи таким чином кількість мокротиння і знижуючи її в'язкість. Слиз утворює захисний шар, зменшуючи подразнення слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, підвищує муколітичний ефект, знижує подразнення кашльових рецепторів, є бар'єром для інфекції. Екстракт із подорожника, завдяки наявності іридоїдних глікозидів, флавоноїдів та органічних кислот, має також імуностимулювальну, протизапальну, знеболювальну, антигіпоксичну, антибактеріальну і протівірусну дію [10].

Таблиця – Ефект відхаркувальної активності на експериментальній секреції в мишей

Група	Доза	Оптична густина, абс.
Інтактні тварини	10,000 мл/кг	0,030±0,001
Позитивний контроль (амонію хлорид)	1,000 г/кг	0,046±0,008
Екстракт із квіток мальви лісової	0,062 г/кг	0,034±0,002
Екстракт із подорожника ланцетолистого	0,062 г/кг	0,038±0,006
Досліджувані таблетки	0,4819 г/кг	0,0583±0,004*

Примітка. * – достовірно відносно інтактного контролю, екстрактів із квіток мальви лісової та подорожника ланцетолистого.

ВИСНОВОК. Досліджувані таблетки мають високу здатність секретувати мокротиння, проявляють хорошу терапевтичну активність та

можуть бути рекомендовані для подальших досліджень як потенційний препарат з відхаркувальними властивостями.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. Sheffield, European Respiratory Society, 2017.
2. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2011 рр. [Електронний ресурс] / Національна академія медичних наук України, Центр медичної статистики України МОЗ України, Державна установа "Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – 2012. – Режим доступу : <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2011.doc>.

3. Гляделова Н. П. Муколитические препараты в управлении кашлем у детей / Н. П. Гляделова // Совр. педиатрия. – 2014. – № 3. – С. 70–75.
4. Амкесол: комбінований засіб для патогенетичної терапії бронхолегеневої патології у дітей : монографія / за ред. Т. В. Звягінцевої, Л. Т. Киричок. – Х. : ФОРМ Віровець А.П., 2010. – 124 с.
5. Бережной В. В. Использование фитопрепарата "Бронхипрет" в терапии острого бронхита у детей / В. В. Бережной, Н. П. Гляделова // Совр. педиатрия. – 2010. – № 5. – С. 85–90.
6. Шостак Л. Г. Фармакогностичне вивчення первоцвіту весняного (*Primula veris* L.) та перспективи

його використання у медичній практиці : дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.02 / Шостак Любов Геннадіївна. – Х., 2017. – 191 с.

7. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Докл. АН СССР. – 1979. – 247, № 6. – С. 1513–1516.

8. Tao Guo. Antitussive and expectorant activities of *Potentilla anserina* / Tao Guo, Jun Qing Wei, Jian Ping Ma // Journal Pharmaceutical Biology. – 2016. – 54,

Issue 5. – Mode access: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2015.1080734>

9. Тернинко І. І. Актуальність фармакогностичного вивчення мальви лісової як перспективного джерела нових лікарських засобів / І. І. Тернинко, У. Є. Онищенко // Укр. журн. клініч. талаб. медицини. – 2011. – 6, № 1. – С. 37–41.

10. Сироп подорожника : інструкція до використання [Електронний ресурс] . – Режим доступу : <http://ternopharm.com.ua/uk/products/syrop-podorozhnyka-130g>.

REFERENCES

1. Second Edition. Sheffi eld, European Respiratory Society. Forum of International Respiratory Societies (2017) *The Global Impact of Respiratory Disease*. Retrieved from: http://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf

2. (2012). Natsionalna akademiia medychnykh nauk Ukrainy, Tsentr medychnoi statystyky Ukrainy MOZ Ukrainy, Derzhavna ustanova "Natsionalnyi instytut ftyziatrii i pulmonologii im. F.H. Yanovskoho NAMN Ukrainy" *Porivnialni dani pro rozpovsiudzenist khvorob orhaniv dykhannia i medychnu dopomohu khvorym na khvoroby pulmonologichnoho ta alerholohichnoho profilu v Ukraini za 2008-2011 rr. (2012)* [Comparative data on the prevalence of respiratory diseases and medical care for patients with pulmonologic and allergic diseases in Ukraine in 2008-2011]. Retrieved from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2011.doc> [in Ukrainian]

3. Glyadelova, N.P. (2014). *Mukoliticheskie preparaty v upravlenii kashlem u detey* [Mucolytic drugs in cough management in children]. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, (3), 70-75 [in Ukrainian].

