

ПРОТИЗАПАЛЬНІ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ АЙРУ І КВЕРЦЕТИНУ

Самойлов Є. Л. <https://orcid.org/0009-0001-1438-9067>

Гнатюк В. В. <https://orcid.org/0000-0002-5764-3600>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

med.jur.ev@gmail.com

Актуальність. Захворювання шлунково-кишкового тракту є однією з найпоширеніших патологій у світі. За сучасними статистичними даними, понад 40% населення планети страждає на ті чи інші хвороби травної системи. Серед них найбільш розповсюдженими є гастрит, НПЗП-гастропатії, виразкові ураження шлунка.

Сучасна фармакотерапія запальних і деструктивних захворювань шлунка включає широкий спектр високоефективних синтетичних препаратів, проте їх застосування нерідко супроводжується побічними ефектами. У зв'язку з цим пошук нових ефективних, безпечних і доступних лікарських засобів залишається актуальним завданням сучасної фармації.

Кореневища айру звичайного (*Acorus calamus*) здавна використовуються в традиційній і народній медицині для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту. У контексті сучасного підходу до раціонального використання природних ресурсів зростає науковий інтерес до інших частин рослини, зокрема листя, які за хімічним складом не поступаються кореневищам.

Ціль: дослідити протизапальні та антиоксидантні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину на моделях аспіринового та спирто-преднізолонного ураження шлунка.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на експериментальних моделях аспіринового та спирто-преднізолонного пошкодження шлунка у щурів. Протизапальні та антиоксидантні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру та кверцетину визначали за біохімічними показниками крові – загальний і С-реактивний білок, запальні та протизапальні цитокіни – інтерлейкін 6 і 10, простагландин E_2 , каталаза, супероксиддисмутаза, реактанти тіобарбітурової кислоти.

Результати. За результатами дослідження встановлено, що застосування нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину нормалізує показники запалення – С-реактивний білок, простагландин E_2 , інтерлейкін-6, протизапального інтерлейкіна 10, перекисного окиснення ліпідів – ТБК-реактантів, показники антиоксидатного захисту – супероксиддисмутази і каталази.

Висновки: 1) Нова фармацевтична композиція у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину виявляє протизапальний і антиоксидантний ефекти як при профілактичному лікуванні аспіринового ураження шлунка, так і профілактично-лікувальному режимі застосування при спирто-преднізолонному ураженні шлунка у щурів. 2) Протизапальні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину пов'язані із зменшенням рівнів прозапальних маркерів гострого і хронічного запалення – СРБ, ІЛ-6, PGE_2 , і підвищенням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10. 3) Фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину виявляє антиоксидантні властивості шляхом зменшення рівня продуктів ПОЛ і підвищення кількості каталази і СОД, які відносяться до системи АОЗ.

Ключові слова: фітотерапія, НПЗП-гастропатії, виразкові ураження шлунка, рослинні екстракти, *Acorus calamus*, протизапальна активність, антиоксидантна активність, поліфеноли, флавоноїди, ефірні олії.

Актуальність. Захворювання шлунково-кишкового тракту є однією з найпоширеніших груп патологій у світі. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я у XXI столітті хвороби органів травлення посідатимуть одне з перших місць у структурі захворюваності населення нарівні із серцево-судинними захворюваннями. Відповідно до сучасних статистичних даних більше 40% населення земної кулі страждає від хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1]. До найбільш розповсюджених захворювань відносяться гастрит, НПЗП-гастропатії та виразкові ураження шлунка [2, 3].

На сьогодні у фармакотерапії запальних і виразкових захворювань шлунка використовується широкий спектр високоефективних синтетичних лікарських засобів, які в той же час не позбавлені побічних ефектів [4]. Наприклад, широко відомий інгібітор протонної помпи (ІПП) – омепразол, може сприяти зараженню *Clostridium difficile* [5], викликати тривалі виразки в ротовій порожнині, утруднене сечовипускання, біль у м'язах або судоми, знижувати всмоктування левотироксину і заліза, індукувати метаболізм лозартану, алопуринолу [6]. Тому пошук нових ефективних, малотоксичних та легкодоступних лікарських засобів (ЛЗ) залишається актуальним питанням сучасної фармації. І особливе місце тут займають ЛЗ рослинного походження завдяки більш м'якому та комплексному ефекту [7, 8].

