

medical students]. *Sovremennye issledovaniya sotsial'nykh problem (elektronnyy nauchnyy zhurnal)*. 2013;3(23). Russian. Available from: [http://journal-s.org/index.php/sisp/article/view/3201317/pdf\\_169](http://journal-s.org/index.php/sisp/article/view/3201317/pdf_169)

9. Mamayeva NA, Agapova YuB. [Formation of educational motivation of students of technical colleges]. *Vestnik AGTU*. 2008;1(42):207-10. Russian.

10. Rean AA, Yakunin VA, Badmaevoy NTs. [The technique for the diagnosis of students' learning motivation]. *Vliyanie motivatsionnogo faktora na razvitiye umstvennykh sposobnostey: monograph*. Ulan-Ude. 2004;151-4. Russian.

11. Mirnaya AB, Nozhkina IN, Seleverstova TA. [Motivation of educational activity of students]. *Inter. J. Experimen. Education*. 2011;8:66. Russian.

12. [Pedagogy]. *Textbook of students training in specialities in the sphere "Education and pedagogics"* M. Gumanitar. izd. tsentr VLADOS, 2007;2(2):575. Russian.

13. Rysev NYu. [11 rules the head]. SPb: Piter. 2007;224. Russian.

14. Filimonenko AA. [The influence of representations of students about the value of higher education on the learning motivation (for example, students FESTU)]. *Conference: Pedagogika i psikhologiya: trendy, prob-*

*lemy, aktual'nye zadachi*; 2012 Sep 28; Krasnodar. 2012:27-31. Russian.

15. Yarullina LR. [Development of educational motivation of students of private universities lyrics]. *Vestnik Akademii upravleniya «TISBI»*. Kazan'. 2001;2:122-3. Russian.

16. Yashnik NV. [Formation of motivational sphere in preparing of future economists]. *Upravlinnya v osviti: materiali V mizhnar. nauk.-prakt. konf. 14 – 16 kvitnya 2011, L'viv. Vid-vo L'vivs'koï politekhniky*. 2011;359-60. Ukrainian.

17. Ball S. *Motivation in education*. New York: Academic Press. 1977;204.

18. Boekaerts M. *Motivation to learn: Educational practices series–10*. Bellegarde: SADAG. 2002;28.

19. Bower WS, Boyer JL, Scheirer EA. *Research related to academic achievement motivation: An illustrative review*. *Theory Into Practice*. 1970;9(1):33-46.

20. Moen RE, Doyle O, Kenneth Jr. *Measures of academic motivation: A conceptual review*. *Res. in Higher Education*. 1978;8(1):1-23.

21. *Science of Survival: Prediction of Human Behavior*. Copenhagen, Denmark: New Era Publications International ApS, 2007;713.

Стаття надійшла до редакції  
30.03.2015



УДК 615.254.2:615.276:616-092.9.

*Т.И. Ермоленко*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА УРОЛИТОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

*Харьковский национальный медицинский университет  
кафедра фармакологии и медицинской рецептуры  
(зав. – д. фарм. н., проф. Т.И. Ермоленко)  
пр. Ленина, 4, Харьков, 61022, Украина  
Kharkiv National Medical University  
Department of Pharmacology and Medical recipes  
Lenin av., 4, Kharkov, 61022, Ukraine  
e-mail: ermolenko\_tamara@mail.ru*

**Ключевые слова:** *уролитиаз, воспаление, биологически активные вещества, флавоноиды, противовоспалительная активность*

**Key words:** *urolithiasis, inflammation, biologically active substances, flavonoids, anti-inflammatory activity*

**Реферат.** *Експериментальне вивчення протизапальної активності нового комбінованого препарату уролітолітичної дії. Ермоленко Т.І. Лікарські засоби рослинного походження чинять різносторонній комплексний вплив на перебіг патологічного процесу в нирках завдяки біологічно активним сполукам. А саме: безпосередній вплив на процес каменеутворення. Пошук лікарських засобів, які у своєму складі містили б*

високобіологічні сполуки рослинного походження, є актуальною проблемою для сучасної фармакології. Метою дослідження було вивчення протизапальної активності нового комбінованого препарату уролітичної дії, до складу якого входять сумарний рослинний екстракт та буферний комплекс сукцинатів. Матеріали і методи: асептичне ексудативне запалення викликали за допомогою субплантарного введення в праву задню лапу щурів 0,1 мл 1% розчину  $\lambda$ -карагеніну, дослідний препарат вводили в дозах 1, 2 і 4 мл/кг. Вплив препарату, що вивчався, оцінювали за показником об'єму набряку кінцівок. Показано, що виразність антиексудативної дії фларосукцину мала дозозалежний характер, збільшуючись від дози 1,0 мл/кг до дози 2,0 мл/кг (на 5,5%). Подальше підвищення дози до 4,0 мл/кг не позначалося істотним підвищенням активності. Протизапальна активність препарату варіювала від 25 до 33%, що можна розцінювати як досить виразну, оскільки при фармакологічному вивченні протизапальних засобів значущим є рівень фармакологічної активності не менше 20%.

