

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

Pharmacological researches of biologically active substances

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРУЮЩИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ COTINUS COGGYGRYA SCOP.

И.Л. Бензель, М.М. Козловский, Г.В. Крамаренко, Л.В. Бензель

*Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого
Львовский НИИ эпидемиологии и гигиены МЗ Украины*

Резюме: изучены оптимальные условия экстракции биологически активных веществ из листьев *Cotinus coggygria Scop.* Выделенные с указанного сырья суммарные экстракты, отдельные фракции и индивидуальные действующие вещества в разной степени стимулируют образование интерферона в организме животных, что существенно зависит от дозы применения соответствующих лиофилизированных фитосубстанций. Наиболее перспективными следует считать субстанции SK-1, SK-7, SK-13, SK-15 и SK-19, которые имеют выраженные интерферониндуцирующие свойства и могут быть использованы для создания новых лекарственных средств для профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: скумпия обыкновенная, интерферониндуцирующие свойства, острая токсичность, фитосубстанция, биологически активные вещества.

INVESTIGATION OF INTERFERON-INDUCING FEATURES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES, OBTAINED FROM COTINUS COGGYGRYA SCOP.

I.L. Benzel, M.M. Kozlovskiy H.V. Kramarenko, L.V. Benzel

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi
Lviv Scientific-Research Institute Of Epidemiology And Hygiene Of Ministry Of Public Health Of Ukraine*

Summary: optimal conditions for extraction of biologically active substances from *Cotinus coggygria Scop.* leaves have been studied. Total extracts, separate fractions and individually active substances from the mentioned material stimulate interferon production in animals in different ways. The production depends essentially on the dose of the corresponding lyophilic phytosubstances. The most perspective substances are SK-1, SK-7, SK-13, SK-15 and SK-19, which have potent interferon-inducing action and can be used for elaboration of new medicines for prophylaxis and treatment of infectious diseases.

Key words: *Cotinus coggygria Scop.*, interferon-inducing action, acute toxicity, phytosubstance, biologically active substances.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Л.В. Яковлевою

УДК 616.276:615.32:615.015.2-036.8

ПІДСИЛЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ПРИ ОДНОЧАСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ З АНТИОКСИДАНТАМИ ПРИ АСЕПТИЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ

© **О.А. Подплетня, В.Ю. Слесарчук**

Дніпропетровська державна медична академія

Резюме: робота містить результати експериментальних досліджень протизапальної дії диклофенаку натрію (в оптимальній дозі) і його комбінацій (диклофенак натрію в близькій межовій дозі) з тіотріазоліном і кверцетиллом. Антиоксиданти значно підсилюють ефект нестероїдного протизапального засобу, проте з різною інтенсивністю на моделях запалення з використанням різних флогенів. Таке застосування дозволяє знизити дозу диклофенаку натрію й зменшити вираженість токсичної дії препарату.

Ключові слова: результати, експеримент, протизапальна дія, диклофенак натрію, тіотріазолін, кверцетин.

Фармацевтичний часопис 3'2008

ВСТУП. Диклофенак натрію є найпопулярнішим представником групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), "золотим стандартом" терапії запальних захворювань. Завдяки могутній анальгетичній та протизапальній активності, вигідним фармакокінетичним особливостям, позитивному впливу на тканинні суглоби препарат широко застосовується в клініці ревматологічних захворювань [1]. Проте фармакоепідеміологічні дані показують не тільки його широке застосування, але й причину частого виникнення побічних реакцій, серед яких найбільш поширеною і небезпечною є гастродуоденопатія [2, 3, 4].