Кореневища айру звичайного (*Acorus calamus*) здавна використовуються у традиційній та народній медицині для лікування хвороб ШКТ у складі рослинних зборів («Гастрофіт», «Детоксифіт»), настоянок («Поліфітол») або комплексних ЛЗ («Вікаїр», «Вікалін»). Зміна парадигми ставлення до навколишнього середовища, що полягає в переході від «беру, що хочу» до «збережемо те, що маємо, і будемо раціонально використовувати», спонукала дослідників звернути увагу на інші частини рослини, зокрема на її листя [9, 10], які за хімічним складом діючих речовин не поступаються кореневищам [11].

Зважаючи на фармакологічний потенціал

Acorus calamus L. та відсутність лікарських засобів на фармацевтичному ринку, виготовлених із цієї рослинної сировини, на кафедрі заводської технології ліків НФаУ (м. Харків) під керівництвом проф. Рубан О.А. була розроблена нова фармацевтична композиція у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину, яка і стала предметом нашого дослідження.

Ціль: дослідити протизапальні та антиоксидантні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину на моделях аспіринового та спирто-преднізолонного ураження шлунка.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протизапальні та антиоксидантні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину, з умовною назвою «Аіртін», досліджувалися на моделях спирто-преднізолонного [12] і аспіринового [13] ураження шлунка у щурів шляхом визначення і оцінки біохімічних показників крові при профілактично-лікувальному та профілактичному режимах введення відповідно.

Фармацевтичної композиції на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину, що досліджується, має наступний склад: у якості активних інгредієнтів – сухий екстракт листя айру звичайного (34%) та тверду дисперсію кверцетину (25%), носій-вологорегулятор із суміші мікрокристалічної целюлози (20%) та кросповідону (10%), дезінтегрант натрію кроскармелозу (9,5%), лубрикант натрію стеарилфумарат (1,5%) [14]. Основними біологічно активними речовинами сухого екстракту листя айру є ефірні олії, флавоноїди, поліфеноли, фенольні сполуки, амінокислоти [15], які мають протизапальні, антиоксидантні, антиапоптичні, протимікробні, гепатопротекторні, нейропротекторні, репаративні властивості [16, 17].

Експерименти було проведено на 60 білих нелінійних щурів, які були розподілені для

кожної моделі на 5 груп по 6 тварин в кожній: 1-а група – інтактний контроль – тварини щоденно отримували внутрішньошлунково 0,9% розчин натрію хлориду (Розчин для інфузій «Натрію хлорид» ТОВ «Юрія-Фарм», UA/8331/01/01) в дозі 1 мл/100 г (оскільки дослідження проводилися в різний час для кожної експериментальної моделі були сформовані окремі групи інтактних тварин); 2-а група – контрольна патологія – тварини з гострим спирто-преднізолоновим або аспіриновим ураженнями шлунка; 3-я група – дослідна група – тварини, яким на фоні модельної патології, внутрішньошлунково вводили суспензію дослідної фармацевтичної композиції «Аіртін» в дозі 30 мг/кг сухого екстракту листя айру + 5 мг/кг кверцетину; 4-та група – група порівняння – щури, які на фоні модельної патології, отримували внутрішньошлунково суспензію таблеток «Вікаір» («Вікаір» ПАТ «Київмедпрепарат»/ПАТ «Галичфарм», UA/4946/01/01) в дозі 60 мг/кг; 5-та група – група порівняння – щури, які на фоні модельної патології, отримували внутрішньошлунково суспензію таблеток «Омепразол» («Омепразол-Тева» Тева Фарма С.Л.У., UA/15152/01/02) в дозі 1,2 мг/кг.

При моделюванні аспіринового ураження шлунка щурам 2-5-ї груп щоденно на протязі 5 днів вводили суспензію ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в дозі 200 мг/кг («Аспірин» Байер Біттерфельд ГмбХ, UA/4018/02/02). Фармацевтичну композицію «Аіртін» (група 3) і препарати порівняння (група 4-5) вводили за 30 хвилин до введення АСК (профілактичний режим). На 5-ий день експерименту, через 1 годину після введення АСК тварин виводили з дослідження під тіопенталовим наркозом (ліофілізат для розчину для ін'єкцій «Тіопентал» ПАТ «Київмедпрепарат», UA/3916/01/01) [13]. Ураження шлунка, індуковане АСК, розглядається як патоморфологічна модель хронічної виразки, що має клінічні паралелі у пацієнтів, які тривалий час приймають ацетилсаліцилову кислоту [11]. Саме тому нами був обраний профілактичний режим ведення досліджуваної композиції і препаратів порівняння.

