

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.276:615.451.36:635.718

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.73>

О. А. Сушинская, Н. С. Голяк

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СПРЕЯ НА ОСНОВЕ ИБУПРОФЕНА И ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ПОЛЫНИ

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты определения противовоспалительной активности спрея на основе ибупрофена и жидкого экстракта полыни. Противовоспалительную активность изучали на модели локального острого каррагинанового воспаления. В результате исследований было установлено, что у контрольной группы крыс прирост массы лап составил в среднем 49,66%, у группы крыс, получавших препарат сравнения «Ибулив», – 11,26%. Для группы крыс, получавших комбинированный состав и тот же состав без содержания ибупрофена, увеличение массы лап в среднем составило 7,11% и 15,07% соответственно. Индекс ингибирования воспаления при использовании комбинированного спрея составил 85,68%, состава, содержащего жидкий экстракт полыни без ибупрофена, – 69,65%, жидкого экстракта полыни 1:1 – 53,00%. Индекс угнетения отека доказывает, что комбинированный состав спрея, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни, обладает наиболее выраженным противовоспалительным эффектом, для которого процент угнетения отека превышает значение для препарата сравнения в среднем на 8,36%.

Ключевые слова: спрей, ибупрофен, полынь горькая, жидкий экстракт, противовоспалительная активность, нестероидные противовоспалительные средства, лекарственное растительное сырье, комбинированный состав.

ВВЕДЕНИЕ

Полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.) – многолетнее травянистое растение рода Полынь семейства Астровые. Трава полыни горькой содержит большое количество биологически активных веществ, благодаря которым имеет широкий спектр терапевтических свойств. В компонентном составе травы полыни горькой обнаружены горькие гликозиды (абсинтин, артабсин, анабсинтин), сесквитерпеновые лактоны, флавоноиды, смолистые и дубильные вещества, органические кислоты, эфирное масло. Перспективным для изучения является противовоспалительное действие *A. absinthium* и ее экстрактов, которое связывают в основном с флавоноидами и соединениями сесквитерпенового ряда [1]. Во многих исследованиях доказано, что эти соединения проявляют противовоспалительную активность и подавляют экспрессию таких регуляторов вос-

паления, как гистамин, брадикинины, простагландины. Многие растительные компоненты полыни горькой, например, флавоноид р7F, кардамонин, каруифолин D, подавляют образование цитокинов и эйкозаноидов, предотвращают запуск каскада воспалительных реакций и угнетают отек [2–4].

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь ассортимент наружных лекарственных средств противовоспалительного действия с содержанием лекарственного растительного сырья представлен всего 4 наименованиями, только одно из которых белорусского производства. Стоит отметить, что наружных комбинированных лекарственных средств, содержащих и синтетический, и растительный компонент, на отечественном рынке нет, что является перспективной областью для разработки таких лекарственных средств [5, 6].

Известно, что введение экстракционных препаратов в состав наружных ле-

карственных форм позволяет повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. В связи с этим представляет интерес выяснение вклада экстракционных препаратов полыни в противовоспалительный эффект топических форм, в том числе комбинированных.

Целью работы является определение противовоспалительной активности спрея для наружного применения, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни, на модели экспериментального воспаления *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является комбинированный спрей на основе ибупрофена и жидкого экстракта полыни. Ранее проведенными исследованиями была разработана технология получения жидкого экстракта полыни 1:1 методом реперколяции и разработана технология получения комбинированного спрея, содержащего ибупрофен и разработанный жидкий экстракт полыни.

Для получения 50,0 мл жидкого экстракта брали 50,0 г травы полыни горькой производства ООО «Калина», в качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70%. Общая технология получения экстракта заключалась в подготовке сырья и экстрагента и собственно получении экстракта методом реперколяции с законченным циклом в батарее из трех лабораторных перколяторов. Ме-

тод реперколяции выбрали как наиболее эффективный способ экстрагирования лекарственного растительного сырья, позволяющий максимально истощить сырье в перколяторах. Далее проводили очистку извлечения путем отстаивания экстракта при температуре 8–10 °С в течение 2 суток с последующей декантацией и фильтрацией экстракта.

В качестве активного синтетического компонента использовали ибупрофен (IOL Chemicals and Pharmaceuticals Ltd., Индия) – широко используемое нестероидное противовоспалительное средство. Кроме того, ибупрофен считается одним из самых безопасных нестероидных препаратов, который часто используется в наружных лекарственных формах. По органолептическим и структурно-механическим свойствам в качестве оптимальной комбинации выбрали следующий состав: ибупрофен и жидкий экстракт полыни в качестве активных компонентов; спирт этиловый 96%, полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ-400), вода очищенная в качестве растворителей и поливинилпирролидон (ПВП) как пленкообразователь.

