



DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.2.14760>
УДК 615.454.1:615.276

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТЕЙ ГЕЛЮ «ЖИВІТАН»

Л. М. Малоштан, І. М. Грубник, Ю. В. Юдіна, І. І. Демченко

Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету
«Харківський політехнічний інститут»
g.pharm.nnmi@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
26.02.2024

Після доопрацювання / Revised:
27.05.2024

Прийнято до друку / Accepted:
29.05.2024

Ключові слова:

гель «Живітан»;
екстракт каштану кінського;
екстракт живокосту;
антиексудативна активність;
мембраностабілізувальна активність.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Вивчення антиексудативної та мембранопротекторної активностей гелю «Живітан» та його складових.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на статевозрілих щурах. В якості об'єкта вивчення було використано гель «Живітан» та його діючі речовини – екстракт каштану кінського та екстракт живокосту в профілактичному режимі. Протизапальну активність вивчали на моделі карагенінового набряку лапи у щурів, а мембранопротекторну активність – на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів.

Результати й обговорення. Результати показали, що гель «Живітан» виявив найбільш виражену антиексудативну активність наприкінці експерименту на 3–4 год. Діючі компоненти – екстракти каштану кінського та живокосту показали помірну антиексудативну активність. Гель «Траумель С» поступився за протизапальною активністю перед гелем «Живітан». За результатами мембранопротекторної активності найвираженішу дію проявили гель «Живітан» та екстракт живокосту. Гель «Траумель С» виявив помірну мембраностабілізувальну дію і поступився перед гелем «Живітан».

Висновки. Гель «Живітан» на основі діючих речовин – екстрактів кінського каштану та живокосту володіє антиексудативною активністю за рахунок здатності зменшувати карагеніновий набряк кінцівки у щурів та пригнічувати простагландин-кінінову систему. На моделі спонтанного гемолізу еритроцитів у щурів гель «Живітан» проявляє виражену мембранопротекторну дію. Гель «Живітан» за антиексудативною та мембранопротекторною активностями перевищує референтний препарат.

Вступ. Розробка нових фітопрепаратів на основі лікарської рослинної сировини і в умовах сьогодення не втрачає актуальності, що виправдовує пошук перспективних рослинних об'єктів та їх всебічний розгляд. Не зупиняючись на усіх перевагах фітозасобів, одним із головних залишається полівалентна фармакологічна дія, що зумовлена вмістом у складі різних груп біологічно активних речовин, які присутні у рослинах.

Патологічний процес є складним комплексом запальних реакцій організму у відповідь на травмування тканин для подальшого загоєння. В результаті ушкодження шкіри підвищуються вільнорадикальні процеси (ВРП), утворення активних форм кисню (АФК), інактивується система антиоксидантного захисту (АОЗ) [5, 6].

Основним субстратом у рані шкіри є ненасичені жирні кислоти (НЖК), котрі входять до складу фос-

фоліпідного шару й утворюють структурно-функціональну організацію ліпідного бішару. В результаті окиснення НЖК відбувається пероксидна деградація фосфоліпідів, що призводить до зміни у структурі клітинних мембран, у тому числі порушуються мембраностабілізуючі властивості клітин. Це призводить до порушення бар'єрної функції шкіри і проникнення сторонніх продуктів, що викликають запальний процес [7].

Експериментальний та клінічний досвід свідчать про те, що оптимальною лікарською формою (ЛФ) для місцевого використання зазвичай є гелі, мазі, креми у вигляді м'яких ЛФ.

Асортимент гелів, що володіють мембраностабілізуючою та протизапальною активностями з рослинної сировини, на сьогодні є обмеженим на ринках України, здебільшого закордонного походження [8]. У зв'язку з цим, доцільним було би вивчення фармакологічної активності вітчизняного комбінованого рослинного гелю «Живітан» (виробник «ХФП «Червона зірка», Україна).