Дослідження ефективності фармацевтичної композиції «Аіртін» при профілактично-лікувальному режимі введення проведено на моделі спирто-преднізолонового ураження шлунка, яка відноситься до «гострих» експериментальних моделей [12]. Перші 3 дні експерименту щурам дослідної групи і груп порівняння вводили фармацевтичну композицію «Аіртін» і препарати «Вікаір» і «Омепразол» у відповідних дозах. На 4-ий день експерименту моделювали спирто-преднізолонове ураження шлунка, яке відтворювали шляхом внутрішньошлункового введення суміші розчинів преднізолону в дозі 20 мг/кг («Преднізолон-Дарниця» ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», UA/2587/02/01) та 80% етилового спирту в дозі 0,6 мл на 100 г маси тіла щура [12]. Через 1 годину після моделювання патології та на 5-у добу експерименту вводили дослідну композицію та препарати порівняння, після чого через 4 години тварин виводили з дослідження під тіопенталовим наркозом [18].

Протизапальну активність фармацевтичної композиції «Аіртін» і препаратів порівняння досліджували шляхом біохімічного визначення загального білка, С-реактивного білка (СРБ), простагландину E_2 (PGE_2), інтерлікіну 6 і 10 (IL-6 і IL-10). Рівень загального білка в сироватці крові щурів визначали за допомогою біуретового методу [19]. Показники СРБ, IL-6 та IL-10, PGE_2 , у сироватці крові щурів досліджували за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA), з використанням наборів Rat CRP ELISA Kit, Rat IL-6 та IL-10 ELISA Kit, Rat Prostaglandin E2 ELISA Kit згідно інструкцій.

Антиоксидатні властивості «Аіртину» вивчали шляхом визначення показників реактантів з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП), каталази, супероксиддисмутази (СОД) в сироватці крові. Рівень ТБК-РП і активність каталази визначали за допомогою метода спектрофотометрії при довжині хвилі 532 нм [20] і 240 нм [21] відповідно. Показники СОД у сироватці крові щурів вивчали за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням Rat Superoxide Dismutase ELISA Kit згідно інструкції.

Дослідження проведені з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), Женевської конвенції «International Guiding principles for Biochemical research involving animals» (Geneva, 1990) та згідно із Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001). Керівництво з догляду та використання лабораторних тварин затверджено комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 4 від 02.10.2020 р.).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом дисперсійного аналізу ANOVA (one-way), при порівнянні вибірок – критерій Мана-Уїтні при рівні імовірності $p \leq 0,05$ [22, 23]. Для статистичної обробки використовувалась програма Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП (АСК, індометацин, кеторолак, диклофенак), глюкокортикостероїди (преднізолон, дексаметазон) можуть викликати ураження шлунка – від гастропатії до виразки [24].

В експериментальній гастроентерології широко застосовуються моделі медикаментозно індукованих уражень шлунка для вивчення патогенезу виразкової хвороби та оцінки ефективності гастропротекторних засобів. Однією з найбільш поширених моделей є ураження, спричинене АСК. Цей варіант моделювання відображає клінічну картину у пацієнтів, які тривало вживають нестероїдні протизапальні засоби. АСК індукує розвиток гастропатії, що супроводжується фокальним некрозом слизової оболонки, її десквамацією, а також утворенням геморагічних ерозій і виразкових дефектів. Зниження кислотності шлункового соку при цьому пов'язане зі зворотною дифузією іонів водню, що додатково погіршує стан слизової. Модель АСК-індукованої виразки вважається адекватним

відображенням хронічної виразкової хвороби людини [12, 13].

До моделей гострих експериментальних уражень шлунка належить спирто-преднізолонова модель, яка передбачає комбіноване введення преднізолону та етилового спирту [12]. Патологічні зміни формуються вже через 24 години після введення ушкоджувальних агентів. Ця модель має короткотривалий перебіг і використовується переважно для досліджень профілактичної або профілактично-лікувальної дії фармакологічних препаратів.

Таким чином, різні експериментальні моделі, що використовуються в дослідженні, дозволяють вивчати як гострі, так і хронічні форми гастропатій та ерозивно-виразкових уражень шлунка.

При відтворенні експериментального аспіринового ураження шлунка у сироватці крові щурів групи контрольної патології були присутні усі біохімічні показники гострого запалення (таблиця 1): на 19,5 % знизився рівень загального білку відносно показників щурів групи інтактного контролю; в 8,3 рази ($p \leq 0,05$) збільшився рівень СРБ – гострофазового білка, синтез якого активується у печінці під впливом прозапальних цитокінів, переважно ІІ-6, а підвищення його концентрації свідчить про наявність активного запального процесу [25, 26].

