

В. В. Черних, С. К. Шебеко, К. О. Зупанець

Протизапальні властивості стандартизованої рослинної композиції ВНО 2103 у щурів з флогоген-індукованим набряком стопи

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: стандартизована рослинна композиція ВНО 2103, протизапальні властивості, фітотерапія, набряк стопи

Канефрон® Н – відомий препарат для лікування сечостатевої захворювань, який має значущу історію вивчення та застосування. Основою його складу є трава золототисячника, коріння любистку та листя розмарину, завдяки чому він використовується, у першу чергу, як уросептик, а також як літолітик [1–3]. Одним з ключових ефектів засобу є протизапальний. Це було показано низкою досліджень *in vitro*, на експериментальних моделях циститу та простатиту, а також у пацієнтів з циститом, пієлонефритом, інтерстиціальним нефритом, гломерулонофритом і дізметаболічною нефропатією [4–9]. Хронічне системне запалення низької інтенсивності є надважливим компонентом патогенезу хронічної хвороби нирок (ХХН), тому пошук ефективних засобів профілактики та лікування з відповідними механізмами дії має наукове та практичне значення. Оскільки ХХН не обмежується тільки вищенаведеними нозологіями, відносно яких препарат довів свою ефективність, вважали за доцільне приділити увагу нюансам механізмів протизапальної дії стандартизованої рослинної композиції ВНО 2103, що є активним інгредієнтом Канефрону® Н. Позитивні результати можуть бути корисними в контексті лікування інших захворювань із групи ХХН,

перебіг яких асоційований зі запаленням, і дозволять позначити перспективу розширення спектра застосування ВНО 2103.

Мета дослідження – вивчити протизапальні властивості стандартизованої рослинної композиції ВНО 2103 на моделях набряку стопи в щурів, викликаного різними флогогенами (карагенін, простагландин (ПГ) E₂).

Матеріали та методи. Тварини. Експериментальне дослідження відтворювали на 60 самцях білих безпородних щурів вагою 150–200 г, які були отримані в віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (ННІПФ НФаУ, м. Харків). Тварин утримували в стандартних лабораторних умовах у добре вентиляваному приміщенні з температурою повітря (25 ± 1) °С, відносною вологістю (55 ± 5) % та 12-год циклом світла/темряви на стандартній дієті з необмеженим доступом до води [10, 11].

Усі дослідження проводили згідно з Європейською конвенцією «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних й інших наукових цілей» (м. Страсбург, 1986 р.) та відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (м. Київ, 2001 р.). Експериментальні протоколи були затверджені Комісією з біоетики НФаУ (протокол від 04.11.2019 № 2).

Підготування досліджуваних засобів. Досліджуваний комплекс діючих речовин BNO 2103, що був наданий для цього дослідження компанією Bionorica SE (Німеччина), є пульверизованою сумішшю трави золототисячника, листя розмарину та кореня любистку у вигляді дрібнодисперсного аморфного гігроскопічного коричневого порошку, злегка розчинного у воді. Тому його вводили тваринам у вигляді водного розчину, приготованого з розчинником (карбоксиметилцелюлоза 0,5 % + Твін-80 0,1 %), і змішаним за допомогою вортексу V-1 Plus (Biosan, Латвія) безпосередньо перед введенням.

Як препарат порівняння був обраний диклофенак натрію (Вольтарен, таблетки по 25 мг, Novartis, Швейцарія), відомий протизапальний агент класу нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [12]. Тестові зразки диклофенаку натрію вводили у вигляді водної суспензії, приготованої з розчинником. Усі зразки вводили одноразово внутрішньошлунково (в/ш).

Експериментальні процедури. На початку дослідження тварин зважували, маркували, розподіляли на рівнозначні групи та здійснювали лабораторне спостереження. Вивчення протизапальних властивостей BNO 2103 проводили на моделях набряку стопи, викликаного карагеніном і ПГ E₂ (ПГЕ₂) [13, 14].

Усі тварини були розподілені на II серії по 30 тварин, кожна серія включала по 3 групи (n = 10): група 1 – контрольна патологія (КП) (неліковані тварини, що отримували розчинник); група 2 – щури з набряком стопи, що отримували BNO 2103 в/ш у дозі 33,0 мг/кг (що відповідає рекомендованій дозі людини, екстрапольованій відповідно до рекомендацій FDA [15]); група 3 – щури з набряком

стопи, що отримували диклофенак натрію в/ш у дозі 8,0 мг/кг (ЕД₅₀ за протизапальною активністю [16]).