Составы композиций, на которых проводили исследования по оценке противовоспалительной активности, представлены в таблице 1.

В качестве препарата сравнения использовали 5% спрей с ибупрофеном (спрей «Ибулив», Diomed Developments Ltd., Великобритания). Для сравнения противовоспалительного действия и оценки потенцирования эффекта проводили исследования

Таблица 1. – Составы исследуемых композиций

Компоненты составов	Ибупрофен	Жидкий экстракт полыни 1:1	Спирт этиловый 96%	ПЭГ-300	Цетомакрогол 10000	ПЭГ-400	ПВП	Вода очищенная
Спрей «Ибулив» – препарат сравнения	5,0 г	-	*	*	*	-	-	до 100,0 мл
Комбинированный состав, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни	5,0 г	10,0 мл	50,0 мл	-	-	10,0 мл	5,0 мл	до 100,0 мл
Состав, содержащий жидкий экстракт полыни без ибупрофена	-	10,0 мл	50,0 мл	-	-	10,0 мл	5,0 мл	до 100,0 мл

Примечание: * – количественное содержание данных вспомогательных компонентов производителем не указывается.

того же состава, но не содержащего ибупрофен. Также была выявлена и противовоспалительная активность непосредственно жидкого экстракта полыни 1:1.

Противовоспалительную активность изучали на модели острого локального каррагинанового воспаления в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [7, 8]. В исследовании были использованы крысы (самки). Средняя масса крыс составляла 200 ± 50 г. Животные содержались в виварии Белорусского государственного медицинского университета и находились в одинаковых условиях (с естественным режимом освещения; при температуре 20–22 °С; относительной влажности воздуха 50–55%) с использованием стандартного пищевого рациона [9]. Постановка экспериментального исследования осуществлена в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза [10, 11].

Экспериментальные животные были разделены на 5 групп ($n = 8$):

1-я группа – контрольная (без лечения);
2-я группа – препарат сравнения (спрей «Ибулив»);

3-я группа – исследуемый состав (комбинированный состав, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни);

4-я группа – исследуемый состав (состав, содержащий жидкий экстракт полыни без ибупрофена);

5-я группа – жидкий экстракт полыни 1:1.

Острую воспалительную реакцию в виде отека вызывали введением 0,1 мл 1% раствора каррагинана в качестве флоггенного агента в подошвенный апоневроз задней правой лапы. Препараты сравнения, исследуемые составы и жидкий экстракт полыни в количестве 0,10 г наносили на заднюю правую лапу крыс за 2 часа и 1 час до индукции воспаления.

Через 3 часа после инъекции каррагинана крыс выводили из эксперимента, соблюдая «Правила работы с лабораторными животными», и регистрировали прирост массы ампутированных конечностей крыс на уровне голеностопных суставов. При-

рост массы лап рассчитывали по следующей формуле (1):

$$M_i = (A_i - B_i) / B_i \times 100\%, \quad (1)$$

где M_i – прирост массы, %;
 A_i – масса воспаленной лапы, г;
 B_i – масса здоровой лапы, г.

Об интенсивности воспаления судили по проценту угнетения отека на пике воспаления. Степень угнетения отека рассчитывали по формуле (2):

$$I = (M_{i0} - M_i) / M_{i0} \times 100\%, \quad (2)$$

где I – индекс ингибирования отека на пике воспаления, %;

M_i – прирост массы лапы исследуемой группы, %;

M_{i0} – прирост массы лапы в группе контроля, %.

Достоверность различий между группами рассчитывали с помощью пакета анализа Microsoft Excel (функции «описательная статистика», «двухвыборочный t-критерий с различными дисперсиями»). Различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований по выявлению противовоспалительной активности представлены на рисунке и в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, жидкий экстракт полыни обладает выраженным противовоспалительным действием, прирост массы лап в этой группе составил $23,24 \pm 2,92\%$, что вдвое меньше по отношению к результатам контрольной группы ($p=0,000000994$), но вдвое больше по отношению к группе, получавшей лечение спреем «Ибулив» ($p=0,000000857$). Состав спрея без содержания ибупрофена также проявил значительное противовоспалительное действие, уменьшив прирост массы лап по сравнению с контролем на $34,59\%$ ($p=0,000000204$). Наиболее выраженные противовоспалительные свойства оказал комбинированный состав, прирост массы лап в данной группе составил $7,11 \pm 2,44\%$, что превосходит результаты контрольной группы на