4. Zviahintseva, T.V., & Kyrychok, L.T. (Eds.). (2010). *Amksol: kombinovanyi zasib dlia patohenetychnoi terapii bronkho-lehenevoi patolohii u ditei [Amksol: Combination agent for pathogenetic therapy of broncho-pulmonary pathology in children]*. Kharkiv: FOP Virovets A.P. [in Ukrainian].

5. Berezhnoy, V.V., & Glyadelova, N.P. (2010). *Ispolzovanie fitopreparata "Bronchipret" v terapii ostrogo*

bronkhita u detey [The use of phytopreparation "Bronchipret" in the treatment of acute bronchitis in children]. *Sovr. Pediatriya – Modern Pediatrics*, 5, 85-90 [in Russian].

6. Shostak L.H. (2017). *Farmakohnostychnye vyvchennia pervotsvitu vesnianoho (Primula veris L.) ta perspektyvy yoho vykorystannia u medychnii praktytsi* [Pharmacological study of primrose of spring (*Primula veris L.*) and prospects of its use in medical practice]. *Candidate's thesis*. National University of Pharmacy, Kharkiv [in Ukrainian].

7. Rybolovlev, Yu.R. (1979). *Dozirovaniye veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstantam biologicheskoy aktivnosti* [Dosage of substances for mammals according to biological activity constants]. *Doklady AN SSSR – Reports of AS Of USSR*, 247 (6), 1513-1516 [in Russian].

8. Tao Guo, Jun Qing Wei & Jian Ping Ma (2016). *Antitussive and expectorant activities of Potentilla anserina*. *Journal Pharmaceutical Biology*, 54 (5).

9. Ternynko, I.I. (2011). *Aktualnist farmakohnostychnoho vyvchennia malvy lisovoi yak perspektyvnoho dzherela novykh likarskykh zasobiv* [Actuality of pharmacological study of mildew as a perspective source of new medicinal products]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny – Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 6 (1), 37-41 [in Ukrainian].

10. *Syrop podorozhnyka: instrukttsiia do vykorystannia [Plantain syrup: instructions for use]*. Retrieved from: <http://ternopharm.com.ua/uk/products/syrop-podorozhnyka-130g> [in Ukrainian].

С. Я. Белей¹, И. П. Стецишин², А. И. Дуб²
ООО "ТЕРНОФАРМ"¹, ТЕРНОПОЛЬ

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО²

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТХАРКИВАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЦВЕТКОВ МАЛЬВЫ ЛЕСНОЙ И ПОДОРОЖНИКА ЛАНЦЕТОЛИСТНОГО

Резюме

Вступленіе. Согласно последним данным ВОЗ, сегодня заболевания дыхательной системы являются ведущей причиной смерти и инвалидности в мире. В соответствии с формулярной системой Украины (2009), лечение острых бронхолегочных заболеваний инфекционного происхождения начинают с этиотропных средств, к которым присоединяют патогенетические монопрепараты. К этой группе относятся препараты растительного происхождения и препараты резорбтивного действия.

Цель исследования – изучить отхаркивающие свойства таблеток, в состав которых входят экстракты из цветков мальвы лесной и подорожника ланцетолистного.