Численні дослідження переконливо свідчать про те, що виразкові дефекти ШКТ обов'язково супроводжуються порушеннями мікроциркуляції, біохімічних процесів, запаленням, імунними порушеннями, де важлива роль належить активації процесів перекисного окислення ліпідів. Вільні радикали реалізують свою пошкоджувальну дію шляхом взаємодії з мембранами клітин, що призводить до порушення їх проникності, запуску вільнорадикальних реакцій, що дестабілізують мембрани, сприяє витоку ферментів з лізосом, інактивації ферментів окислення аероба, роз'єднуванню процесів окислювального фосфорилування і мутації.

Одним із способів підвищення якості лікування НПЗЗ є одночасне застосування препаратів даної групи з антиоксидантами [5, 6, 7], які принаймні знижують гастротоксичність НПЗЗ. Спектр біологічної дії антиоксидантів вельми різноманітний і зумовлений в основному їх захисними функціями, які виражаються здатністю нейтралізувати негативну дію вільних радикалів. До найвідоміших антиоксидантів належать токоферолі, кверцетин, препарати супероксиддисмутази, які хоч і дещо поступаються за протизапальною активністю традиційним НПЗЗ, проте мають значно менше побічних ефектів і мають широкий спектр фармакологічної дії. Поєднання НПЗЗ і антиоксидантів з протизапальними властивостями дозволить не тільки знизити дози НПЗЗ, що значно зменшує ризик виникнення побічних ефектів, але і перевести фармакотерапію запальних захворювань на новий якісний рівень. Так, одночасне застосування диклофенаку натрію та кверцетину дозволяє не тільки поліпшити результати лікування і якість життя хворих з остеоартрозом, але й сприяє попередженню гастропатій, викликаних диклофенаком натрію [8], а перспективний вітчизняний антиоксидант тіотріазолін дозозалежно інгібує процес виразкоутворення у щурів на тлі лікування індометацином і диклофенаком, при цьому його протекторний ефект порівнянний з таким, як у фамотидина й омепразола [9].

Мета дослідження – з'ясування протизапальної активності комбінацій диклофенаку натрію з

антиоксидантами – кверцетином і тіотріазоліном порівняно з сучасними представниками групи НПЗЗ – німесулідом, целекоксибом і лорноксикамом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проведено на 252 білих мишах масою 18-20 г, які були поділені на групи по 7 в кожній залежно від досліджуваного лікарського засобу (диклофенак натрію 10 мг/кг, німесулід 80 мг/кг, целекоксиб 50 мг/кг, лорноксикам 0,3 мг/кг, диклофенак натрію 5 мг/кг + тіотріазолін 15 мг/кг, диклофенак натрію 5 мг/кг + кверцетин 2,5 мг/кг, тіотріазолін 15 мг/кг, кверцетин 2,5 мг/кг). Протизапальну активність визначали на моделі гострого асептичного запалення, яке було викликано різними флогогенами: 1 % розчин карагеніну, 6 % розчин декстрану, 2 % розчин формаліну, 2 % суспензію зимозану [10]. Досліджувані препарати вводили перорально за 1 год до субплантарного введення 0,05 мл розчинів флогогенів.

Через 3 год на моделі карагенінового набряку, через 1 годину на решті всіх моделей тварин виводили з експерименту шляхом декапітації та на рівні тазостегнового суглоба ампутували запалені і незапалені задні лапи. Після цього кінцівки зважували. Активність досліджуваних речовин визначали за їх здатністю зменшувати розвиток набряку порівняно з контролем і виражали у відсотках, які показують наскільки лікарська речовина пригнічує розвиток набряку відносно контролю, де величина набряку приймається за 100 %.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного програмного пакета StatPlus 2007.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Для формування гострого асептичного запалення у мишей ми використовували різноманітні флогогени – карагенін, формалін, декстран, зимозан. Протизапальні засоби впливають на окремі патологічні та біохімічні механізми запалення або на декілька одночасно. Численні дані свідчать про те, що лікарські засоби, які проявляють активність при одних видах запалення, виявляються малоефективними при інших.