**Abstract. Experimental study of anti-inflammatory activity of the new combined with drug urolytolytic action. Iermolenko T.I.** Herbal medicines provide their versatile complex influence on the course of the pathological process in the kidneys due to biologically active compounds. Specifically, they cause the direct impact on the concretions formation. The search of drugs which would contain high biological compounds of plant origin is an actual issue of modern pharmacology. The aim of investigation was to study the anti-inflammatory activity of the new combined drug of urolytolytic action, which includes the total plant extract and succinate buffer complex. Materials and methods: aseptic exudative inflammation was caused by subplantar introduction of 0,1 ml of 1% solution of  $\lambda$ -karragenin in the right hind paw of rats, the investigated drug was administered at doses 1, 2 and 4 ml/kg. The influence of the studied drug was evaluated in terms of swelling limbs volume. It is shown that the severity of antiexudative action of flarosuccine had dose-dependent nature, increasing from dose of 1,0 ml/kg to 2,0 ml/kg (by 5,5%). Further dose increase to 4,0 ml/kg, was not defined by significant increase of activity. Anti-inflammatory activity of the drug ranged from 25 to 33%, which can be regarded as quite distinct, since in pharmacological study of anti-inflammatory drugs pharmacological activity level of at least 20% is significant.

Биологически активные компоненты, входящие в состав препаратов растительного происхождения, относятся к самым разнообразным химическим соединениям, которые по химической структуре подобны или даже идентичны физиологически активным веществам организма человека. Поэтому препараты растительного происхождения более физиологично включаются в биохимические процессы человеческого организма, чем синтетические лекарства [8]. Потребность в препаратах с нефропротекторной активностью особенно актуальна сегодня. В большинстве случаев для лечения заболеваний мочевыделительной системы используется комбинация нескольких синтетических лекарственных средств. Эффективность такой терапии несомненна, однако с увеличением количества одновременно принимаемых препаратов их побочные эффекты могут также добавляться.

Анализ литературы позволил установить, что лекарственные средства растительного происхождения оказывают разностороннее комплексное воздействие на течение патологического процесса в почках, что имеет несомненные преимущества. А именно, непосредственное влияние на процесс камнеобразования, стабилизацию ионной силы мочи и ингибиторов камнеобразования, ускорение отхождения камней, их фрагментов и песка после разрушения их методом дистанционной

литотрипсии, возможность длительного применения без выраженных побочных эффектов [1,3,4]. Пополнение ассортимента лекарственных средств, которые в своем составе содержали бы высокобиологические соединения растительного происхождения, является актуальной проблемой, поскольку спрос на них стремительно растет. Для лечения и метафилактики мочекаменной болезни (МКБ) на фармацевтическом рынке Украины присутствуют комбинированные лекарственные препараты растительного происхождения, действие которых обусловлено биологически активными веществами, которые входят в их состав и обладают спазмолитическим, антисептическим, противовоспалительным, мочегонным действием, а также способствуют выведению камней и их растворению.

Научными сотрудниками ПАО НПЦ «Борщевский ХФЗ» разработан новый оригинальный комбинированный лекарственный препарат уролитического действия для лечения и метафилактики МКБ фларосукцин в форме сиропа, который в своем составе содержит суммарный растительный экстракт листьев березы, цветков липы, травы астрагала серпоплодного и буферный сукцинатный комплекс.

Биологически активные вещества лекарственных растений, входящих в состав препарата, известны и спектр их фармакологической активности всесторонне изучается учеными.

Противовоспалительное действие растительных фенольных соединений связано с торможением экссудативных процессов воспаления, что объясняется способностью флавоноидов ограничивать тканевые эффекты цитокининов и провоспалительных простагландинов [10].