Таблица 2. – Прирост массы лап крыс (мг, %)

№ п/п	Группа животных	Прирост массы лап, мг	Прирост массы лап, %
1	Контрольная группа	628,75 ± 108,07	49,66 ± 6,47
2	Группа с препаратом сравнения «Ибулив»	120,00 ± 3,10	11,26 ± 2,83
3	Группа с исследуемым составом (комбинированный состав, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни)	8,36 ± 2,29	7,11 ± 2,44
4	Группа с исследуемым составом (состав, содержащий жидкий экстракт полыни без ибупрофена)	168,13 ± 3,30	15,07 ± 2,62
5	Группа с жидким экстрактом полыни 1:1	260,00 ± 5,54	23,24 ± 2,92

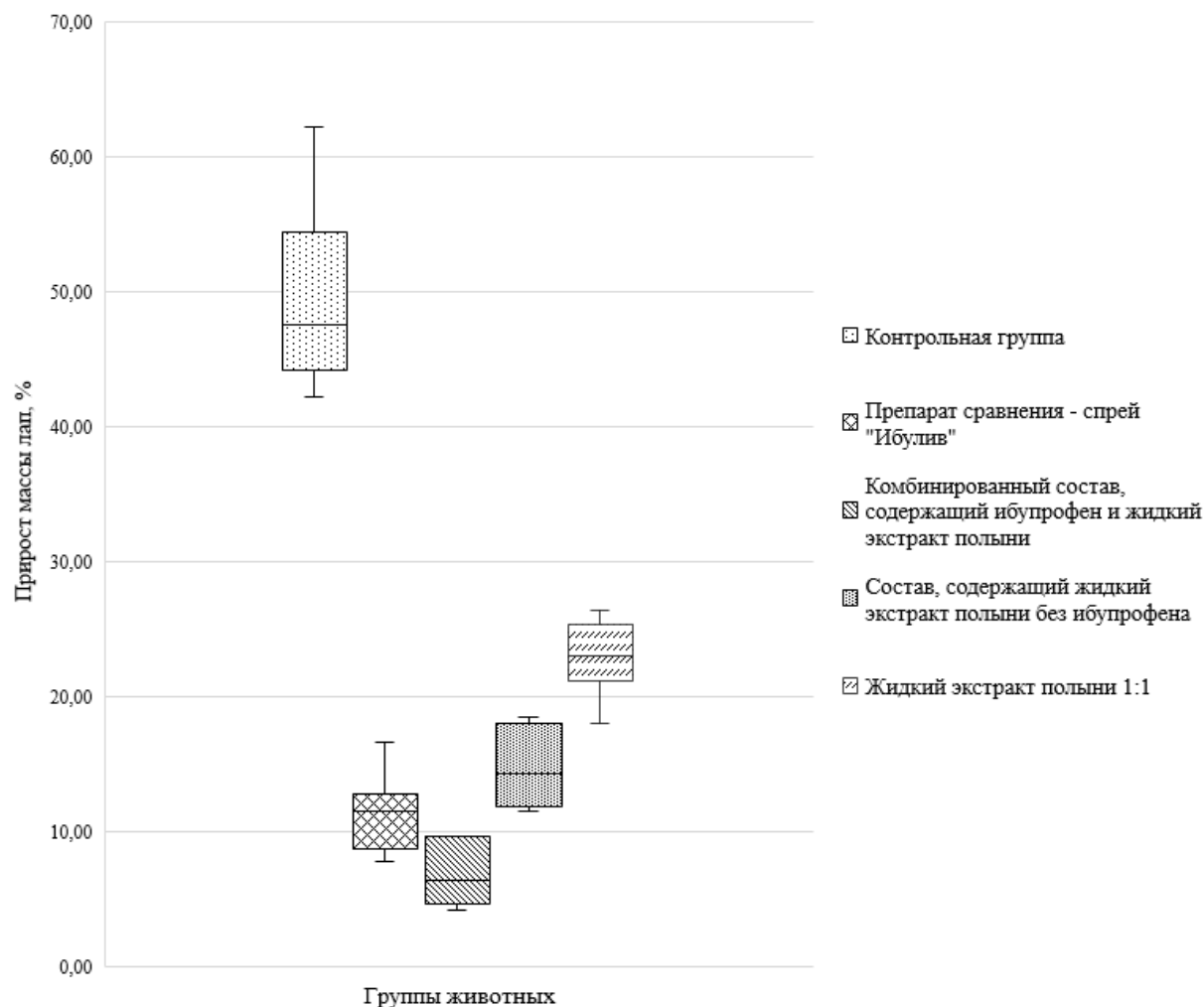


Рисунок. – Диаграммы размаха прироста массы лап в группах животных, %

42,55% ($p=0,0000000284$) и практически сопоставимо с результатами группы, получавшей лечение спреем «Ибулив», при этом прирост для группы с комбинированным составом был меньше группы с препаратом сравнения в среднем на 4,15% ($p=0,006351282$). В таблице 3 представлены результаты расчета индексов ингибирования воспаления у крыс при моделировании каррагинанового отека.

В настоящем исследовании было установлено наличие противовоспалительных свойств жидкого экстракта полыни, который угнетал отек на 53,00%. Для препарата сравнения индекс ингибирования составил 77,32%. Состав спрея, не содержащего ибупрофен, уступал по активности препарату сравнения и комбинированному составу, однако превосходил жидкий экстракт на 16,65%.

Таблица 3. – Индексы ингибирования отека у экспериментальных групп крыс, %

Группа	Индекс ингибирования, %
Препарат сравнения – спрей «Ибулив»	77,32
Комбинированный состав, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни	85,68
Состав, содержащий жидкий экстракт полыни без ибупрофена	69,65
Жидкий экстракт полыни 1:1	53,00

Индекс ингибирования воспаления доказывает, что комбинированный состав спрея обладает наиболее выраженным противовоспалительным эффектом, для которого процент угнетения отека составил 85,68%, что превышает значения для спрея «Ибулив».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жидкий экстракт полыни 1:1 достоверно подавляет развитие экссудативной фазы, вызванной введением 0,1 мл 1% раствора каррагинана, на 53,00% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, но уступает противовоспалительному эффекту препарата сравнения «Ибулив», который подавляет развитие экссудативной фазы на 77,32% ($p < 0,001$). Также установлено потенцирование противовоспалительного действия при применении спрея комбинированного состава: индекс ингибирования локального воспаления спрея, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни, в сравнении со спреем «Ибулив», превышает таковой на 8,36% ($p < 0,001$).

Экстракционные препараты, получаемые из полыни горькой, являются перспективными объектами для дальнейших исследований и могут использоваться как индивидуально, так и для усиления противовоспалительного эффекта наружных лекарственных форм, содержащих нестероидное противовоспалительное средство ибупрофен.

