

УДК 582.824:547.979.7:54.06

О. А. Левашова, В. П. Гапоненко
Харьковский национальный медицинский университет, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ПОИСК И СОЗДАНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В данном сообщении приведены результаты изучения фармакологической активности суммарных флавоноидных препаратов (субстанций), полученных из рододендрона желтого (*Rhododendron Luteum Sweet.*) и зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum L.*). Влияние флавоноидных веществ, представленных группой кверцетина, кемпферол, мирицетин, на болевую чувствительность изучалось в опытах на мышах по общепринятым тестом горячей пластинки. Исследуемым животным вводили вещества внутривенно в дозах 25-100 мг / кг. Изменения порога болевой чувствительности (ПБЧ) регистрировали в динамике. Установлено, что все исследуемые вещества увеличивают ПБЧ, при этом выраженность обезболивающего действия зависит от дозы. Максимальное удлинение ПБЧ наступает через 30 минут после введения веществ, что позволило вычислить графически ED₅₀ для каждого из них на уровне максимального эффекта. Анализ величин ED₅₀ показал, что суммарные флавоноидные препараты, полученные из рододендрона желтого (ED₅₀ составляет 22.0 мг / кг) и зверобоя продырявленного (ED₅₀ - 21.0 мг / кг) обладают выраженной и равнозначной обезболивающим действием. Суммарный флавоноидный препарат с рододендрона желтого (рододендрин) представляет собой кристаллическую сумму флавоноидов, Агликоны которых кверцетин, мирицетин, кемпферол, а углеродными компонентами - L-арабиноза, L-рамноза, D-галактоза. В состав предлагаемого нами полифенольного комплекса зверобоя (ПФК) входит в 65% флавоноидов, 35% составляют катехины, ксантоны, оксикоричные кислоты, диантроны и др. ПФК, как активный фармакологический ингредиент, входящий в состав комплексного растительного препарата Фитолит, который применяется при лечении мочекаменной болезни и хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. Полученные данные дополняют и обогащают спектр фармакологических эффектов флавоноидных соединений и растений, содержащих их, что является важным обстоятельством в их терапевтическом использовании, а также свидетельствует в пользу изыскания и создание новых эффективных и безопасных обезболивающих средств среди веществ природного происхождения.

Ключевые слова: флавоноиды, анальгетики, природное происхождение.

В настоящее время в научной и практической медицине возрос интерес к поиску и созданию новых эффективных и безопасных обезболивающих средств, особенно ненаркотического действия. В связи с этим активизировалось изучение анальгетической активности растений и выделенных из них веществ, относящиеся к различным классам соединений (алкалоиды, кумарины, флавоноиды и др.).

Флавоноидные соединения, как известно, обладают спазмолитической, желчегонным и гаптозащитным, диуретическим и гипозотемическим, мембраностабилизирующим действиями [1, 2]. На их основе созданы и выпускаются фармацевтической промышленностью Украины такие препараты, как фламин, флакумин, конвафлавин, силибор, ликвиритон, калефлон и др.

Целью работы было изучение фармакологической активности суммарных флавоноидных препаратов (субстанций), полученных из различных растительных видов сырья.

Материал и методы исследования. Объектами изучения были суммарные флавоноидные препараты, полученные из рододендрона желтого (*Rhododendron Luteum Sweet.*) и зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum L.*) [3, 4]. Фармакологическими исследованиями суммарных флавоноидных препаратов было установлено, что они обладают выраженным анальгезирующим действием. Влияние флавоноидсодержащих экстрактов, представленных группой кверцетина, кемпферола, мирицетина, на болевую чувствительность изучалась в опытах на мышах по общепринятому тесту горячей пластинки. Исследуемые животным вводили внутривенно в дозах 25-100 мг/кг. Изменения порога болевой чувствительности (ПБЧ) регистрировали в динамике.

В результате проведенных фармакологических исследований установлено, что все изучаемые вещества удлиняют ПБЧ, а выраженность обезболивающего действия зависит от дозы вводимых веществ. Максимальное удлинение ПБЧ наступает через 30 минут после введения веществ, что позволило вычислить графически ЭД₅₀ для каждого из них на уровне максимального эффекта. Анализ величин ЭД₅₀ показал, что суммарные флавоноидные препараты, полученные из рододендрона желтого (ЭД₅₀ составляет 22.0 мг/кг) и зверобоя продырявленного (ЭД₅₀ – 21.0 мг/кг) обладают выраженным и равнозначным обезболивающим действием (табл.).

Суммарный флавоноидный препарат из рододендрона желтого (рододендрин) представляет собой кристаллическую сумму флавоноидов, агликонами которых являются кверцетин, мирицетин, кемпферол, а углеводными компонентами – L-арабиноза, L-рамноза, D-галактоза. Кроме того, как показали фармакологические исследования, этот препарат обладает

комплексом фармакологічного действия, а именно желчегонним, протівовоспалительним и спазмолитическим.