Діючими речовинами гелю «Живітан» є: екстракт каштану кінського, який має у своєму складі глікозиди (есцин і ескулін), дубильні речовини, флавоноїди (кверцетин, кемпферол), а також екстракт живокосту, в складі якого є алантоїн, дубильні речовини, флавоноїди тощо [9]. Широкий спектр фітокомпонентів гелю «Живітан» став об'єктом дослідження для експериментального вивчення його в якості протизапального та мембраностабілізуючого засобу.

Мета роботи. Вивчення антиексудативної та мембранопротекторної активностей гелю «Живітан» та його складових.

Матеріали і методи. Експерименти проводили на білих безпородних щурах масою 120–150 г. Дослідження виконували відповідно до загальних етичних принципів, що стосуються тварин (Україна, 2001 р.), які відповідають положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовують для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

У ході проведених експериментів використали 5 дослідних груп: 1 група – «Контрольна патологія», 2, 3 і 4 групи – тварини, яким наносили гель «Живітан» та його складові, 5 група щурів отримувала референт гелю «Траумель С». Препарати, які вивчали, наносили у профілактичному режимі.

Антиексудативну активність гелю «Живітан» та його складових досліджували на моделі гострого запального набряку лапи у щурів, викликаного введенням карагеніну [2], який вводили під апоневроз задньої кінцівки щура (0,1 мл 1 % розчину карагеніну). Протягом 2–4 год вимірювали об'єм здорової та ушкодженої лапи за допомогою механічного онкометра [1]. Об'єм набряку лапи у щурів розраховували за різницею між об'ємом здорової та набряклої (запальної) кінцівки. Антиексудативну активність гелю визна-

чали за ступенем зменшення набряку в дослідних тварин, порівняно з контрольними, та виражали у відсотках. В якості препарату порівняння використовували гель «Траумель С» виробництва Німеччини. Референтний препарат за фармакологічними властивостями проявляє протизапальну, антиексудативну, репаративну активності, що базуються на композиції рослинних і мінеральних речовин у складі препарату.

Мембранопротекторну активність вивчали на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів у щурів за методом F. C. Yager [3]. Метод заснований на вивченні впливу речовин на резистентність еритроцитів, яку оцінювали за ступенем гемолізу їх у гіпотонічному розчині (0,55 %) NaCl при вимірюванні спектра поглинання 540 нм екстинкції без еритроцитарного гемоглобіну, який виходить у плазму внаслідок лізису мембран еритроцитів, викликаного пероксидним окисненням ліпідів (ПОЛ).

Для вивчення антиексудативної та мембранопротекторної властивостей гелю «Живітан» та його складових засоби наносили на депільовані ділянки шкіри щурів 3 рази на добу протягом 3-х діб у дозі 0,45 г. На 4-ту добу тестування з хвостової вени тварин брали кров для визначення мембрано-протекторної активності. Екстракти каштану кінського та живокосту застосовували у вигляді густих екстрактів. В якості референтного препарату використовували гель «Траумель С».

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм для медико-біологічних досліджень Statistika11.0. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували t-критерій Стьюдента.

Результати й обговорення. Результати експериментальних досліджень з вивчення антиексудативної активності гелю «Живітан» та його складових представлено у таблиці 1.

Моделювання патології супроводжувалось гіперемією та набряком у групі «Контрольна патологія». Максимальне збільшення об'єму лапи у щурів на 24,6 мм спостерігали на 3-ю год експерименту (табл. 1).

Як видно з дослідження, гель «Живітан» виявив виражену антиексудативну активність упродовж усього експерименту. Найвираженішу антиексудативну дію зафіксовано наприкінці експерименту на 3–4-ту год, що склала 29,6 і 23 % ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з групою «Контрольна патологія».

Діючі компоненти, що входять до складу гелю «Живітан» виявили середню антиексудативну активність, яка склала на 3 та 4 год експерименту 26,4 та 17,2 % відповідно в екстракті каштану кінського та 24,7 і 16,2 % відповідно в екстракті живокосту.

Гель «Траумель С» також вірогідно знижував набряк у дослідних тварин наприкінці експерименту на 3–4 год та склав 25,6 і 21 % ($p < 0,05$), однак поступався за активністю перед гелем «Живітан».