Карагенін є флогогеном, який викликає запальну реакцію завдяки активації циклооксигенази (ЦОГ). При цьому в схемі механізму запалення [11] в інтервалі між 2,5-3,5 год провідну роль в розвитку набряку відіграють простагландини. Зимозан – структурний полісахарид, що міститься в клітинній оболонці дріжджів, сприяє синтезу лейкотриєнів і також провокує розвиток запалення. Декстран сприяє вивільненню біогенних амінів – гістаміну і серотоніна. При формаліновому запаленні пусковим механізмом патологічного процесу є білкова деструкція мембран.

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

Pharmacological researches of biologically active substances

Всі досліджені НПЗЗ зменшують набряклість запаленої кінцівки тварин, що викликана карагеніном (табл. 1, рис. 1, 2). Цікаво, що кверцетин, який має антиліпооксигеназну активність, підсилює протизапальну активність диклофенаку натрію, який в комбінації з антиоксидантами використовується в дозі, в 2 рази меншій оптимальної протизапальної. Так, якщо диклофенак натрію (10 мг/кг) зменшує набряклість кінцівки на 50,9 %, то його застосування в меншій дозі та у поєднанні з кверцетином – на 52,2 %. Сам кверцетин має також достовірну антифлогістичну активність – 43,0 %. Ряд дослідників підтверджує антициклооксигеназну активність кверцетину [12, 13, 14], що, можливо, вносить вагомий вклад в його синергістичні взаємини з диклофенаком

натрію. Вплив кверцетину на розвиток запалення має полімодальний характер – препарат зменшує утворення NO у вогнищі запалення, завдяки інгібуванню чинників транскрипції іНОсинтази, пригніблює макрофагальну секрецію МУЛ-6, гістаміну, порушує утворення гістидин декарбоксилази [14, 15].

На 56,4 % зменшується маса набряклої лапи мишей при застосуванні диклофенаку натрію з тіотріазоліном, до того ж, що сам тіотріазолін має низьку антифлогістичну активність в умовах даної моделі (37,0 %). Ймовірно, більша синергістична активність НПЗЗ з тіотріазоліном, ніж з кверцетином, може бути виправдана різною дією компонентів комбінацій.

Таблиця 1. Антиексудативна активність досліджуваних лікарських засобів

Група	Препарат	Різниця між набряклою і здоровою кінцівкою, г
Карагенінове запалення		
1	Контроль	78,0±14,4
2	Диклофенак натрію, 10 мг/кг	38,3±14,6*
3	Диклофенак натрію, 5 мг/кг + Тіотріазолін, 15 мг/кг	34,0±18,4*
4	Диклофенак натрію, 5 мг/кг + Кверцетин, 2,5 мг/кг	37,3±17,6*
5	Німесулід, 80 мг/кг	40,9±19,4*
6	Целекоксиб, 50 мг/кг	36,6±11,0*
7	Лорноксикам, 0,3 мг/кг	34,6±14,4*
8	Тіотріазолін, 15 мг/кг	49,1±11,3*
9	Кверцетин, 2,5 мг/кг	44,4±16,9*
Зимозанове запалення		
1	Контроль	77,0±13,1
2	Диклофенак натрію, 10 мг/кг	48,7±13,5*
3	Диклофенак натрію, 5 мг/кг + Тіотріазолін, 15 мг/кг	51,6±19,7*
4	Диклофенак натрію, 5 мг/кг + Кверцетин, 2,5 мг/кг	40,0±10,7*
5	Німесулід, 80 мг/кг	32,3±8,8*
6	Целекоксиб, 50 мг/кг	44,3±19,9*
7	Лорноксикам, 0,3 мг/кг	53,9±18,7*
8	Тіотріазолін, 15 мг/кг	42,4±10,5*
9	Кверцетин, 2,5 мг/кг	42,6±10,9*
Декстранове запалення		
1	Контроль	86,0±11,5
2	Диклофенак натрію, 10 мг/кг	37,9±9,4*
3	Диклофенак натрію, 5 мг/кг + Тіотріазолін, 15 мг/кг	51,6±19,7*
4	Диклофенак натрію, 5 мг/кг + Кверцетин, 2,5 мг/кг	40,9±9,1*
5	Німесулід, 80 мг/кг	51,6±8,9*
6	Целекоксиб, 50 мг/кг	45,6±7,2
7	Лорноксикам, 0,3 мг/кг	55,9±11,5*
8	Тіотріазолін, 15 мг/кг	50,4±8,8*
9	Кверцетин, 2,5 мг/кг	40,4±10,1*
Формалінове запалення		
1	Контроль	107,0±10,9
2	Диклофенак натрію, 10 мг/кг	86,6±14,9*
3	Диклофенак натрію, 5 мг/кг + Тіотріазолін, 15 мг/кг	54,4±12,4*
4	Диклофенак натрію, 5 мг/кг + Кверцетин, 2,5 мг/кг	90,4±12,8*
5	Німесулід, 80 мг/кг	81,7±14,6*
6	Целекоксиб, 50 мг/кг	87,1±9,7
7	Лорноксикам, 0,3 мг/кг	72,1±9,6*
8	Тіотріазолін, 15 мг/кг	85,6±20,3
9	Кверцетин, 2,5 мг/кг	100,9±29,2