Експеримент проводили в 2 етапи, зі залученням одночасно 3 груп тварин на добу. На початку експерименту визначали вихідний об'єм (см³) стопи за допомогою цифрового плетизмометра (ІІТС Life Science, США), після цього одноразово вводили досліджувані засоби та розчинник.

Через 1 год після їхнього введення в усіх щурів було індуковане асептичне ексудативне запалення шляхом субплантарної ін'єкції в стопу правої задньої лапи 0,1 мл флогогенів: 1,0 % розчину карагеніну – для I серії та 1,0 мг/мл розчину ПГЕ₂ – для II серії. Об'єм стопи у разі карагенінового набряку оцінювали через 0,5; 1; 2 і 3 год, у разі простагландинного – через 0,5; 1 і 2 год.

Протизапальну активність (ПЗА) оцінювали у відсотках за рівнем редукції набряку в тварин, що отримували досліджуваний засіб, порівняно з тваринами групи КП за такою формулою:

$$\text{ПЗА} = \frac{\Delta V_{\text{контроль}} - \Delta V_{\text{тест}}}{\Delta V_{\text{контроль}}} \cdot 100 \%, \text{ де}$$

$\Delta V_{\text{контроль}}$ – середній об'єм стопи в контрольній групі;

$\Delta V_{\text{тест}}$ – середній об'єм стопи в групі досліджуваного засобу.

Статистична обробка результатів. Усі результати було оброблено методами описової статистики та наведено у вигляді середнього \pm стандартна помилка середнього ($M \pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей визначали за допомогою критерію Стьюдента, one-way ANOVA та post – hoc тесту Тьюкі, вірогідними вважали відмінності у разі $p < 0,05$ [17].

Для цього були використані комп'ютерні програми IBM SPSS Statistics

v. 22 (IBM Corp., США) і MS Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Результати та їх обговорення. Вплив BNO 2103 на перебіг карагенін-індукованого набряку стопи в щурів. З метою вивчення впливу BNO 2103 на ЦОГ-опосередковану ланку перетворення арахідонової кислоти та здатності впливати на ексудативний компонент запалення використали модель карагенін-індукованого набряку в щурів. У розвитку запалення за даної моделі важливу роль відіграють такі прозапальні медіатори, як ПГ, простагландини, тромбокساني та деякі інші, сприяючи розвитку ексудації.

Показники перебігу карагенін- та ПГ-індукованого набряку в трьох групах спостереження наведено в таблиці.

На рисунку 1 наведено ПЗА BNO 2103 на моделі карагенінового набряку порівняно з референтним препаратом.

Перебіг запалення в групі КП характеризувався посиленням ексудації протягом перших 3 год з максимальним набряком 23,9 % (таблиця). Композиція BNO 2103 проявила найбільшу активність протягом перших двох годин, ПЗА становила 36,6 % (рис. 1). У проміжку між 1 і 3 год розвитку запалення BNO 2103 вірогідно зменшує ступінь набряку порівняно з КП. Антиексудативний ефект диклофенаку виявив іншу тенденцію: протягом усього періоду спостереження він вірогідно зменшував об'єм набряку, рівень ПЗА зростав поступово до максимальних 64,4 % у фінальній точці. Таким чином, BNO 2103 продемонстрував меншу антиексудативну активність, ніж диклофенак, що наочно демонструють вірогідні розбіжності між показниками ПЗА через 3 год – 32,7 % у BNO 2103 проти 64,4 % у диклофенаку. Загалом досліджуваний засіб проявив

значущий рівень ПЗА з 1 по 3 год розвитку набряку в діапазоні від 32,7 до 36,6 % (рис. 1).

Отримані дані свідчать про те, що BNO 2103 певним чином пригнічує розвиток запалення через ЦОГ-опосередковану ланку перетворення арахідонової кислоти, і, відповідно, інгібує синтез прозапальних медіаторів, за активністю поступається препарату порівняння диклофенаку, що є неселективним інгібітором ЦОГ.

Вплив BNO 2103 на перебіг ПГ-індукованого набряку стопи в щурів. ПГ є важливими медіаторами численних фізіологічних і патофізіологічних процесів у нирках. Через специфічні рецептори ПГЕ₂ впливає на різноманітні фізіологічні функції нирок, включно з транспортуванням води та натрію в каналцях, клубочковою фільтрацією, а також регуляцією судинного опору [18]. За нормальних фізіологічних умов ПГ відіграють суттєву роль у регуляції ниркової гемодинаміки, вивільнення реніну, а також водно-сольового балансу. Однак за ниркової патології відбувається гіперпродукція ПГЕ₂ і замість фізіологічної функції він починає виконувати патологічну [19]. У зв'язку з цим вважали за доцільне вивчити вплив BNO 2103 на запальний процес, індукований введенням розчину ПГЕ₂.