Таблиця 1

Антиексудативна активність гелю «Живітан» на моделі карагенінового набряку в щурів

Об'єкт дослідження	Час (год)					
	$V_0 - V_k$ 2 год	% активності	$V_0 - V_k$ 3 год	% активності	$V_0 - V_k$ 4 год	% активності
Контрольна патологія	20,5±2,2		24,6±2,0	–	20,9±1,8	–
Гель «Живітан»	19,3±3,0	6,0	17,3±1,3*	29,6	16,1±1,6*	23,0
Екстракт кінського каштану	19,5±3,0	6,2	18,1±2,0*	26,4	17,3±1,9	17,2
Екстракт живокосту	19,8±2,8	3,4	18,5±1,9*	24,7	17,5±1,6	16,2
Гель «Траумель С»	19,8±2,8	3,4	18,3±1,8*	25,6	16,5±1,35*	21,0

Примітки: 1. * – відхилення вірогідне відносно групи «Контрольна патологія».

2. $V_0 - V_k$ – різниця між здоровою та набряклою кінцівками (мм).

3. n=6 – кількість тварин у групі.

Провівши порівняльний аналіз антиексудативної активності препаратів на моделі карагенінового набряку, було встановлено, що найвираженіше зменшення набряку спостерігали з 3–4 год запалення під впливом гелю «Живітан», декілька менше у гелю «Траумель С».

Антиексудативна активність гелю «Живітан» зумовлена багатокомпонентним складом поліфенольних сполук, дубильних речовин, флавоноїдів, які здатні пригнічувати синтез простагландинів, зумовлених блокадою циклооксигенази (ЦОГ), – ключового ферменту синтезу з арахідонової кислоти та інгібувати фосфорилазу A2, під впливом якої із фосфоліпідів клітин вивільняється арахідонова кислота [10].

Таким чином, встановлено, що гель «Живітан» виявляв більш виражену антиексудативну дію, порівняно з гелем «Траумель С» на даній моделі запалення, та перевищував за цією активністю препарат порівняння.

З даних літературних джерел відомо, що карагенін активує протизапальні цитокініни на тлі окиснювального стресу, це призводить до активації апоптотичних процесів у клітинах [4]. До складу гелю «Живітан» входять рослинні екстракти, які мають у своєму складі флавоноїди, дубильні речовини, вітаміни, що сприяють стабілізації лізосомальних мембран та перешкоджають звільненню аутолітичних клітинних ферментів, унаслідок чого поліпшуються відновлювальні процеси у клітині.

Відповідно до літературних даних, одним із ключових механізмів запалення є порушення цілісності клітинних мембран, тому наступним етапом дослідження було вивчення мембраностабілізуючої активності.

Результати аналізу експериментальних даних відносно мембраностабілізуючої активності гелю «Живітан» та його складових представлено у таблиці 2 та на рисунку.

Таблиця 2

Вивчення мембраностабілізуючої активності гелю «Живітан»

Об'єкт дослідження	Ступінь гемолізу	% активності
Контрольна патологія	12,81±0,71	–
Гель «Живітан»	8,75±0,76*	31,6
Екстракт кінського каштану	10,9±1,1	18,0
Екстракт живокосту	9,5±1,05*	25,8
Гель «Траумель С»	10,89±0,97	18,1

Примітки: 1. n=6 – кількість тварин у групі.

2. * – відхилення вірогідне стосовно групи «Контрольна патологія».