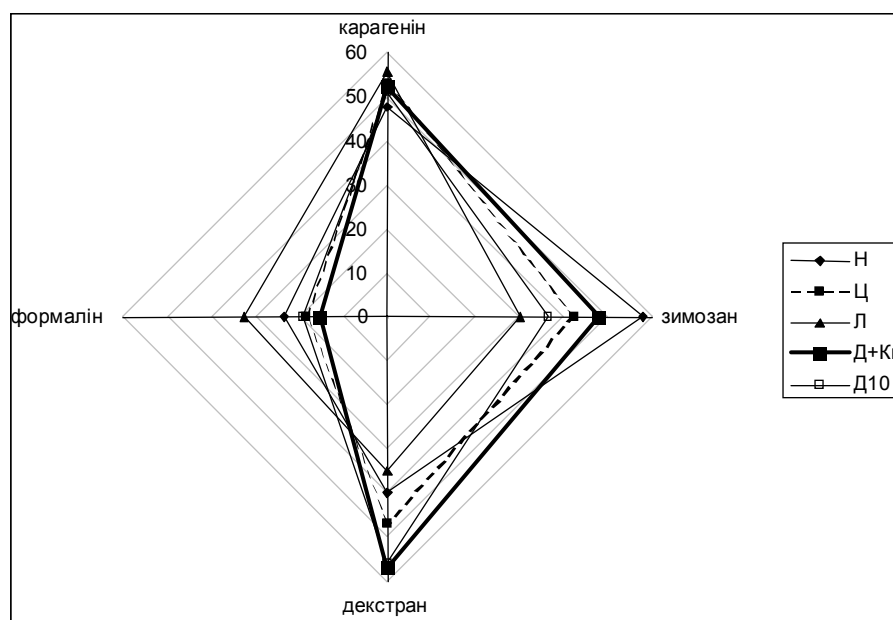


Рис. 1. Протизапальна активність досліджуваних НПЗЗ, а також комбінації диклофенаку натрію та кверцетину.
Примітка – всі зміни є достовірними порівняно з контролем.