SUMMARY

O. A. Sushinskaya, N. S. Golyak
ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY
OF THE SPRAY BASED ON IBUPROFEN
AND LIQUID WORMWOOD
EXTRACT

The article presents the results of determining anti-inflammatory activity of the spray based on ibuprofen and liquid wormwood extract. Anti-inflammatory activity was studied on the model of local acute carrageenan inflammation. As a result

of the studies it was found that the increase in paw weight averaged 49,66% in the control group of rats, in the group of rats receiving the comparison drug «Ibuleve» – 11,26%. For the group of rats receiving combined composition and the same composition without ibuprofen, the average increase in paw weight was 7,11% and 15,07%, respectively. The index of inflammatory inhibition when using combined composition was 85,68%, the composition with liquid extract of wormwood without ibuprofen was 69,65%, the liquid extract of wormwood 1:1 was 53,00%. The index of edema suppression proves that combined composition of the spray containing ibuprofen and liquid extract of wormwood has the most pronounced anti-inflammatory effect, for which the percentage of edema suppression exceeds the value for the comparison drug on the average by 8,36%.

Keywords: spray, ibuprofen, wormwood, liquid extract, anti-inflammatory activity, non-steroidal anti-inflammatory drugs, herbal raw material, combined composition.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bioactive compounds, pharmacological actions, and pharmacokinetics of wormwood (*Artemisia absinthium*) / G. E. Batiha [et al.] // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9, N 6. – P. 1–25.
2. Tetramethoxy hydroxyflavone p7F downregulates inflammatory mediators via the inhibition of nuclear factor κ B / H. G. Lee [et al.] // *Annals of New York Acad. of Sciences*. – 2004. – Vol. 1030. – P. 555–568.
3. The effects of cardamonin on lipopolysaccharide induced inflammatory protein production and MAP kinase and NF κ B signalling pathways in monocytes/macrophages / S. Hatziieremia [et al.] // *Brit. J. of Pharmacology*. – 2006. – Vol. 149, N 2. – P. 188–198.
4. Caruifolin D from *Artemisia absinthium* L. inhibits neuroinflammation via reactive oxygen species-dependent c-jun N-terminal kinase and protein kinase c/NF- κ B signaling pathways / K. W. Zeng [et al.] // *Europ. J. of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 767. – P. 82–93.
5. Сушинская, О. А. Перспективы использования лекарственного растительного сырья

в наружных формах противовоспалительного действия / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Рецпт. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 67–77.

6. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 09.07.2021.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / ред. А. Н. Миронов. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.

8. Шевчук, С. В. Противовоспалительная активность травы кипрея узколистного / С. В. Шевчук, Н. С. Гурина // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович. – Минск: БГМУ, 2020. – Вып. 10. – С. 460–463.

9. Об утверждении санитарных правил и норм 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)» [Электронный ресурс]: постановление Гл. гос. санитарного врача Респ. Беларусь, 31 окт. 2006 г., № 131. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000349_92043_Gigiena_2136_2006.doc. – Дата доступа: 09.07.2021.

10. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Electronic resource]. – Access mode: <https://rm.coe.int/168007a67b>. – Access date: 09.07.2021.

11. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf. – Дата доступа: 09.07.2021.

REFERENCES

1. Batiha GE, Olatunde A, El-Mleeh A, Hetta HF, Al-Rejaie S, Alghamdi S et al. Bioactive compounds, pharmacological actions, and pharmacokinetics of wormwood (*Artemisia absinthium*). *Antibiotics*. 2020;9(6):1-25. doi: 10.3390/antibiotics9060353

2. Lee HG, Kim H, Oh WK, Yu KA, Choe YK, Ahn JS et al. Tetramethoxy hydroxyflavone p7F downregulates inflammatory mediators via the inhibition of nuclear factor kB. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1030:555-68. doi: 10.1196/annals.1329.065

3. Hatzieremia S, Gray AI, Ferro VA, Paul A, Plevin R. The effects of cardamom on lipopolysaccharide induced inflammatory protein production and MAP kinase and NFkB signalling pathways in monocytes/macrophages. *Br J Pharmacol*. 2006;149(2):188-98. doi: 10.1038/sj.bjp.0706856

4. Zeng KW, Liao LX, Song XM, Lv HN, Song FJ, Yu Q et al. Caruifolin D from *Artemisia absinthium* L. inhibits neuroinflammation via reactive oxygen species-dependent c-jun N-terminal kinase and protein kinase c/NF-kB signaling pathways. *Eur J Pharmacol*. 2015;767:82–93. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.10.011

5. Sushinskaia OA, Goliak NS. Prospects for the use of medicinal plant materials in external forms of anti-inflammatory action. *Retsept*. 2021;24(1):67–77. doi: 10.34883/PI.2021.24.1.006. (In Russ.)

6. Registers of the Unitary Enterprise "Center for Expertise and Testing in Health Care" [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa*: <https://www.rceth.by/Refbank>. *Data dostupa*: 09.07.2021. (In Russ.)

7. Mironov AN, redaktor. Guidelines for Conducting Preclinical Trials of Medicines. Ch 1. Moskva, RF: Grif i K; 2012. 944 s. (In Russ.)

8. Shevchuk SV, Gurina NS. Anti-inflammatory activity of the herb of narrow-leaved fireweed. V: Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; Rubnikovich SP, Khryshchanovich VIa, redaktory. BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenzir sb nauch tr. Minsk, RB: BGMU; 2020. Vyp. 10. s. 460–63. (In Russ)

9. On the approval of sanitary rules and regulations 2.1.2.12-18-2006 "Arrangement, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)" [Elektronnyi resurs]: postanovlenie Gl gos sanitarnogo vracha Resp Belarus' 31 okt 2006 g №131. *Rezhim dostupa*: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000349_92043_Gigiena_2136_2006.doc. *Data dostupa*: 09.07.2021. (In Russ.)

10. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Electronic resource]. Access mode: <https://rm.coe.int/168007a67b>. Access date: 09.07.2021

11. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa*: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf. *Data dostupa*: 09.07.2021. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корп. 15,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
тел. раб.: +375 17 279-42-16,
e-mail: sushinskayaoa@gmail.com,
Сушинская О. А.

Поступила 24.07.2021 г.