В патогенезе уролитиаза важную роль играют факторы, связанные с инфекцией и воспалением мочевых путей, патологическими изменениями их верхних отделов, что может привести к нарушению уро- и гемодинамики, устойчивого сдвига рН мочи и в дальнейшем к камнеобразованию. С другой стороны, наличие конкрементов в мочевых путях повышает риск микротравмирования, возникновение очагов воспаления и присоединение инфекции [7]. Именно поэтому одним из направлений патогенетической терапии уролитиаза является применение лекарственных средств, которые оказывают коррекционное воздействие на инфекционно-воспалительный и воспалительный варианты развития заболевания. Наличие в составе изучаемого препарата суммарного экстракта лекарственных растений (астрала серпоплодного, листья березы, цветков липы), богатого на полифенольные соединения, обуславливает проявление противовоспалительного действия, для подтверждения которого проведено экспериментальное исследование.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

С целью изучения противовоспалительного действия в эксперименте общепринятым является моделирование асептического экссудативного воспаления. Классической моделью считается карагениновый отек конечности у крыс, в развитии которого важную роль играют различные медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, кинины, простагландины).

Экспериментальные исследования проводились согласно требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, ко-

торые используются в исследовательских и других научных целях (Страсбург, 1986 г.) [9], методических рекомендаций утвержденным ГФЦ МОЗ Украины (Стефанов А.В., 2002) [2], Комитета по Биоэтике НфаУ (протокол № 11 от 16.11.2011 г.).

Для оценки выраженности антиэкссудативного действия изучаемого препарата выбрано несколько доз – 1, 2 и 4 мл/кг [6]. Препаратом сравнения избран диклофенак натрия в дозе 8 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>), который считается «золотым стандартом» противовоспалительной терапии.

Исследования проводились на 30 белых крысах обоего пола массой 150-180 г, которые были распределены на 5 исследовательских групп по 6 животных в каждой: 1 группа - контрольная патология; 2 группа - животные, получавшие фларосукцин в дозе 1,0 мл/кг; 3 группа – животные, получавшие фларосукцин в дозе 2,0 мл/кг; 4 группа - животные, получавшие фларосукцин в дозе 4,0 мл/кг; 5 группа - животные, получавшие диклофенак натрия в дозе 8,0 мг/кг.

В начале эксперимента всем животным, за исключением группы контрольной патологии, однократно внутривенно вводили исследовательские препараты. Через час после этого у всех животных воспроизводили патологию. Асептическое экссудативное воспаление вызывали с помощью субплантарного введения в правую заднюю лапу 0,1 мл 1% раствора λ-карагенина (Sigma, США) [2]. Для определения антиэкссудативной активности использовали показатели отека конечностей через 3 часа после введения флоггена (на пике развития отека) и выражали в процентах по степени уменьшения отека у животных, получавших препараты, по сравнению с животными группы контрольной патологии. Объем отека определяли с помощью плетизмометра и отражали в условных единицах.

Противовоспалительную активность рассчитывали по формуле:

$$ПА = \frac{\Delta V_k - \Delta V_d}{\Delta V_k} \times 100\%,$$

ПА – противовоспалительная активность, %;

$\Delta V_k$  – средняя величина отека в группе контрольной патологии;

$\Delta V_d$  – средняя величина отека в исследовательской группе.

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием критериев Фишера – Стьюдента с помощью компьютерных программ [5].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Измерение стопы у животных группы контрольной патологии через 3 часа после инъекции флоггена показало рост ее объема в

1,45 раза по сравнению с исходным значением ( $2,30 \pm 0,03$  против  $1,51 \pm 0,01$  усл. ед.). Прирост объема стопы составил  $0,80 \pm 0,03$  усл. ед. (табл. 1). Полученный результат свидетельствует о развитии экссудативной фазы воспаления, основным признаком которой является формирование отека.

Как видно из таблицы, исследуемый препарат фларосукцин во всех выбранных дозах оказывал тормозящее влияние на развитие отека по срав-

нению с контрольной патологией в срок наблюдения. Противовоспалительная активность препарата варьировала от 25 до 33%, что можно расценивать как достаточно выразительную, поскольку при фармакологическом изучении противовоспалительных и анальгетических средств, особенно на этапах скринингового исследования, значимым является уровень фармакологической активности не менее 20% [2].