Також було визначено і достовірне ($p \leq 0,05$) відносно інтактних тварин підвищення в 2,6 рази рівня плейотропного цитокіна ІІ-6, який відіграє ключову роль у розвитку системної запальної відповіді [27] і в 2 рази PGE2 – важливого медіатора запалення, які синтезуються з арахідонової кислоти під дією ферментів циклооксигенази (ЦОГ). PGE2 при запаленні слизової оболонки шлунка (СОШ) може виявляти різні ефекти: з одного боку, він підтримує цілісність СОШ, з іншого – може сприяти розвитку запалення, ерозій і виразок у випадку надмірної активації ЦОГ-2, яка виникає при тривалому пошкодженні СОШ [28], що і спостерігалось у тварин контрольної групи. При цьому на 33 % ($p \leq 0,05$) зменшився рівень ІІ-10, який є важливим

Таблиця 1

Зміни показників протизапальної активності фармацевтичної композиції «Аіртін» на моделі аспіринового ураження шлунка у щурів на 5 добу дослідження при профілактичному режимі введення

Експериментальні групи/ показники	Загальний білок, г/л	СРБ, мг/л	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	PGE2, пг/мл
Інтактний контроль	73,50 ± 1,88	1,36 ± 0,09	50,29 ± 0,42	56,79 ± 1,02	223,54 ± 2,90
Контрольна патологія	59,12 ± 2,74*	11,24 ± 0,33*	131,26 ± 0,81*	38,12 ± 0,66*	416,64 ± 2,85*
Дослідна група – «Аіртін»	69,12 ± 1,55 **	1,55 ± 0,10 **/#	51,20 ± 0,32 **/#/##	59,09 ± 0,38 **/#/##	230,14 ± 1,74 **/#/##
Група порівняння – «Вікаір»	65,30 ± 1,25 *	3,59 ± 0,11 */**	77,43 ± 1,00 */**	45,59 ± 0,56 */**	249,42 ± 2,70 */**
Група порівняння – Омепразол	67,47 ± 1,61 */**	1,62 ± 0,09 **	90,30 ± 0,61 */**	44,12 ± 0,35 */**	304,77 ± 3,03 */**

Примітка: $p \leq 0,05$: * – відносно інтактного контролю; ** – відносно контрольної патології; # – відносно «Вікаіру»; ## – відносно Омепразолу

протизапальним цитокином, що відіграє центральну роль в регуляції імунної відповіді, знижуючи рівень запальних процесів і обмежуючи пошкодження тканин [29].

При введенні фармацевтичної композиції «Аіртін» всі досліджувані показники протизапальної активності наближалися до рівня інтактних щурів і були достовірно кращими за показники щурів контрольної групи і препаратів порівняння (таблиця 1): СРБ в 7,3 раза нижчим відносно контрольної патології і в 2,3 раза відносно препарату порівняння «Вікаір» ($p \leq 0,05$). Показники прозапальних ІЛ-6 і PGE2 достовірно знизилися в 2,6 і 1,8 раза відповідно відносно тварин без лікування, і були нижчими на 34% і 8% відносно «Вікаіра» та 43% і 25% відносно «Омепразола» ($p \leq 0,05$). При цьому ІЛ-10, якому притаманні протизапальні властивості, піднявся до рівня $59,09 \pm 0,38$, що було в 1,5 раза вище за контрольних тварин та на 23% і 26% вище ніж у щурів, що отримували «Вікаір» і «Омепразол» ($p \leq 0,05$).

При експериментальному спирто-преднізолоновому ураженні шлунка у щурів групи контрольної патології було визначено наступні зміни біохімічних показників сироватки крові відносно тварин інтактного контролю (таблиця 2): рівень загального білка, ІЛ-10 і PGE2 знизилися на 30%, 29% і 49% відповідно, СРБ, ІЛ-6 збільшилися в 5,9; 2,4 рази відповідно ($p \leq 0,05$).

Введення фармацевтичної композиції «Аіртін» чинило позитивний вплив на показники гострого запалення, викликаного введенням спирто-преднізолонової суміші (таблиця 2): ІЛ-6, ІЛ-10 та PGE2 наближалися до значень інтактної групи та достовірно ($p \leq 0,05$) відрізнялися від контрольної патології 1,7; 1,5 та 1,8 раза відповідно. Препарати порівняння «Вікаір» і «Омепразол» також виявляли достовірні ($p \leq 0,05$) відмінності відносно контрольної патології: ІЛ-6 був нижчим на 17% і 21%, ІЛ-10 – вищим на 13% і 21%. Вміст PGE2 у референтних препаратів достовірно підвищився на 19% і 29% відносно

Зміни показників протизапальної активності фармацевтичної композиції «Аіртін» на моделі спирто-преднізолонового ураження шлунка у щурів на 5 добу дослідження при профілактично-лікувальному режимі введення