Таблица

Анальгезирующее действие суммарных флавоноидных препаратов из рододендрона желтого и зверобоя продырявленного

Название препарата	Доза репарата, мг/кг	Порог болевой чувствительности после введения препарата через			
		15 мин	30 мин	60 мин	90 мин
Суммарный флавоноидный препарат из р.желтого	25	9.0±0.95	12.0±1.21	10.0±1.18	9.1±0.93
	50	14.0±1.22	18.0±1.97	15.0±1.29	11.0±1.40
	100	16.4±1.86	19.0±2.00	17.0±1.63	11.0±1.18
Полифенольный комплекс зверобоя	25	9.0±0.87	12.4±0.95	10.0±0.93	9.1±0.84
	50	13.0±1.34	17.5±1.29	14.0±1.41	10.0±1.30
	100	15.6±1.40	19.0±1.44	15.0±1.49	10.0±1.20

В состав предложенного нами полифенольного комплекса зверобоя (ПФК) входит до 65% флавоноидов, 35 % составляют катехины, ксантоны, оксикоричные кислоты, диантроны и др. Выявлено также, что данный ПФК обладает комплексом фармакологического действия – протівовоспалительным, капилляроукрепляющим, диуретическим и гипоазотемическим. ПФК, как активный фармакологический ингредиент, входит в состав комплексного растительного препарата Фитолит, применяемый при лечении мочекаменной болезни и хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

Выводы

1. Проведенные фармакологические исследования суммарных флавоноидных препаратов, выделенных из рододендрона желтого и зверобоя продырявленного, показали, что они обладают выраженным и равнозначным анальгезирующим действием.
2. Полученные данные дополняют и обогащают спектр фармакологических эффектов этих соединений и растений, содержащих их, что является важным обстоятельством в их терапевтическом использовании, а также свидетельствует в пользу изыскания и создания новых эффективных и безопасных обезболивающих средств среди веществ природного происхождения.
3. Основными направлениями их практического использования представляется профилактическая медицина и гериатрия. Перспективные лекарственные формы – пероральные растворы, желе, сиропы, бальзам.

Список литературы

1. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications / Edited by Øyvind M. Andersen and Kenneth R. Markham. – Boca Raton; London; New York: CRC Press Taylor & Francis Group, - 2006. – 1197 p
2. Galeotti N., Ghelardini C. (2012) St. John's wort relieves pain in an animal model of migraine. Eur. J. Pain, Nov. 14.
3. World Health Organization (2002) WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 2. Herba Hyperici. World Health Organization, Geneva, P. 149–171.
4. Александрова М.С. Рододендроны / М.С. Александрова // - М.: Изд-во Кладезь-Букс, - 2004. 112 с.

Реферати

ПОШУК І СТВОРЕННЯ АНАЛЬГЕТИКІВ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Левашова О. Л., Гапоненко В. П.

У даному повідомленні наведено результати вивчення фармакологічної активності сумарних флавоноидних препаратів (субстанцій), отриманих з рододендрона жовтого (*Rhododendron luteum Sweet.*) і звіробію звичайного (*Hypericum perforatum L.*). Вплив флавоноидних речовин, представлених групою кверцетину, кемпферолу, мірицетину, на больову чутливість вивчався в дослідах на мишах за загальноприйнятим тестом гарячої пластинки. Досліджуваним тваринам вводили речовини внутрішньочеревно в дозах 25-100 мг / кг. Зміни порогу больової чутливості (ПБЧ) реєстрували в динаміці. Встановлено, що всі досліджувані речовини подовжують ПБЧ, при цьому вираженість знеболуючої дії залежить від дози. Максимальне подовження ПБЧ настає через 30 хвилин після введення речовин, що дозволило обчислити графічно ЕД50 для кожного з них на рівні максимального ефекту. Аналіз величин ЕД50 показав, що сумарні флавоноидні препарати, отримані з рододендрона жовтого (ЕД50 становить 22.0 мг/кг) і звіробію звичайного

RESEARCH AND DEVELOPMENT OF NATURAL ANALGETICS

Levashova O. L., Gaponenko V. P.

This report presents results from the study of pharmacological activity of total flavonoid content (substances) received from yellow rhododendron (*Rhododendron luteum Sweet.*) and common St. John's wort (*Hypericum perforatum L.*). Influence of flavonoid substances represented by group of quercetin, kaempferol, myricetin, on pain sensitivity, was studied on mice using conventional hot plate test. The test animals were injected intraperitoneally at doses of 25-100 mg / kg. Changes in pain threshold (PT) were recorded in the dynamics. It was found that all the studied substances increase PT, thus expression of analgesic effect is dose-dependent. Maximal pain threshold elongation occurs after 30 minutes after the injection of substances allowing calculating graphically ED50 for each of them at the level of the maximal effect. Analyze of ED50 values showed that total flavonoid preparations derived from yellow rhododendron (ED50 of 22.0 mg / kg) and common St. John's wort (ED50 - 21.0 mg