Показники ПГ-індукованого набряку стопи в трьох групах спостереження та ПЗА досліджувано засобу за цих умов порівняно з референтним препаратом наведено в таблиці та на рисунку 2.

Отримані результати свідчать, що за моделювання ПГ-індукованого запалення набряк стартував з пікової точки ексудації – 20,7 % через 30 хв після індукції патології, далі поволі зменшувався таким чином, що через 2 год спостереження оцінювався як

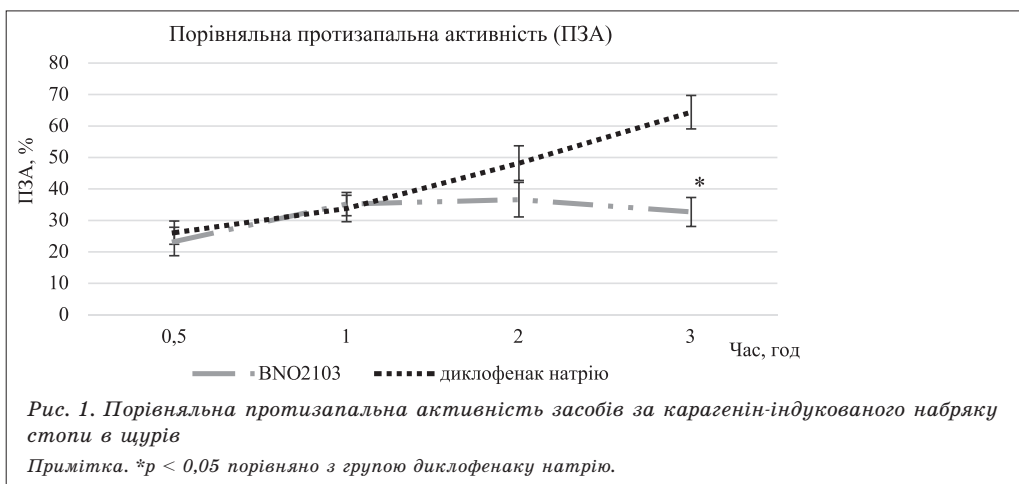
Показники протизапальної дії стандартизованої рослинної композиції BNO 2103 у щурів з флогоген-індукованим набряком стопи

Група	Об'єм стопи, см ³		Приріст об'єму стопи, відсоток до вихідного	
	Карагенін	Простагландин E ₂	Карагенін	Простагландин E ₂
Контрольна патологія (n = 10)	Вихідний		Вихідний	
	1,66 ± 0,01	1,85 ± 0,04	–	–
	Через 30 хв		Через 30 хв	
	1,90 ± 0,03	2,23 ± 0,06	14,6 ± 1,7	20,7 ± 1,9
	Через 1 год		Через 1 год	
	1,91 ± 0,02	2,15 ± 0,07	15,3 ± 1,0	16,3 ± 2,6
	Через 2 год		Через 2 год	
	1,99 ± 0,03	1,95 ± 0,05	19,6 ± 1,7	5,2 ± 1,0
BNO 2103 33,0 мг/кг (n = 10)	Вихідний		Вихідний	
	1,52 ± 0,04*	1,74 ± 0,07	–	–
	Через 30 хв		Через 30 хв	
	1,69 ± 0,05*	1,97 ± 0,07	11,2 ± 0,7	13,3 ± 0,8*
	Через 1 год		Через 1 год	
	1,67 ± 0,05*	1,89 ± 0,08	9,9 ± 0,6*	8,4 ± 0,9*
	Через 2 год		Через 2 год	
	1,70 ± 0,04*	1,75 ± 0,07	12,5 ± 1,1*	0,6 ± 0,3*
Диклофенак натрію 8,0 мг/кг (n = 10)	Вихідний		Вихідний	
	1,55 ± 0,03*	1,72 ± 0,06	–	–
	Через 30 хв		Через 30 хв	
	1,72 ± 0,03*	1,98 ± 0,07	10,8 ± 0,5*	15,4 ± 0,9*
	Через 1 год		Через 1 год	
	1,71 ± 0,03*	1,89 ± 0,06	10,1 ± 0,6*	10,1 ± 0,8*
	Через 2 год		Через 2 год	
	1,71 ± 0,03*	1,74 ± 0,06	10,2 ± 1,1*	1,2 ± 0,3*
Через 3 год	Через 3 год		Через 3 год	
	1,68 ± 0,04*	–	8,5 ± 1,3*	–

Примітка. n – кількість тварин в експерименті, *p < 0,05 порівняно з групою КП, #p < 0,05 порівняно з групою диклофенаку натрію.