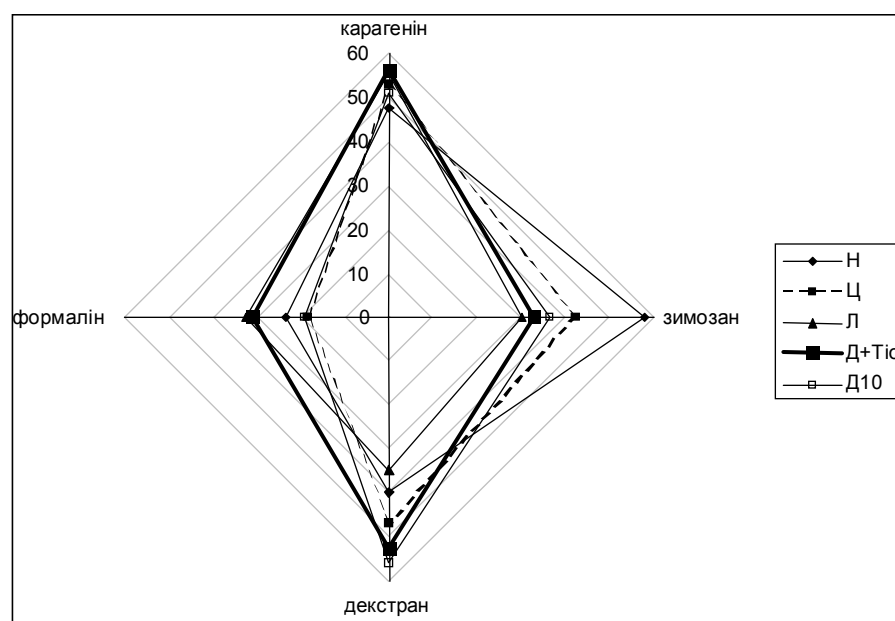


Рис. 2. Протизапальна активність досліджуваних НПЗЗ, а також комбінації диклофенаку натрію і тіотріазоліну.
Примітка – всі зміни є достовірними порівняно з контролем.

На зимозановій моделі запалення найбільш ефективними виявилися німесулід (58,1 %), диклофенак натрію з кверцетином (48,1 %) та антиоксиданти. Вважають, що виражений протизапальний ефект кверцетину зумовлений блокадою ферменту 5-ліпоксигенази та пригніченням внаслідок цього синтезу медіаторів запалення

лейкотриєнів з арахідонової кислоти [16, 17]. Продемонстровано здатність кверцетину блокувати фосфоліпазу А2 і запобігати вивільненню арахідонової кислоти з клітин.

Викид гістаміну здійснюється разом з викидом в навколишнє середовище всіх або частини гранул тканинних базофілів при їх дегрануляції.

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

Pharmacological researches of biologically active substances

Серотонін міститься в тромбоцитах, при руйнуванні яких він потрапляє в середовище, викликаючи підвищення проникності судин. На моделі декстранового запалення дуже активними виявилися тіотріазолін (41,3 %) і кверцетин (52,9 %), а також їх комбінації з диклофенаком натрію (52,5 % і 57,1 % відповідно). Антиоксиданти стабілізують мембрани клітин, лізосомальні мембрани

клітин запалення, перешкоджаючи при цьому розвитку первинної і вторинної альтерації, і, звичайно, послаблюючи прояв ексудативної фази. Взагалі вважають, що всі види набряків чутливі до дії речовин, які зменшують капілярну проникність [18], у зв'язку з чим кверцетин в наших експериментах ефективний на всіх моделях.