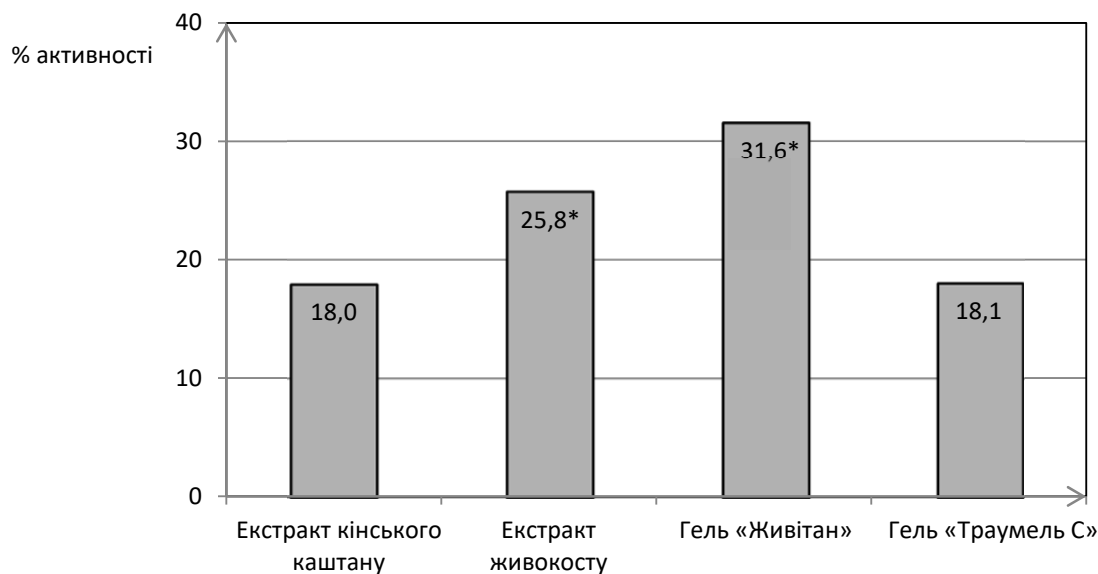


Рис. Вивчення мембраностабілізуючої активності гелю «Живітан» та його компонентів.

Примітка. * – вірогідність відносно групи «Контрольна патологія».

За результатами досліджень встановлено, що у групі тварин, яким наносили на поверхню шкіри гель «Живітан», спостерігали зменшення гемолізу еритроцитів порівняно з тваринами групи «Контрольна патологія». Під дією екстрактів каштану кінського та живокосту також зменшувався гемоліз еритроцитів, однак вірогідне зниження спостерігали у групі тварин, які отримували екстракт живокосту. В групі щурів, яким наносили референтний препарат, мембраностабілізуюча активність була вище, ніж у групі «Контрольна патологія», однак була не достовірною (табл. 2).

Таким чином, гель «Живітан» має виражену мембранопротекторну активність, що зумовлена комплексом БАР, який входить до екстракту живокосту, що є у складі гелю «Живітан». Відповідно до літературних джерел, поліфенольні сполуки, які входять до складу живокосту, належать до класичних інгібіторів вільнорадикальних процесів пероксидації ліпідів. Вони беруть участь у регуляції швидкості накопичення про-

дуктів ПОЛ, підтримуючи її на функціональному рівні й забезпечуючи структурно-функціональну стабільність мембран [10].

Поліфенольні речовини утворюють біокомплекси з мембранними білками, які й виконують стабілізуючі функції.

Висновки. 1. Гель «Живітан» на основі діючих речовин – екстрактів кінського каштану та живокосту виявляє антиексудативну активність за рахунок здатності зменшувати карагеніновий набряк кінцівки у щурів та пригнічувати простагландин-кінінову систему.

2. На моделі спонтанного гемолізу еритроцитів у щурів гель «Живітан» проявляє виражену мембранопротекторну дію.

3. Гель «Живітан» за антиексудативною та мембранопротекторною активностями перевищує референтний препарат.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

INVESTIGATION OF ANTI-INFLAMMATORY AND MEMBRANE STABILIZING ACTIVITY OF THE GEL ZHYVITAN

L. M. Maloshtan, I. M. Hrubnyk, Yu. V. Yudina, I. I. Demchenko

Educational and Research Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

g.pharm.nnmi@gmail.com

The aim of the work. To investigate the anti-exudative and membrane-protective activity of Zhyvitan gel and its components.