незначний (таблиця). Протягом усього періоду спостереження відстежувалась зворотна кореляція рівня ексудації і ПЗА досліджуваного та референтного засобів. Композиція BNO

2103 порівняно з КП сприяла вірогідному зменшенню набряку протягом усього дослідження. Показники активності BNO 2103 при цьому тенденційно перевищували показники

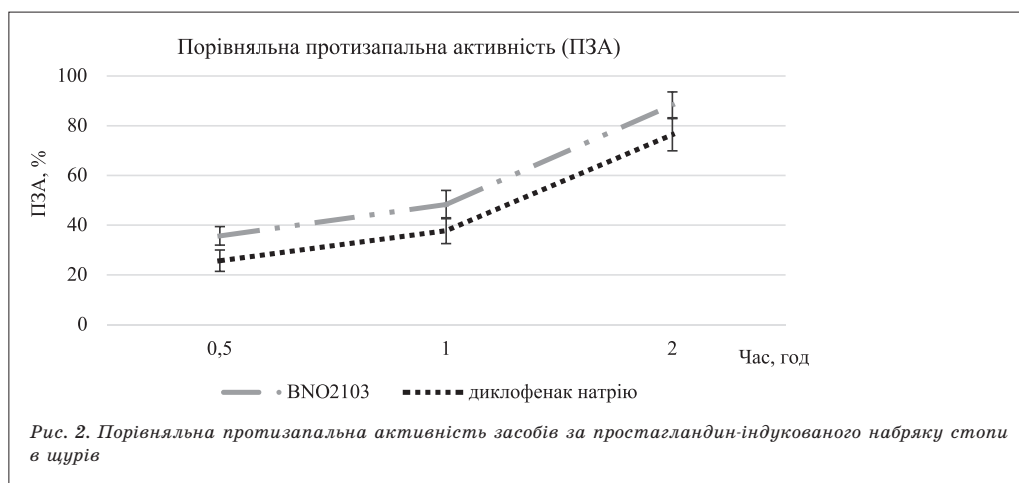


диклофенаку. У момент найбільшої ексудації його ПЗА склала 35,7 %, що в 1,4 разу перевершило відповідний результат диклофенаку (рис. 2).

Отже, виражений антиексудативний ефект композиції BNO 2103 свідчить про її здатність інгібувати ЦОГ шлях перетворення арахідонової кислоти та утворення медіаторів запалення, а також про значний антипростагландиновий ефект, що дозволяє припустити її здатність запобігати гіперпродукції ПГЕ₂. Тобто, протизапальний механізм BNO 2103 може реалізуватися завдяки пригніченню синтезу ПГЕ₂ та інгібуванню ПГЕ₂-утворюючих ферментів [6, 20]. Такий ефект може бути зумовлений наявністю біологічно активних речовин, які містяться в основних компо-

нентах засобу – листі розмарину, корені любистку та траві золототисячника [21].

Відомо, що корені, листя та плоди любистку звичайного містять смоли, ефірну олію (до складу якої входять D- α -терпінеол, цинеол, оптова, ізовалеріанова й бензойна кислоти), ангелікову та яблочну кислоти, фурукумарини (псорален і бергаптен), карвакрол, сесквітерпени, дубильні та мінеральні речовини [22]. Фуранокумарини кореня любистку застосовуються в іригаційній терапії запальних процесів нижніх сечовивідних шляхів [23]. Широко відома висока біологічна активність фенольних сполук, зокрема, наявність антиоксидантних властивостей, здатність нейтралізувати вільні радикали,



порушувати ланцюгові реакції автоокиснення й інгібувати активність таких прооксидантних ферментів, як ліпоксигеназа та ЦОГ [24]. Екстракт розмарину містить різні класи поліфенолів, включаючи фенольні кислоти, флавоноїди та фенольні терпени, а також, ефірні олії. Ці молекули мають потужну антиоксидантну активність, пригнічують перекисне окиснення ліпідів, утворення активних форм кисню та розвиток запалення [25].

Дитерпени та поліфеноли, що містяться в листі розмарину, мають антиоксидантну, антибактеріальну, протівірусну та протизапальну активність [26]. У дослідженні протипухлинних ефектів витяжок з розмарину – карнозолу та карнозинової кислоти – була доведена їхня здатність здійснювати цитотоксичний ефект через пригнічення ЦОГ-2 [27, 28].