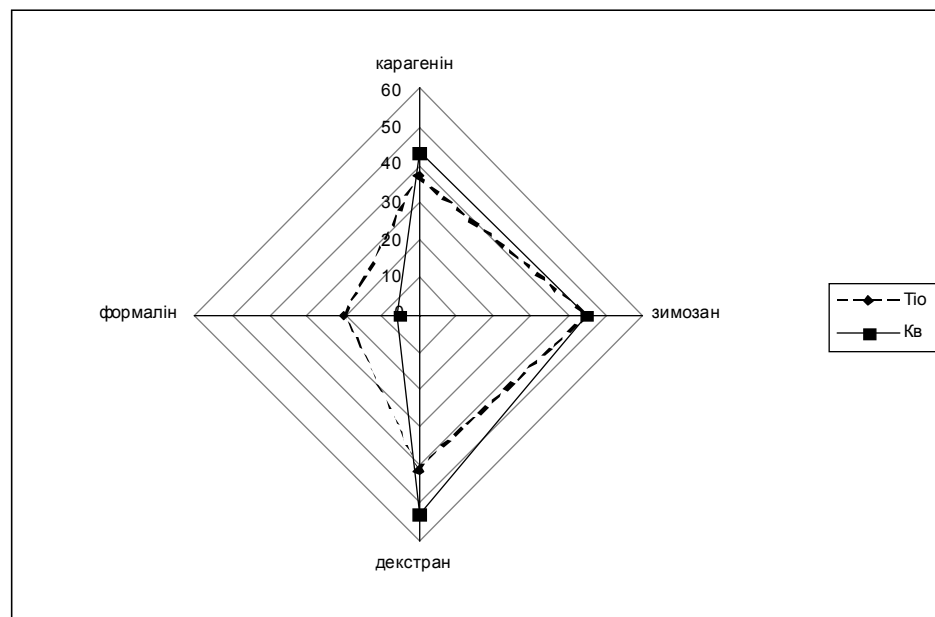


Рис. 3. Протизапальна активність досліджуваних кверцетину і тіотріазоліну.

Примітка – всі зміни (за винятком – кверцетину і тіотріазоліну при формаліновому набряку) є достовірними порівняно з контролем.

Разом з тим, відомо, в механізмі протизапальної дії диклофенаку натрію можуть відігравати вплив на медіаторні процеси запалення (гальмування синтезу гістидин- і 5-триптофандекарбоксілаз, "поволі діючої субстанції", утворення кінінів та ін.), втручання в деякі ферментативні реакції (протеоліз, окислювальне фосфорилування, синтез простагландинів), взаємодію з компонентами клітинних і субклітинних структур [18, 19]. Набряк, викликаний декстраном, найменше був зредукований препаратами порівняння – лорноксикамом, цефекоксиком і німесулідом.

На моделі формалінового запалення всі досліджувані лікарські засоби проявили слабку протизапальну активність. Проте тут заслуговує особливої уваги комбінація диклофенаку натрію з тіотріазоліном (протизапальна активність складає 31,2 %). Комбінація кверцетину з диклофенаком натрію продемонструвала таку дію, яка практично не відрізняється від монотерапії цим НПЗЗ в оптимальній протизапальній дозі, сам кверцетин зменшив набряк запаленої кінцівки тільки на 5,7 %. Тіотріазолін на 20 %, порівняно з контрольною групою, знизив масу набряклої

кінцівки. Відомо, при формаліновому запаленні пусковим механізмом патологічного процесу є білкова деструкція мембран. Можливо, тіотріазолін перешкоджає пошкодженню мембран і особливо їх білкового компоненту, проявляючи антиоксидантні властивості. Відомо, що тіотріазолін має високу антиоксидантну активність, яка реалізується на ініціальних етапах вільнорадикального окислення і полягає в інгібуванні процесів окислювальної модифікації білка [20]. Тіотріазолін, завдяки особливостям хімічної будови, зберігає тіосульфідну рівновагу в системі ред-оксі-регуляції, сприяючи посиленню синтезу чинників, що підвищують стійкість клітки до екстремальних дій. Можливо, ці якості дозволяють тіотріазоліну підсилити протизапальну дію диклофенаку, виявлену на даній моделі.

Таким чином, на всіх видах запалення найбільш активними антифлогістичними були лікарські засоби, що поєднують в собі диклофенак натрію і тіотріазолін, диклофенак натрію і кверцетин. Серед сучасних НПЗЗ найвищу активність продемонстрували німесулід і лорноксикам. Проте на підставі цих результатів ми можемо судити

лише про характер впливу препаратів на гостре запалення. Етіологічний чинник (у наших моделях – використані флогогени) виявився ініціатором, пусковим механізмом процесу, а далі запалення протікає за законами, властиві тканині, органу, організму в цілому. Значить, незалежно від типу флогогену, набряк кінцівки – це ознака запальної реакції, що має універсальні механізми розвитку, а могутні антиоксиданти – тіотри-

азолін і кверцетин – універсальні цитопротектори при різних типах екстремальної дії.