Експериментальні групи/ показники	Загальний білок, г/л	СРБ, мг/л	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	PGE2, пг/мл
Інтактний контроль	74,64 ± 2,08	1,78 ± 0,16	56,32 ± 1,56	62,12 ± 1,20	240,04 ± 3,79
Контрольна патологія	52,03 ± 2,38*	10,64 ± 0,76*	136,26 ± 1,69*	43,95 ± 1,22*	123,30 ± 5,08*
Дослідна група – «Аіртін»	70,34 ± 2,34 **	8,42 ± 0,16 */**/##	78,30 ± 0,99 */**/##	67,59 ± 0,79 **/#/##	248,64 ± 1,25 **/#/##
Група порівняння – «Вікаір»	65,55 ± 0,85 */**	8,89 ± 0,26 */**	94,47 ± 1,59 */**	59,09 ± 0,81 **	152,75 ± 2,51 */**
Група порівняння – Омепразол	67,61 ± 0,99 */**	10,61 ± 0,19 *	98,43 ± 0,69 */**	53,29 ± 0,95 */**	174,77 ± 8,60 */**

Примітка: $p \leq 0,05$: * – відносно інтактного контролю; ** – відносно контрольної патології; # – відносно «Вікаіру»; ## – відносно Омепразолу

контрольної патології, але в той же час залишався нижчим за інтактну групу ($p \leq 0,05$). Особливу увагу привернули результати визначення СРБ. В усіх дослідних групах вміст СРБ залишався достовірно високим відносно щурів групи інтактного контролю, що можна пояснити проведенням визначення показників крові через 24 години після моделювання патології, коли саме починає підвищення СРБ, як показника пізньої фази запалення [30]. При цьому в групах фармацевтичної композиції «Аіртін» і препарату порівняння «Вікаір» рівень СРБ все ж таки був достовірно нижчим ніж у щурів без лікування на 21% і 16% відповідно ($p \leq 0,05$).

При дослідженні антиоксидантних властивостей (таблиця 3) показники щурів групи контрольної патології достовірно відрізнявся від інтактної групи. При аспіриновому ураженні шлунка показник ПОЛ – ТБК-РП збільшився в 1,8 раза, а показники АОЗ – каталаза і СОД знизилися

в 2,6 і 2,1 раза відповідно ($p \leq 0,05$). При спирто-преднізолоновому ураженні шлунка ці показники аналогічно відрізнялися майже у 2 рази.

Фармацевтична композиція «Аіртін» достовірно вплинула на показники ПОЛ і АОС як при аспіриновому, так і при спирто-преднізолоновому ураженні шлунка (таблиця 3): кількість ТБК-РП знизилася відносно показників контрольної патології в 1,5 і 1,6 раза, концентрація продуктів АОЗ збільшилася – каталази в 2,5 і 1,8 раза, СОД – в 2 рази відповідно ($p \leq 0,05$). При цьому усі показники достовірно відрізнялися від препаратів порівняння «Вікаір» і «Омепразол», що можна пояснити присутністю в складі досліджуваної композиції флавоноїда з антиоксидантними властивостями кверцетину.

До основних механізмів пошкоджувальної дії НПЗП на СОШ відносяться: 1) пригнічення ферменту циклооксигенази-1, що призводить до зниження синтезу захисних простагландинів

Таблиця 3

Дослідження антиоксидантних властивостей фармацевтичної композиції «Аіртін» при аспіриново-му й спирто-преднізолоновому ураженнях шлунка

Експериментальні групи/показники	Аспіринове ураження (5 доба)			Спирто-преднізолонове ураження (5 доба)		
	ТБК-РП мкмоль/л	Каталаза мкмоль/(хв × л)	СОД нг/мл	ТБК-РП мкмоль/л	Каталаза мкмоль/(хв × л)	СОД нг/мл
Інтактний контроль	0,42 ± 0,04	16,68 ± 0,28	7,92 ± 0,19	0,34 ± 0,02	17,55 ± 0,65	9,08 ± 0,18
Контрольна патологія	0,76 ± 0,05*	6,38 ± 0,17*	3,78 ± 0,11*	0,69 ± 0,05*	8,70 ± 0,35*	4,11 ± 0,11*
Дослідна група – «Аіртін»	0,49 ± 0,01 **/#/##	15,92 ± 0,28 **/#/##	7,69 ± 0,07 **/#/##	0,42 ± 0,04 **/##	16,17 ± 0,38 **/#/##	8,91 ± 0,13 **/##
Група порівняння – «Вікаір»	0,64 ± 0,02 */**	12,34 ± 0,21 */**	5,14 ± 0,09 */**	0,55 ± 0,07 */**	13,61 ± 0,27 */**	8,36 ± 0,10 */**
Група порівняння – Омепразол	0,62 ± 0,01 */**	11,82 ± 0,24 */**	5,34 ± 0,16 */**	0,53 ± 0,03 */**	13,25 ± 0,70 */**	6,25 ± 0,21 */**