У дослідженні впливу рідини для гемодіалізу, доповненої розмариновою кислотою, на запалення ендотеліальних клітин судин людини припускають, що розмаринова кислота має потенціал для полегшення перебігу хронічного запалення ендотеліальних клітин, індукованого ендотоксином [29].

Трава золототисячника використовується для лікування захворювань різних систем і органів, у тому числі запального генезу, завдяки наявності в її складі кількох класів вторинних метаболітів, таких як ксантоноїди, терпеноїди, флавоноїди, фенольні кислоти та жирні кислоти [30].

Поєднання біологічних ефектів вищезазначених речовин у засобі Канефрон® Н, активним інгредієнтом якого є BNO 2103, зумовлює комплексну протизапальну, антиоксидантну та інші дії композиції, що було продемонстровано низкою доклінічних і клінічних досліджень. Напри-

клад, у дослідженні G. Künstle та ін., Канефрон® Н виявив значну антиадгезивну та протизапальну активність *in vitro* та *in vivo* [7]. Позитивний терапевтичний вплив на інфекційно-запальні процеси сечовивідних шляхів показано в дослідженні F. Wagenlehner [8]. Значний симптоматичний і протизапальний ефект Канефрону® Н був також доведений при лікуванні експериментального циститу та перитоніту [5], а також у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з хронічним калькульозним простатитом [2]. У дослідженні В. Nausch та ін. BNO 2103 ефективно тамував біль запального генезу при циститі та простатиті [6]. У клінічному дослідженні педіатричного профілю зі застосуванням Канефрону® Н для монотерапії циститу, пієлонефриту та нефриту чверть пацієнтів одужала повністю, а в третини було відзначено покращання стану, що також свідчить про значні протизапальні властивості препарату [9].

Отже, результати проведеного нами експериментального дослідження збігаються з висновками інших подібних і масштабніших досліджень і демонструють, що завдяки антипростатогландиновому ефекту та пригніченню ЦОГ стандартизована рослинна композиція BNO 2103 може розглядатися як перспективний протизапальний засіб для лікування запальних захворювань нирок з групи ХХН, за умови більш детального вивчення його нефропротекторних властивостей. Також необхідні подальші клінічні дослідження для підтвердження отриманих результатів і можливості їхнього впровадження в клінічну практику.

У цьому дослідженні ми не розглядали можливість комбінованої терапії зі застосуванням BNO 2103 та інших препаратів для симптоматич-

ного або патогенетичного лікування ХХН, а також терапії на тлі супутньої патології. Крім того, не використовувався режим ескалації доз або інші режими дозування.

Висновки

З огляду на представлені дані, можна стверджувати наступне: стандартизована рослинна композиція ВНО 2103 характеризується наявністю значного протизапального ефекту, гальмуючи ексудативне запалення, викликане різними флогогенами (карагеніном, ПГЕ₂); це реалізується завдяки пригніченню циклооксиге-

назного шляху перетворення арахідонової кислоти та антипростагландиновому ефекту, що дозволяє припустити здатність до запобігання гіперпродукції ПГЕ₂ за розвитку ниркової патології; такі ефекти, імовірно, зумовлені наявністю в складі композиції різноманітних вторинних метаболітів – флавоноїдів, терпеноїдів, ефірних олій, фенольних сполук та ін.; завдяки цьому ВНО 2103 може розглядатися як перспективний антифлогістик для лікування запальної патології нирок.

Конфлікт інтересів відсутній.

1. Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. M. Höller, H. Steindl, D. Abramov-Sommariva et al. *Antibiotics*. 2021. V. 10, № 6. P. 685. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060685>.
2. Горпинченко И. И., Спиридоненко В. В. Эффективность фитотерапии на фоне применения экстракорпоральной ударно-волновой терапии у лиц с хроническим калькулезным простатитом. *Здоровье мужчины*. 2017. № 2 (61). [https://doi.org/10.30841/2307-5090.2\(61\).2017.115926](https://doi.org/10.30841/2307-5090.2(61).2017.115926).
3. Опыт лечения больных с мочекаменной болезнью в урологической клинике Александровской больницы. С. Н. Калинина, О. О. Бурлака, Д. Г. Кореньков и др. *Уролог. вестн.* 2019. Т. 9, № 3. С. 21–28. <https://doi.org/10.17816/uroved9321-28>.
4. Shebeko S., Chernykh V., Zupanets K. Nephroprotective Effect of the Herbal Composition BNO 2103 in Rats with Renal Failure. *Sci. Pharm.* 2020. V. 88. P. 47. <https://doi.org/10.3390/scipharm88040047>.
5. Canephron N reduced immune cell recruitment in experimental cystitis. B. Nausch, J. Röhrl, A. Koberle et al. *Europ. Urol. Suppl.* 2017. V. 16, № 3. P. e230-e231. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(17\)30204-X](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(17)30204-X).
6. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. B. Nausch, S. Pace, H. Pein et al. *Phytomed.* 2019. V. 60. P. 152987. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152987>.
7. Künstle G., Brenneis C., Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. *Europ. Urol. Suppl.* 2013. V. 12, № 1. P. 671. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)61153-7](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(13)61153-7).
8. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. F. Wagenlehner, D. Abramov-Sommariva, M. Höller et al. *Urol. Int.* 2018. V. 101. P. 327–336. <https://doi.org/10.1159/000493368>.
9. A non-interventional, prospective, multicenter study for evaluation of the use of the herbal medicinal product Canephron® N in the pediatric outpatient population in Russia. V. V. Dlin, D. Abramov-Sommariva, I. N. Zakharova et al. *Clin. Phytosci.* 2018. V. 4, № 31. <https://doi.org/10.1186/s40816-018-0092-9>.
10. Guide to the care and use of experimental animals. *Canadian Council On Animal Care*. P. 12–22. URL: https://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Experimental_Animals_Vol.1.pdf.
11. Faith R. E., Allen K. P., Hessler J. R. The Laboratory Rat. Elsevier. 2020. P. 350–381. URL: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/B9780128143384200019?token=9EB1F323ADC6CE3584-B1683BE3526220281A1CA434138C3D83471CAFEEC3291B74D51F2D44A0BF7C5387F8CA02E4586&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211203125809>.
12. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. R. Altman, B. Bosch, K. Brune et al. *Drugs*. 2015. V. 75, № 8. P. 859–877. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>.
13. Vogel H. G. Drug discovery and evaluation pharmacological assays. Berlin Springer, 2008. P. 759–761. URL: <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=52be3cb3d3df3ec7328b4620&assetKey=AS:272185267032088@1441905432602>.

14. Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либерман. Москва : Медицина, 1988. С. 238–240.
15. Guidance for industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). P. 6–25. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers>.
16. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби. С. М. Дрогозов, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. С. 292–301.
17. Islam M. A., Al-Shiha A. Foundations of Biostatistics. Singapore : Springer, 2018. P. 39–46, 346–368. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8627-4_451642_1_En_BookFrontmatter_1..23 (springer.com).
18. Prostaglandins in the pathogenesis of kidney diseases. Y. Li, W. Xia, F. Zhao et al. *Oncotarget*. 2018. V. 9, № 41. P. 26586–26602. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25005>.
19. Chronic Kidney Disease: Overview. Y. Zhou, J. Yang, J. Yang, W. He. Chronic Kidney Disease: Diagnosis and Treatment. Singapore : Springer, 2020. P. 3–12. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9131-7_1.
20. Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE₂ production. B. Nausch, A. Koeberle, O. Werz et al. *Eur. Urol. Suppl.* 2016. V. 15. P. e262. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(16\)60264-6](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(16)60264-6).
21. Vitkovskyy V. F. Efficacy of an herbal preparation based on lovage, rosemary, and centaury on patients after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Clin. Phytosci.* 2021. V. 7, № 1. <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00247-7>.
22. Наумов С. Лекарственные растения семейства Сельдерейные в Донбассе. Луганск : ФЛП Пальчак А. В., 2017. С. 55–56.
23. Petrović S. Herbal and traditional Herbal Medicinal Products, EU Herbal monographs and EU list. *Arhiv za farmaciju.* 2019. V. 69. P. 247.
24. Antioxidative and anti-inflammatory activity of 3 phenolics from lovage leaves [*Levisticum officinale* 4 Koch] elicited with jasmonic acid and yeast extract. U. Złotek, U. Szymanowska, Ł. Pecio et al. *Molecules.* 2019. V. 24, № 7. P. 1441. <https://doi.org/10.3390/molecules24071441>.
25. Neves J. A., Oliveira R. C. M. Pharmacological and biotechnological advances with *Rosmarinus officinalis* L. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2018. V. 28, № 5. P. 399–413. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1459570>.
26. Zhang, P. Y. Polyphenols in Health and Disease. *Cell Biochemistry and Biophysics.* 2015. V. 73, № 3. P. 649–664. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0558-z>.
27. Rosmarinic Acid as Potential Anti-Inflammatory Agent. C. Colica, L. Di Renzo, V. Aiello et al. *Reviews on Recent Clinical Trials.* 2018. V. 13, № 4. P. 240–242. PMID: 30328397. <https://doi.org/10.2174/157488711304180911095818>.
28. COX-2 Docking Structural Analysis with Phytochemical Extracts of Rosemary: A Possible Cytotoxicity on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Line (HEp-2). I. S. Abd El-Hamid, Y. Y. Mouselhy, M. M. El-Shafei et al. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2019. V. 19, № 12. P. 1473–1480.
29. Effect of a rosmarinic acid supplemented hemodialysis fluid on inflammation of human vascular endothelial cells. W. J. Wang, M. H. Cheng, et al. *Brazilian journal of medical and biological research (Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas).* 2017. V. 50, № 12. P. e6145. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176145>.
30. Phytochemical properties, biological activities and medicinal use of *Centaureum erythraea* Rafn. N. El Menyiy, F. E. Guaouguou, A. El Baaboua et al. *J. Ethnopharmacol.* 2021. V. 276. P. 114171. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114171>.