Materials and Methods. The study was conducted on sexually mature rats. Zhyvitan gel and its active ingredients - horse chestnut extract and comfrey extract were used as the object of study in the prophylactic regimen. The anti-inflammatory activity was studied in a rat model of carrageenan edema. The membrane-protective activity was studied in a model of spontaneous erythrocyte hemolysis.

Results and Discussion. Zhyvitan gel showed the most pronounced antiexudative activity at the end of the experiment at 3-4 hours. The active ingredients - extracts of horse chestnut and comfrey showed moderate anti-exudative activity. Traumel C gel was inferior in anti-inflammatory activity compared to Zhyvitan gel. According to the results of membrane-protective activity, Zhyvitan gel and comfrey extract had the most pronounced effect. Traumel C gel showed a moderate membrane stabilizing effect and was inferior to Zhyvitan gel.

Conclusions. Zhyvitan gel based on the active substances horse chestnut and comfrey extracts has anti-exudative activity due to the ability to reduce carrageenan edema in rats and inhibit the prostaglandin-kinin system. In the model of spontaneous erythrocyte hemolysis in rats, Zhyvitan gel has a pronounced membrane-protective effect. Zhyvitan gel exceeds the reference drug in terms of antiexudative and membrane-protective activity.

Key words: Zhyvitan gel; horse chestnut extract; comfrey extract; antiexudative activity; membrane stabilizing activity.

Перелік бібліографічних посилань

1. Iermolenko T. I., Ruda N. G., Pautina O. I. Порівняльне вивчення протизапальної, анальгетичної та противиразкової дії екстракту грибів лисички звичайної (*canthartilluscibarinc*) та екстракту грибів шиїтаке (*leutinusedodus*) в експерименті. *Експериментальна медицина та біологія*. 2021. Т. 21. № 2. DOI: 10.31718] 2077-1096.21.2.135.
2. Шепета Ю. Л., Лозинський А. В., Нектегаєв І. О. Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1-3,4-оксадіазол-2-тіолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12. № 3 (31). С. 266–269. DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184184.
3. Ярошенко А. О., Міщенко О. Я., Шпичак О. С. Мембраностабілізуючі властивості калини звичайної, плодів екстракту рідкого та кардіопротекторна дія таблеток на його основі. *Вісник фармації*. 2023. (106). DOI: 10.24959/nphj.23.118.
4. Набока Ю. М. Порівняльне вивчення протизапальної дії препарату Артритан та фітокомпозиції на його основі. *Клінічна фармація*. 2019. Т. 23. № 4. С. 24–29.
5. Гладких Ф. В. Експериментальне дослідження впливу кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію. *InnovBiosyst. Bioeng*. 2021. Vol. 5. No. 3. DOI: 10.20535/ibb.2021.5.3.237505.
6. Жук В. В., Кравець О. П., Соколова О. Б. Стимуляція вмісту антиоксидантів у суцвіттях рослин генотипів *Matricia chamtomila L.* передопосівним УФ-с та рентгенівським опроміненням насіння. *Nuclear Physics and Atomic Energy*. 2021. Vol. 22. Issue 2. P. 182. DOI: 10.15407/npae 2021.02.182.
7. Ковальова О., Пасієшвілі Г. Біологічне та медичне значення антиоксидантної системи організму людини. *Медицина сьогодні і завтра*. 2021. No. 90 (1). P. 21–32. DOI: 10.35339/msz.20.21.90.01.03.
8. Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergo-logyinternational*. 2018. Vol. 67. Issue 1. P. 3–11.
9. Режим доступу: <https://zvezda.kharkov.ua/>.
10. Кузьмак І. П. Антоціани й антоціаніди як компоненти функціонального харчування: біохімія та вплив на здоров'я людини (огляд). *Медицина та клінічна хімія*. 2021. Т. 23. № 4. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12746.