## Противовоспалительная активность препарата фларосукцин на модели карагенинового отека (n = 6)

Условия исследования	Прирост объема стопы, усл. ед.	Антиэкссудативная активность, %
контрольная патология	$0,80 \pm 0,03$	–
фларосукцин, 1,0 мл/кг	$0,60 \pm 0,04$	25,16
фларосукцин, 2,0 мл/кг	$0,55 \pm 0,07^*$	30,61
фларосукцин, 4,0 мл/кг	$0,54 \pm 0,06^*$	32,66
диклофенак натрия, 8 мг/кг	$0,44 \pm 0,06^*$	44,86

Примечания: 1. \* – расхождение вероятного характера по сравнению с контрольной патологией ( $p \leq 0,05$ ); 2. n – количество животных в группе.

Выраженность антиэкссудативного действия фларосукцина носила дозозависимый характер, увеличиваясь наиболее очевидно от дозы 1,0 мл/кг к дозе 2,0 мл/кг (на 5,5%). Дальнейшее повышение дозы до 4,0 мл/кг не сказывалось существенным повышением активности, хотя и носило характер недостоверной тенденции. Стоит отметить, что в группах животных, получавших фларосукцин в дозах 2,0 мл/кг и 4,0 мл/кг, расхождение значения прироста отека стопы носило статистически достоверный характер по сравнению с контрольной патологией. Относительно препарата сравнения диклофенака натрия, фларосукцин во всех дозах показал менее выразительное действие, о чем свидетельствует значение показателя противовоспалительной активности. Такое явление прогно-

зируемо, поскольку препараты растительного происхождения оказывают более умеренное фармакологическое действие, чем синтетические препараты, но выгодно отличаются от последних высоким уровнем безопасности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемый препарат фларосукцин в диапазоне условнотерапевтических доз проявлял выраженный (на уровне 30%) противовоспалительный эффект. Таким образом, полученные результаты согласуются с данными литературы о наличии у фитопрепаратов, богатых полифенольными соединениями, угнетающего влияния на медиаторные механизмы воспаления, опосредованные простагландинами, гистамином, кининами и др.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антиоксидантная активность сухого экстракта подземных органов *Astragalus membranaceus* и его фракций / А.А. Тропова, Э.Т. Батоцуренова, Д.Н. Оленников [и др.] // Сибирск. мед. журнал. – 2012. – Т. 114, № 7. – С. 107–109.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации / под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
3. Макарова М.Н. Биодоступность и метаболизм флавоноидов / М.Н. Макарова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2011. – Т. 74, № 6. – С. 33–40.
4. Попов А.М. Механизмы протективной фармакологической активности флавоноидов / А.М. Попов, О.Н. Кривошапка, А.А. Артюкова // Биофармацевтический журнал. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 27–41.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – 4-е изд. / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

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

7. Тареева И.Е. Почечнокаменная болезнь: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 413–421.

8. Чекман І.С. Фітотерапія: експериментально-клінічний аспект / І.С. Чекман // Експерим. і клініч. медицина. – 2007. – № 1. – С. 11–14.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

10. Flavonoids: prospective drug candidates / L.H. Cazarolli, L. Zanatta, E.H. Alberton [et al.] // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 8, N 13. – P. 1429–1440.

## REFERENCES

1. Toropova AA, Batotcirenova ET, Olejnikov DN. [Antioxidant activity of dry groundwater bodies extract *Astragalus membranaceus* and its fractions]. *Siberian Medical Journal*. 2012;114(7):107–9. Russian.

2. Stefanov AV. [Preclinical drugs studies: method. rivers.]. 2002;528. Russian.

3. Makarova MN. [Bioavailability and metabolism of flavonoids]. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011;74(6):33–40. Russian.

4. Popov AM, Krivoshapko ON, Artyukova AA. [Mechanisms of protective pharmacological activity of flavonoids]. *Biopharmaceutical magazine*. 2012;4(4):27–41. Russian.

5. Rebrov OU. [Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica (4th ed.)]. 2006;312. Russian.

6. Rybolovlev YR, Rybolovlev RS. [Dosage of substances for mammalian by constants of biological activity]. 1979;6:1513–16. Russian.

7. Tareeva IE. [Kidney Disease: A Guide for doctors]. 2000;413–21. Russian.

8. Chekman IS. [Fitotherapy: experimental-clinic aspect]. *Eksperimentalna i klinichna medicine*. 2007;1:11–14. Ukrainian.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe, Strasbourg. 1986;52.

10. Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH. Flavonoids: prospective drug candidates. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2008;8(13):1429–40.

Стаття надійшла до редакції  
26.03.2015