(ЕД50 – 21.0 мг/кг) володіють вираженою і рівнозначною знеболюючою дією. Сумарний флавоноїдний препарат з рододендрона жовтого (рододендрин) являє собою кристалічну суму флавоноїдів, агліконами яких є кверцетин, мірицетин, кемпферол, а вуглеводними компонентами - L-арабіноза, L-рамноза, D-галактоза. До складу запропонованого нами поліфенольного комплексу звіробію (ПФК) входить до 65% флавоноїдів, 35% складають катехіни, ксантони, оксикоричні кислоти, діантрони та ін. ПФК, як активний фармакологічний інгредієнт, входить до складу комплексного рослинного препарату Фітоліт, який застосовується при лікуванні сечокам'яної хвороби і хронічних запальних захворювань сечовивідних шляхів. Отримані дані доповнюють і збагачують спектр фармакологічних ефектів флавоноїдних сполук і рослин, що містять їх, що є важливою обставиною в їх терапевтичному використанні, а також свідчить на користь вишукування та створення нових ефективних і безпечних знеболюючих засобів серед речовин природного походження.

Ключові слова: флавоноїди, анальгетики, природне походження.

/ kg) have significant and equivalent analgesic effects. Total flavonoid preparation from rhododendron yellow (rododendrin) represents the crystalline sum of the flavonoid. Aglycones presented by quercetin, myricetin, kaempferol, and carbohydrate components are L-arabinose, L-rhamnose, D-galactose. The composition of proposed polyphenol complex of Hypericum (PFC) contains up to 65% flavonoids, 35% are catechins, xanthenes, hydroxycinnamic acids, dianthrones and others. PFC as pharmacological active ingredient includes in the herbal complex preparation Phytolytum used in the treatment of urolithiasis and chronic inflammatory diseases of the urinary tract. The obtained data complete and enrich the range of pharmacological effects of these compounds and the plants containing them, which is an important factor in their therapeutic use and also indicate possibility of further research and creation of new effective and safe analgesics among the substances of natural origin.

Key words: flavonoids, analgesics, natural origin.

Стаття надійшла 6.03.2015 р.

Рецензент Бобирьов В.М.

УДК 616.24-002.592.091.8:617.711-004.3

Ліскіна І.В., Мельник О.О., Кузовкова С.Д., Загаба Л.М.
Державна установа «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

ПОРУШЕННЯ ЖИРОВОГО ОБМІНУ В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОМАХ ЛЕГЕНЬ У ФАЗІ ПРОГРЕСУВАННЯ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

В роботі вивчені розподіл жиркових сполук і наявність пінистих макрофагів в легеневій тканині з туберкульозами з різною активністю специфічного запального процесу. Встановлені гістологічні ознаки порушення жирового обміну: накопичення великої кількості вільних жиркових сполук у казеозному некрозі і капсулі туберкульозу, гранульомах. Наявність у більшості спостережень значних скупчень пінистих макрофагів в альвеолах є передумовою можливості розповсюдження інфекції при активності специфічного запального процесу.

Ключові слова: туберкульоз легень, прогресування туберкульозного процесу, ліпіди, пінисті макрофаги.

Легені відіграють значну роль у жировому обміні організму людини. Різні фази жирового метаболізму в легенях можуть супроводжуватись появою морфологічно вагомих краплин жиру чи жирового просякання тих чи інших елементів легеневої тканини. В нормальних (здорових) легенях жирові сполуки можуть визначатися в мінімальній кількості. При туберкульозному ураженні значна їх кількість виявляється в легеневій тканині у пінистих макрофагах і клітинах альвеолярного епітелію, в туберкульозній специфічній грануляційній тканині і гранульомах, у вигляді дифузного просякнення сирнистих мас, іноді – впродовж еластичних волокон альвеолярних перетинок.

В останні роки встановлено, що альвеолярні макрофаги під впливом міколевої кислоти вірулентних мікобактерій туберкульозу (МБТ) перетворюються на пінисті макрофаги (ПМ) [3]. Останні, при певних умовах, можуть втрачати свою фагоцитарну та бактерицидну активність, що дозволяє МБТ персистувати тривалий час в дормантному стані, використовуючи ліпідні накопичення ПМ для свого живлення [4]. Апоптоз ПМ, які фагоцитували МБТ, призводить до загибелі і самих клітин, і МБТ, у той час, коли некроз інфікованих ПМ сприяє вивільненню МБТ і розповсюдженню інфекції [5].

В останні роки відмічається підвищення уваги до туберкульозу (Т) легень, що обумовлено значною питомою вагою випадків Т легень в структурі сучасного легеневого туберкульозу. Так, серед хворих фізіохірургічного профілю Т легень складають найбільший відсоток – 35,5 % [1], причому в 20,8 % випадків Т легень при морфологічному дослідженні визначали високий ступінь активності специфічного запального процесу, що вказує на прогресування захворювання [2].

Зважаючи на сучасні відомості щодо порушень жирового обміну в легеневій тканині на тлі туберкульозного ураження та нових знань щодо внеску ПМ у розповсюдження туберкульозної