Примітка: $p \leq 0,05$: * – відносно інтактного контролю; ** – відносно контрольної патології; # – відносно «Вікаіру»; ## – відносно Омепразолу

(PGE₂, PGI₂), і, як наслідок, зменшення секреції слизу і бікарбонатів; 2) пряма цитотоксична дія НПЗП, що мають кислотні властивості; 3) підвищення проникності судин та вивільненню прозапальних цитокинів, зокрема IL-1, IL-6, L-8, TNF; 4) порушення мікроциркуляції [31, 32].

Механізми пошкодження СОШ під дією глюкокортикоїдів пов'язані із: 1) гальмуванням активності фосфоліпази А₂, що призводить к зниженню синтезу протективних простагландинів, слизі і бікарбонатів, порушенню кровопостачання СОШ, сповільненню регенерації епітелію; 2) пригніченням клітинного імунітету – знижується активність макрофагів, фібробластів, факторів росту, необхідних для регенерації СОШ після пошкодження; 3) підвищенням секреції шлункового соку з подальшим пошкодженням СОШ, яке запускає синтез прозапальних простагландинів, особливо E₂, проникнення імунозалежних

клітин і ІЛ, у власну пластинку СОШ [32, 33, 34]. Важливу роль у процесі пошкодження СОШ відіграють і активні форми кисню (АФК), які посилюють перекисне окислення ліпідів і сприяють інфільтрації нейтрофілами, що ще більше поглиблює окисне ушкодження [35]. Запальні і деструктивні процеси в СОШ також виникають під дією спиртових розчинів, які проникають крізь слизовий бар'єр шлунка роблячи слизову оболонку вразливою до дії соляної кислоти та пепсину. Крім того, етиловий спирт порушує баланс антиоксидантних систем у клітинах епітелію шлунка, що призводить до підвищеного утворення супероксидних аніонів і гідропероксильних радикалів. В результаті накопичуються продукти перекисного окиснення ліпідів, що додатково пошкоджує слизову оболонку шлунка і сприяє розвитку патологічних змін [36].

Отже, проведенні дослідження на моделях гострого і хронічного ураження шлунка при профілактично-лікувальному

і профілактичному режимі введення нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину продемонстрували її здатність впливати на основні патогенетичні механізми розвитку пошкодження СОШ під дією НПЗП і глюкокортикостероїдів в поєднанні із спиртовим розчином, а саме: 1) запобігання синтезу прозапального цитокіну ІЛ-6 і, пов'язаного з ним, білка гострої фази запалення – СРБ; 2) підвищення синтезу протизапального цитокіну ІЛ-10, який знижує рівень прозапальних цитокінів, приймає участь в синтезі факторів, що підтримують бар'єрну функцію СОШ, таких як муцини, що мають захисні властивості проти соляної кислоти шлункового соку; 3) модуляторний вплив на про-/протизапальний простагландин E₂; 4) пригнічення процесів ПОЛ – зниження рівня ТБК-РП; 5) покращення системи антиоксидантного захисту – підвищення синтезу каталази і СОД. Протизапальні і антиоксидантні властивості, які виявляє фармацевтична композиція «Аіртин», достовірно перевищують показники тварин груп порівняння, які отримували антисекреторні лікарські засоби, механізми дії яких обумовлені антацидною, в'язучою, спазмолітичною дією – «Вікаїр» [37] та пригніченням секреції шлункового соку шляхом впливу на альфа-субодиниці Н⁺/К⁺-АТФ-ази – «Омепразол» [32].

ВИСНОВКИ

1. Нова фармацевтична композиція у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину виявляє протизапальний і антиоксидантний ефекти як при профілактичному лікуванні аспіринового ураження шлунка, так і профілактично-лікувальному режимі застосування при спирто-преднізолоновому ураженні шлунка у щурів.
2. Протизапальні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину пов'язані із нормалізуванням

рівнів прозапальних маркерів запалення – СРБ, ІЛ-6, PGE₂, і підвищенням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10.

3. Фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину виявляє антиоксидантні властивості шляхом зменшення рівня продуктів ПОЛ і підвищення кількості каталази і СОД, які відносяться до системи АОЗ.

Перспективи подальших досліджень.