В. В. Черних, С. К. Шебеко, К. О. Зупанець

Протизапальні властивості стандартизованої рослинної композиції BNO 2103 у щурів з флогоген-індукованим набряком стопи

Канефрон® Н – відомий препарат для лікування сечостатевої захворювань. Одним з його ключових ефектів є протизапальний, що було показано низкою досліджень. Патогенез хронічної хвороби нирок (ХХН) асоційований зі запаленням, тому пошук ефективних протизапальних засобів є актуальним. Оскільки досліджений спектр ефективності засобу базується тільки на частині нозологій з групи ХХН, вважали за доцільне вивчити нюанси механізмів протизапальної дії стандартизованої рослинної композиції BNO 2103, що є активним інгредієнтом Канефрону® Н. Позитивні результати можуть бути обґрунтовані розширенням спектра застосування BNO 2103.

Мета дослідження – вивчити протизапальні властивості стандартизованої рослинної композиції BNO 2103 на моделях набряку стопи в щурів, викликаного різними флогогенами (карагенін, простагландин E₂).

Експериментальне дослідження проводилось на 60 самцях білих безпородних щурів вагою 150–200 г, які були розподілені на 2 серії по 30 тварин, кожна серія включала 3 групи. Запалення моделювали за допомогою субплантарного введення флогогенів – карагеніну та простагландину E₂. Досліджувану композицію та препарат порівняння – диклофенак натрію – вводили внутрішньошлунково одноразово. Спостереження, фіксування об'єму набряку та оцінювання протизапальної активності відбувались за 0,5; 1; 2 і 3 год після введення карагеніну через 0,5; 1 і 2 год після введення простагландину E₂.

Композиція BNO 2103 проявила виражену антиексудативну дію на моделі карагенінового набряку, за якою поступалася препарату порівняння диклофенаку натрію, який є неселективним інгібітором циклооксигенази. На моделі простагландинового набряку композиція BNO 2103 проявила антиексудативну дію не гірше, ніж компаратор. Композиція виявила здатність інгібувати циклооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти та утворення медіаторів запалення, продемонструвала значний антипростагландиновий ефект.

Таким чином, стандартизована рослинна композиція BNO 2103 має значний протизапальний ефект, здійснює інгібуючий вплив на ексудативне запалення, викликане різними флогогенами (карагенін, простагландин E₂), пригнічуючи циклооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти, що, найімовірніше, зумовлено наявністю в складі засобу флавоноїдів, ефірних олій і фенольних сполук. Це дозволяє розглядати BNO 2103 як перспективний антифлогістик для лікування запальної патології нирок.

Ключові слова: стандартизована рослинна композиція BNO 2103, протизапальні властивості, фітотерапія, набряк стопи

В. В. Черных, С. К. Шебеко, К. О. Зупанец

Противовоспалительные свойства стандартизированной растительной композиции BNO 2103 у крыс с флоген-индуцированным отеком стопы

Канефрон® Н – известный препарат для лечения мочеполовых заболеваний. Одним из его ключевых эффектов является противовоспалительный, что было показано в ряде исследований. Патогенез хронической болезни почек (ХБП) ассоциирован с воспалением, поэтому поиск эффективных противовоспалительных средств актуален. Поскольку исследованный спектр эффективности средства основан только на части нозологий из группы ХБН, считали целесообразным изучить нюансы механизмов противовоспалительного действия стандартизированной растительной композиции BNO 2103, являющейся активным ингредиентом Канефрона® Н. Положительные результаты могут быть обоснованием расширения спектра показаний для применения BNO 2103.

Цель исследования – изучить противовоспалительные свойства стандартизированной растительной композиции BNO 2103 на моделях отека стопы у крыс, вызванного различными флогогенами (карагенин, простагландин E₂).