References

1. Iermolenko TI, Ruda NG, Pautina OI. Comparative study of anti-inflammatory, analgesic and anti-ulcer effect of canarius mushroom extract (*cantharellus cibarius*) and shiitake mushroom extract (*lentinus edodes*) in the experiment. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2021;21(2):135-41. DOI: 10.31718/2077-1096.21.2.135. Ukrainian
2. Shepeta YL, Lozynskiy AV, Nektiehaiev IO, Lesyk RB. The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives. *Curr Issues Pharm Med*. 2024; (3). DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184184.
3. Yaroshenko AO, Mishchenko OY, Shpychak OS. Membrane-stabilizing properties of *Viburnum opulus* fruit liquid extract and cardioprotective effect of tablets based on it. *News Pharm*. 2024; 106(2):71-8. DOI: 10.24959/nphj.23.118.
4. Naboka YM. The comparative study of the anti-inflammatory action of "Arthritan" and the phytocomposition on its basis. *Clin Pharm*. 2019; 23(4):24-9. DOI: 10.24959/cphj.19.1510.
5. Hladkykh F. An Experimental Study of the Cryopreserved Placenta Extract Effect On the Sodium Diclofenac Anti-Inflammatory Activity. *Innov Biosyst Bioeng*. 2021; 5(3):144-52. DOI: 10.20535/ibb.2021.5.3.237505.
6. Zhuk VV, Kravets OP, Sokolova DO, Sakada VI, Glushchenko LA, Kuchuk MV. Pre-sowing seeds stimulation by UV-C and X-ray irradiation on the content of

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

- antioxidants in inflorescence plants genotypes *Matricia chamomilla* L. Nucl Phys At Energy 2021; 22(2):182-8. DOI: 10.15407/jnpae2021.02.182.
7. Kovalyova OM, Pasiieshvili TM. Biological and medical value of antioxidant protection system of the human body. Med Today Tomorrow. 2021; 90(1):21-32. DOI: 10.35339/msz.2021.90.01.03.
8. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. Allergology international, 2018, 67:1: 3-11. Available from: jstage.jst.go.jp/article/allergolint/67/1/67_3/_pdf.
9. Chemical Plant "Red Star" | [Internet]. Available from: <https://zvezda.kharkov.ua/>. Ukrainian
10. Kuzmak IP. Anthocyanins and anthocyanidins as components of functional nutrition: biochemistry and effects on human health: (literature review). Medical and Clinical Chemistry. 2022; (4):111-24. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12746.

Відомості про авторів

Малоштан Л. М. – доктор біологічних наук, професор, Навчально-науковий медичний інститут, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут» МОЗ України, м. Харків, Україна.

E-mail: omsroot@kpi.kharkov.ua, ORCID: 0000-0003-1904-9579.

Демченко І. І. – асистент кафедри загальної фармації, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут» МОЗ України, м. Харків, Україна. E-mail: Iryna.Demchenko@khpi.edu.ua.

Юдіна Ю. В. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри загальної фармації, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут» МОЗ України, м. Харків, Україна.

E-mail: Yulia.Yudina@khpi.edu.ua, ORCID: 0000-0002-5322-5786.

Грубник І. М. – кандидат фармацевтичних наук, завідувач кафедри загальної фармації, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут» МОЗ України, м. Харків, Україна.

E-mail: Igor.Hrubnyk@khpi.edu.ua, ORCID: 0000-0003-2665-9885.

Information about the authors

Maloshtan L. M. – DSc (Biology), Professor, The Educational and Scientific Medical Institute, National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: omsroot@kpi.kharkov.ua, ORCID: 0000-0003-1904-9579.

Demchenko I. I. – assistant professor of the Department of General Pharmacy, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine. E-mail: Iryna.Demchenko@khpi.edu.ua.

Yudina Yu. V. – PhD (pharmacy), Associate Professor of the Department of General Pharmacy, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine. E-mail: Yulia.Yudina@khpi.edu.ua, ORCID: 0000-0002-5322-5786.

Hrubnyk I. M. – Ph.D (pharmacy), the Head of the Department of General Pharmacy, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine. E-mail: Igor.Hrubnyk@khpi.edu.ua, ORCID: 0000-0003-2665-9885.