В подальшому планується провести морфологічні та імуногістохімічні дослідження слизової оболонки шлунка щурів при запальних і виразкових ураженнях з метою дослідження противиразкової й репаративної активності нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки даної статті.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Stepanov Y, Skirda I, Petishko O. Digestive system diseases: the actual problem of clinical medicine. *Gastroenterology*. 2021;53(1):1–6. DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450
3. Dumic I, Nordin T, Jecmenica M, et al. Gastrointestinal tract disorders in older age. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:6757524. DOI: 10.1155/2019/6757524
4. Kooyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*. 2021;76(1):13–21. DOI: 10.1016/j.therap.2020.06.019
5. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton

- pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6500–6515. DOI: 10.3748/wjg.v23.i35.6500
6. Khaitovych MV, Zaichenko HV, Afanasieva IO, et al. *Klinichna farmakologhiia: navchalnyi posibnyk*. Kyiv: Medytsyna; 2024. 335 p.
 7. Antonio GD, Tesser CD, Moretti-Pires RO. Phytotherapy in primary health care. *Rev Saude Publica*. 2014;48(3):541–553. DOI: 10.1590/S0102-311X2007000600021
 8. Kopp B. Herbal medicinal products and phytotherapy – a thematic issue. *Wien Med Wochenschr*. 2017;167(7-8):145–146. DOI: 10.1007/s10354-017-0561-7
 9. Haran P, Shanmugam R, Deenadayalan P. Free radical scavenging, anti-inflammatory and antibacterial activity of *Acorus calamus* leaves extract against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Cureus*. 2024;16(3):e55987. DOI: 10.7759/cureus.55987
 10. Derymedvid L, Korang L. Analgesic properties of dealcoholized extract of *Acorus calamus* leaves. *SciRise Biol Sci*. 2021;(3(28)):21–25. Available on: https://journals.uran.ua/sr_bio/article/view/242006
 11. Yaremenko MS, Gontova TM, Kotova EE. Perspective for using *Acorus calamus* leaves in medicine. 2018. Available on: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18710>
 12. Stefanov OV. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rekom.* Vinnytsia: Nova Knyha; 2011. 528 p.
 13. Ali Khan MS, Mat Jais AM, Afreen A. Prostaglandin analogous and antioxidant activity mediated gastroprotective action of *Tabernaemontana divaricata* (L.) R. Br. flower methanolic extract against chemically induced gastric ulcers in rats. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:185476. DOI: 10.1155/2013/185476
 14. Andryushayev O, Samoilo Y, Hnatiuk V, et al. Pharmacological and technological studies in the development of tablet composition with *Acorus calamus* leaf extract. *SciRise Pharm Sci*. 2024;(3(49)):27–36. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.306558
 15. Yaremenko MS. *Farmakohnostychnye vyvchenia korenevysch i lystia lepekhy zvychainoi ta otrymannia substansii riznoi biolohichnoi dii* [dissertation]. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2021.
 16. Galkin A, Gorchakova N, Zaychenko G, et al. Efficiency and safety issues of modern multi-component herbal medicines. Kyiv: Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Polytechnica; 2024. 264 p.
 17. Zaychenko G, Stryga O, Sinitsyna O, et al. Resveratrol effects on the reproductive system in ovariectomized rats: deciphering possible mechanisms. *Molecules*. 2022;27(15):4916. DOI: 10.3390/molecules27154916
 18. Kononenko N, Mirzaliev M, Chikitkina V. Influence of dry extract of brassica olearacea on the morphological structure of the gastric mucosa of rats during an experimental ulcer caused by alcohol-prednisolone mixture. *SciRise Pharm Sci*. 2019;(3(19)):30–41. DOI: 10.15587/2519-4852.2019.173455
 19. Mesa SM, Megerssa YC. Comparison of biuret and refractometry method for serum total protein measurements in cattle and goat. *BMC Res Notes*. 2024;17(1):234. DOI: 10.1186/s13104-024-06906-5
 20. Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay. *J Vis Exp*. 2020;(159):e61122. DOI: 10.3791/61122
 21. Hadwan MH. Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. *BMC Biochem*. 2018;19:7. DOI: 10.1186/s12858-018-0097-5
 22. Chatzi A, Doody O. The one-way ANOVA test explained. *Nurse Res*. 2023;31(3):8–14. DOI: 10.7748/nr.2023.e1885
 23. McHugh ML. Multiple comparison analysis testing in ANOVA. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(3):203–209. DOI: 10.11613/bm.2011.029
 24. Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A. In vivo models used for evaluation of potential antigastroduodenal ulcer agents. *Ulcers*. 2013;2013:796405. DOI: 10.1155/2013/796405
 25. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*.