ВИСНОВКИ. 1. Диклофенак натрію, який використовували в субтерапевтичній дозі разом з антиоксидантами (тіотриазолін, кверцетин), має виражену протизапальну активність.

2. Зниження дози диклофенаку натрію та комбінування з антиоксидантами дозволить перешкодити розвитку гастротоксичності НПЗЗ.

Література

1. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: Литтерра, 2003. – С.22-34.
2. Свицицкий А.С., Пузанова О.Г. НПВС-гастропатия: состояние проблемы // Здоров'я України. – 2004. – № 3. – С.26-27
3. Whittle B.J. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol. 17, № 3. – P. 301-313.
4. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112, № 1. – P. 109-117.
5. Hiraishi H., Yajima N., Yamaguchi N. et al. Antioxidant protection against oxidant-induced damage in cultured gastric mucosal cells // Gastroenterol. Jpn. – 1993. – Vol. 28, № 5. – P.132-138.
6. Tanaka J., Yuda Y. Lipid peroxidation in gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rat // Biol. Pharm. Bull. – 1996. – Vol. 19, № 5. – P. 716-720.
7. Kusuhara H., Komatsu H., Sumichika H., Sugahara K. Reactive oxygen species are involved in the apoptosis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cultured gastric cells // Eur. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 383, № 3. – P. 331-337.
8. Загородний М. І. Вплив кверцетину на ульцерогенний ефект диклофенаку натрію // Лікарська справа. – 2003. – № 1-2. – С. 96-99.
9. Шевчук О.К., Степанюк Г.І. Вплив тіотриазоліну в порівнянні з фамотидином на ульцерогенну дію ортофену // Вісник Вінницького державного мед. університету. – 2002. – № 1. – С. 237-238.
10. Доклинические исследования лекарственных средств / Под ред. А.В. Стефанова – Киев: Изд.дом "Авиценна", 2002. – 562с.
11. Di Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced

in rats in different sites by carrageenan and turpentine // J. Pathol. – 1971. – Vol. 104, № 15. – P. 29.

12. Dongmo A.B., Miyamoto T., Yoshikawa K., Arihara S., Lacaille-Dubois M.A. Flavonoids from *Acacia pennata* and their cyclooxygenase (COX-1 and COX-2) inhibitory activities // Planta Med. – 2007. – Vol. 73, № 11. – P. 1202-1207.

13. Gutiérrez-Venegas G., Jiménez-Estrada M., Maldonado S., The effect of flavonoids on transduction mechanisms in lipopolysaccharide-treated human gingival fibroblasts // Int. Immunopharmacol. – 2007. – Vol. 7, № 9. – P. 1199-1210.

14. García-Mediavilla V., Crespo I., Collado P.S., Esteller A., Sánchez-Campos S., Tuñón M.J., González-Gallego J. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappa B pathway in Chang Liver cells // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 28, № 2-3. – P. 221-229.

15. Shaik Y.B., Castellani M.L., Perrella A. et al. Role of quercetin (a natural herbal compound) in allergy and inflammation // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2006. – Vol. 20, Suppl. 3-4. – P. 47-52.

16. Alcaraz M.J., Fernandez M.J. Modification of arachidonic metabolism by flavonoids // J. Ethnopharmacology. – 1987. – Vol. 21, № 3. – P. 209-229.

17. Hsien R. J., German J.E., Kinsella J.E. Relative inhibitory potencies of flavonoids on 12-lipoxygenase of fish oil // Lipids. – 1988. – Vol. 23, № 4. – P. 322-326.

18. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. – Київ: Здоров'я, 1975. – 240 с.

19. Лекарственная терапия воспалительного процесса / Я.А. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев, С.С. Либерман – М.: Медицина, 1988. – 240 с.

20. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др. – Запорожье, 2007. – 304 с.

УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИМЕНЕНИИ С АНТИОКСИДАНТАМИ ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

Е.А. Подплетняя, В.Ю. Слесарчук

Днепропетровская государственная медицинская академия

Резюме: в работе представлены результаты экспериментальных исследований противовоспалительного действия диклофенака натрия (в оптимальной дозе) и его комбинаций (диклофенак натрий в подпороговой

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

Pharmacological researches of biologically active substances

дозе) с тиотриазолином и кверцетином. Антиоксиданты значительно усиливают эффект нестероидного противовоспалительного средства, однако с разной интенсивностью на моделях воспаления с использованием разных флогенов. Такое применение позволяет снизить дозу диклофенака натрия и уменьшить выраженность токсического действия препарата.

Ключевые слова: результаты, эксперимент, противовоспалительное действие, диклофенак натрия, тиотриазолин, кверцетин.

THE INCREASE OF DICLOFENAC SODIUM EFFECTIVENESS AT ITS SIMULTANEOUS APPLICATION WITH ANTIOXIDANTS AT ASEPTIC INFLAMMATION

O.A. Podpletnya, V.Yu. Slesarchuk

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Summary: The article presents the results of experimental investigations of diclofenac sodium anti-inflammatory activity (in optimal dose) and its combinations (diclofenac sodium in sub threshold dose) with thiotriazoline and quercetin. Antioxidants considerably increase the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug, although with different intensity on the models of inflammation with using of different proinflammatory agents. Such use allows to decrease diclofenac sodium dose and lessen expressiveness of its toxic action.

Key words: results, experiment, anti-inflammatory action, diclofenac sodium, thiotriazoline, quercetin.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. Л.С. Фірою

УДК 615.244:615.322:616.36-002

ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО НА ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ, ВИКЛИКАНОГО ВВЕДЕННЯМ ТЕТРАХЛОРМЕТАНУ

©Л.М. Вороніна, А.Л. Загайко, І.В. Сенюк, О.В. Файзуллін

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено вивчення впливу густого екстракту з листя винограду культурного на гістоморфологічні показники печінки щурів в умовах хронічного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном. Було показано, що тривале введення 50 % оліного розчину тетрахлорметану призводить до значних дистрофічних та некротичних змін у тканині печінки дослідних тварин. У значної частини тварин ці зміни супроводжуються розвитком фіброзу та утворенням вузликів за типом "несправжніх часточок". Встановлено, що введення дослідним тваринам густого екстракту з листя винограду культурного в дозі 100 мг/кг обмежує некроз, розвиток жирової та балонної дистрофії, значною мірою попереджає розвиток фіброзу. Встановлено також, що силібор, так само, як і досліджувана субстанція, чинить позитивний вплив на гістоморфологічну будову печінки дослідних тварин, але за виразністю дії поступається досліджуваному екстракту.

Ключові слова: гепатопротектори, гепатити, екстракт з листя винограду культурного.

ВСТУП. Хронічні захворювання печінки поширені та являються серйозною проблемою для системи охорони здоров'я у всьому світі. Причин, що викликають захворювання печінки, дуже багато. Мільйони людей інфіковані вірусами гепатиту В та С, зростання захворюваності вірусними гепатитами спостерігається через поширення наркоманії, недотримання правил особистої

гігієни, низький рівень інформованості населення про шляхи поширення та засоби захисту. На жаль, спостерігається зростання вживання алкоголю та інших токсичних речовин, що є другою за значенням причиною розвитку хронічних захворювань печінки [1, 6, 9, 10]. Сучасна номенклатура гепатопротекторних засобів включає відносно велику кількість препаратів, проте