Методы исследования. Для эксперимента были использованы здоровые мыши-самцы BALB/c (20–25 г). Через 10 дней адаптации животных случайным образом распределили на группы по 6 мышей в каждой. Всем животным вещества вводили атравматичным зондом интрагастрально: мышам 1-й группы – воду дистиллированную; 2-й – раствор аммония хлорида (1,0 г/кг массы тела животного); 3–5 – растворенные экстракты из цветков мальвы лесной (0,062 г/кг), подорожника ланцетолистного (0,062 г/кг) и исследуемые таблетки (0,4819 г/кг). Через 30 мин после последнего введения мышам вводили внутривентриально раствор фенолового красного (5 % в физиологическом растворе, 0,1 мл/10 г массы тела). После воздействия ультразвука на изолированные органы в течение 10 минут добавляли 0,1 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Для измерения оптической плотности полученного раствора при длине волны 546 нм был использован спектрофотометр Lambda 25 (“Perkin Elmer”, США).

Результаты и их обсуждение. Введение экспериментальным животным аммония хлорида, экстрактов из цветков мальвы лесной и подорожника ланцетолистного, а также таблеток стимулировало секреторную функцию бронхов. Данная экспериментальная модель позволила охарактеризовать отхаркивающие свойства исследуемого препарата и определить его влияние на секреторную функцию бронхов: по отхаркивающей способности исследуемое средство на 40,16 % превышало препарат сравнения (аммония хлорид).

Вывод. Исследуемые таблетки имеют высокую способность секретировать мокроту, проявляют хорошую терапевтическую активность и могут быть рекомендованы для дальнейших исследований как потенциальный препарат с отхаркивающими свойствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мальва лесная; подорожник ланцетолистный; отхаркивающее действие.

S. Ya. Beley¹, I. P. Stechyshyn², A. I. Dub²

LLC “TERNOFARM”¹, TERNOPII

I. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY²

DETERMINATION OF EXPECTORANT ACTIVITY OF TABLETS BASED ON THE WILD MALLOW FLOWERS AND PLANTAIN LANCEOLATE EXTRACTS

Summary

Introduction. According to recent WHO data, today the disease of the respiratory system is the leading cause of death and disability in the world. In accordance with the formular system of Ukraine (2009), the treatment of acute broncho-pulmonary diseases of an infectious origin begins with etiotropic agents, which are joined by pathogenetic monotherapy. This group includes herbal preparations and preparations with resorptive action.

The aim of the study – to learn the expectorant properties of tablets, which include extracts of wild mallow flowers and plantain lanceolate.

Materials and Methods. Healthy male mice BALB/c (20-25 g) were used for the experiment. After 10 days of adaptation, the animals were randomly divided into groups of 6 mice in each, and appropriate preparations were introduced to animals with an atraumatic probe intragastrally: group 1 – distilled water, group 2 – a solution of ammonium chloride (1.0 g/kg body weight), group 3, 4, 5 – dissolved extracts of wild mallow flowers 0.062 g/kg, plantain lanceolate 0.062 g/kg and the test tablets .4819 g/kg, respectively. The intraperitoneal solution of phenol red (5 % in physiological saline, 0.1 ml/10 g body weight) was injected into the mice after 30 minutes from the last injection. After ultrasound treatment of isolated organs 0.1 ml of 1 M sodium hydroxide solution was added to these organs for 10 minutes. A spectrophotometer Lambda 25 (Perkin Elmer, USA) was used to measure the optical density of the resulting solution at a wavelength of 546 nm.

Results and Discussion. The results of studies have shown that the administration of ammonium chloride, extracts of wild mallow flowers and plantain lanceolate, tablets to experimental animals stimulated the secretory function of the bronchi. This experimental model made it possible to characterize the expectorant properties of the studied drug and determine its effect on the secretory function of the bronchi: the expectorant capacity of the test substance was 40.16 % higher than the expectorant capacity of the comparison preparation (ammonium chloride).

Conclusions. Therefore, based on the above data, the studied tablets have a high ability to secrete sputum, a good therapeutic activity and may be recommended for further research as a potential drug with expectorant properties.

KEY WORDS: plantain lanceolate; wild mallow; expectorant effect.

Отримано 17.07.18

Адреса для листування: А. І. Дуб, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: dub_aih@tdmu.edu.ua.