- 2003;111(12):1805–1812. DOI: 10.1172/JCI18921
26. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448–454. DOI: 10.1056/NEJM199902113400607
27. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
28. Takahashi N, Fujimoto M, Ueno K. Inhibition of cyclooxygenase-2 and its effect on gastric mucosal protection and ulcer formation. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37(3):243–248. DOI: 10.1097/00004836-200309000-00010
29. Liu W, et al. Regulation of gastric mucosal inflammation by IL-10 and its implications for therapy of gastric ulcers. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(2):135–140. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.262
30. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754
31. Svintsitskyi AS. Gastropatii, zumovleni nesteroidnymy protyzapalnymy preparatamy: suchasnyi pohliad na problemu. *Novyny Medytsyny ta Farmatsii*. 2008;(239). Available on: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4842>
32. Khaitovych MV, Zaichenko HV, Afanasieva IO, et al. *Klinichna farmakolohiia: navchalnyi posibnyk*. Kyiv: Medytsyna; 2024.
33. Wang A, Nie S, Lv Z, Wen J, Yuan Y. Infiltration of immunoinflammatory cells and related chemokine/interleukin expression in different gastric immune microenvironments. *J Immunol Res*. 2020;2020:2450569. DOI: 10.1155/2020/2450569
34. Khan AW, Farooq M, Hwang MJ, Haseeb M, Choi S. Autoimmune neuroinflammatory diseases: role of interleukins. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7960. DOI: 10.3390/ijms24097960
35. Das SK, Roy C. The protective role of *Aegle marmelos* on aspirin-induced gastro-duodenal ulceration in albino rat model: a possible involvement of antioxidants. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(3):188–194. DOI: 10.4103/1319-3767.96452
36. Zou Y, Cui X, Xiang Q, et al. Protective effect of [compound] against ethanol-induced gastric ulcer and its mechanism. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021;50(5):561–567. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0055
37. Compendium. *Kompendium – likarski preparaty Ukrainy*. [Internet]. [cited 2025 May 6]. Available on: <https://compendium.com.ua/uk/>

ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF A NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN THE FORM OF TABLETS BASED ON DRY EXTRACT OF AIR LEAVES AND QUERCETIN

Samoilov Y. L., Hnatiuk V. V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

med.jur.ev@gmail.com

Background. Gastrointestinal tract diseases are one of the most common pathologies in the world. According to modern statistics, more than 40% of the world's population suffers from certain diseases of the digestive system. Among them, the most common are gastritis, NSAID gastropathies, and gastric ulcers.

Modern pharmacotherapy of inflammatory and destructive diseases of the stomach includes a wide range of highly effective synthetic drugs, but their use is often accompanied by side effects. In this regard, the search for new effective, safe and affordable drugs remains an urgent task of modern pharmacy.

Rhizomes of sweet flag (*Acorus calamus*) have long been used in traditional and folk medicine for the treatment of gastrointestinal diseases. In the context of a modern approach to the rational use of natural resources, scientific interest in other parts of the plant is growing, in particular leaves, which are not inferior in chemical composition to rhizomes.

Aim. To investigate the anti-inflammatory and antioxidant properties of a new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin in models of aspirin and alcohol-prednisolone gastric damage.

Materials and methods. The study was conducted on experimental models of aspirin and alcohol-prednisolone gastric damage in rats. The anti-inflammatory and antioxidant properties of the new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of *Acorus calamus* leaves and quercetin were determined by biochemical blood parameters - total and C-reactive protein, inflammatory and anti-inflammatory cytokines - interleukin 6 and 10, prostaglandin E₂, catalase, superoxide dismutase, thiobarbituric acid reactants.

Results. According to the results of the study, it was found that the use of a new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin normalizes inflammation indicators – C-reactive protein, prostaglandin E₂, interleukin-6, anti-inflammatory interleukin 10, lipid peroxidation – TBA reactants, antioxidant protection indicators – superoxide dismutase and catalase.

Conclusion. 1) A new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin exhibits anti-inflammatory and antioxidant effects both in the prophylactic treatment of aspirin-induced gastric damage and in the prophylactic and therapeutic regimen of use in alcohol-prednisolone gastric damage in rats. 2) The anti-inflammatory properties of the new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin are associated with a decrease in the levels of pro-inflammatory markers of acute and chronic inflammation - CRP, IL-6, PGE₂, and an increase in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10. 3) The pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin exhibits antioxidant properties by reducing the level of POL products and increasing the amount of catalase and SOD, which belong to the AOP system.

Keywords: phytotherapy, NSAID-gastropathies, gastric ulcer, plant extracts, *Acorus calamus*, anti-inflammatory activity, antioxidant activity, polyphenols, flavonoids, essential oils.