Экспериментальное исследование проводили на 60 самцах белых беспородных крыс весом 150–200 г, которые были распределены на 2 серии по 30 животных, каждая серия включала 3 группы. Воспаление моделировали с помощью субплантарного введения флогогенов – карагенина и простагландина E₂. Исследуемую композицию и препарат сравнения – диклофенак натрия – вводили внутривентриально однократно. Наблюдение, фиксирование объема стопы и оценку противовоспалительной активности осуществляли через 0,5; 1; 2 и 3 ч после введения карагенина и через 0,5; 1 и 2 ч после введения простагландина E₂.

Композиция BNO 2103 проявила выраженное антиэкссудативное действие на модели карагенинового отека, уступая препарату сравнения диклофенаку натрия, который является неселективным ингибитором циклооксигеназы. На модели простагландинового отека композиция BNO 2103 оказала антиэкссудативное действие не хуже компаратора. Композиция проявила способность ингибировать циклооксигеназный путь превращения арахидонової кислоти и образование медиаторов воспаления, продемонстрировала значимый антипростагландиновый эффект.

Таким образом, стандартизированная растительная композиция BNO 2103 обладает значительным противовоспалительным эффектом, оказывая ингибирующее воздействие на экссудативное воспаление, вызванное различными флогогенами (карагенином, простагландином E₂), подавляя циклооксигеназный путь превращения арахидонової кислоти, что, вероятнее всего, обусловлено наличием в составе средства флавоноидов, эфирных масел и фенольных соединений. Это позволяет рассматривать BNO 2103 как перспективный антифлогістик для лечения воспалительных заболеваний почек.

Ключевые слова: стандартизированная растительная композиция BNO 2103, противовоспалительные свойства, фитотерапия, отек стопы

V. V. Chernykh, S. K. Shebeko, K. O. Zupanets
Anti-inflammatory properties of the standardized herbal composition BNO 2103 in rats with phlogogen-induced paw oedema

Canephron® H is a popular drug for the treatment of urogenital diseases. One of its key effects is anti-inflammatory, which has been shown in a number of studies. The pathogenesis of CKD (chronic kidney disease) is associated with inflammation, so searching for effective anti-inflammatory drugs is relevant. Since the studied spectrum of the drug effectiveness is based only on some nosologies from the group of CKD, it is advisable to study the nuances of the mechanisms of anti-inflammatory action of the standardized herbal composition BNO 2103, which is an active ingredient of Canephron® H. Positive results may be the substantiation of expanding the range of applications of BNO 2103.

The aim of the study – to research the anti-inflammatory properties of the standardized herbal composition BNO 2103 on models of paw oedema in rats caused by various phlogogens (carrageenan and prostaglandin E₂).

The experimental study was carried out on 60 male white outbred rats weighing 150–200 g, which were divided into 2 series of 30 animals, each series included 3 groups. Inflammation of the paw was modeled using subplantar injection of phlogogens – carrageenan and prostaglandin E₂. The test agent and the reference drug, diclofenac sodium, were administered intragastrically once. Observation, fixation of the edema volume and assessment of anti-inflammatory activity occurred 0.5, 1, 2 and 3 hours after the introduction of carrageenan and 0.5, 1 and 2 hours after the introduction of prostaglandin E₂.

Composition BNO 2103 showed an antiexudative effect in the carrageenan edema model, according to which, however, it was inferior to the reference drug diclofenac sodium, which is a non-selective COX inhibitor. In the model of prostaglandin edema, it showed an antiexudative effect no worse than the comparator. Composition BNO 2103 showed the ability to inhibit the cyclooxygenase pathway of the conversion of arachidonic acid and the formation of inflammatory mediators and demonstrated a significant antiprostaglandin effect.

Thus, the standardized herbal composition BNO 2103 has a significant anti-inflammatory effect, exerting an inhibitory effect on exudative inflammation caused by various phlogogens (carrageenin, prostaglandin E₂), suppressing the cyclooxygenase pathway of arachidonic acid conversion, which is most likely due to the presence of flavonoids, essential oils and phenolic substances in the composition. This allows us to consider BNO 2103 as a promising antiphlogistic for the treatment of inflammatory kidney diseases.

Key words: standardized herbal composition BNO 2103, anti-inflammatory properties, phytotherapy, paw oedema

Надійшла: 29 грудня 2021 р.

Прийнята до друку: 16 лютого 2022 р.

Контактна особа: Черних Владислава Валентинівна, здобувач наукового ступеня PhD, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, буд. 27, вул. Пушкінська, м. Харків, 61000. Тел.: + 38 0 99 038 32 63.
Електронна пошта: vladyslava.chernykh@ukr.net