

К. О. Калько, Н. Ю. Духніч

Дослідження протизапальних властивостей комплексної фармацевтичної композиції

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: протизапальна активність, карагеніновий набряк, експериментальний метаболічний синдром, комплексна фармацевтична композиція

Метаболічний синдром (МС) – це сукупність патогенетично зв'язаних між собою метаболічних, гемодинамічних і гормональних порушень, в основі яких лежить інсулінорезистентність. Кластеризація метаболічних аномалій тісно пов'язана з оксидативним стресом і запаленням [1]. Сьогодні хронічне запалення та нейрогуморальна активація розглядаються як механізми формування резистентності до інсуліну та є важливими складовими прогресування МС, його подальшого переходу до серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2 типу [2]. Надмірне харчування активує кілька прозапальних сигнальних шляхів, що призводить до хронічного запалення низького ступеня в окремих тканинах та органах, що впливає на їхню належну функцію [3]. Жирова тканина, печінка, м'язи та підшлункова залоза самі є осередками запалення за наявності ожиріння [4]. У цих тканинах спостерігається інфільтрація макрофагів та інших імунних клітин, що пов'язана зі зміною клітинної популяції від протизапального до прозапального профілю. Ці клітини мають вирішальне значення для утворення прозапальних цитокінів, які діють автокринним і паракринним способом, перешкоджаючи пере-

дачі інсулінових сигналів у периферичних тканинах або індукуючи дисфункцію β -клітин і подальший дефіцит інсуліну. На хронічне запалення низьких градацій, яке лежить в основі патогенезу МС, вказує збільшення вмісту запальних маркерів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6, С-реактивний білок, ФНП- α , що спостерігається в осіб з МС [5].

Ураховуючи те, що МС і хронічне запалення низького ступеня все більше розуміють як основу низки патологічних станів, включаючи синдроми болю у верхніх кінцівках (адгезивний капсуліт) [6], наявність протизапальної активності в лікарських засобів, що є ефективними за МС, допоможе полегшити тягар хронічного запалення в хворих на МС [2].

Мета дослідження – вивчити протизапальні властивості комплексної фармацевтичної композиції (КФК) (Aevit premium), для якої попередньо встановлено ефективність при МС [7, 8].

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – КФК (Aevit premium, виробництва АТ «Київський вітамінний завод») такого складу: етилові ефіри Омега-3 кислот – 280 мг; вітамін Е – 65 мг; коензим Q₁₀ – 30 мг; цинк (у складі цинку оксиду) – 15 мг; вітамін А – 1765 мкг; біотин – 150 мкг; селен (у складі натрію селеніту) – 100 мг і допоміжні речовини [9].

Дослідження протизапальних властивостей КФК було проведено на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, який

атестований Державним експертним центром МОЗ України. Під час експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію з природним світловим режимом «день-ніч» і вільним доступом до води та корму. Усі маніпуляції проводили відповідно до положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» [10]. Проведення експерименту узгоджено з Комісією з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол від 25 червня 2021 р. № 5).

Вивчення протизапальних властивостей КФК було проведено на моделі карагенінового набряку лапи в щурів [11] і на тлі кафе-дієти [12] за оцінкою впливу досліджуваної КФК на рівень ІЛ-1 β та ІЛ-6 у сироватці крові як маркерів запалення низьких градацій [13].

На моделі карагенінового набряку тварини були розділені на групи по 6 щурів: I – контрольна патологія (тварини з карагеніновим набряком, які отримували дистильовану воду); II – тварини з карагеніновим набряком, які отримували КФК у дозі 25,8 мг/кг; III – тварини з карагеніновим набряком, які отримували препарат порівняння диклофенак натрію в ефективній дозі 8 мг/кг (таблетки по 50 мг виробництва ПАТ «Хімзавод «Червона зірка») [11]; IV – тварини з карагеніновим набряком, які отримували препарат порівняння кверцетин у дозі 11 мг/кг (гранули по 2 г виробництва НВЦ «БХФЗ») [14]. КФК і препарати порівняння вводили внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі 1 раз на добу протягом 5 днів і на 6 добу за 1 год до ін'єкції карагеніну (1 % розчин вводили субплантарно в задню стопу щура в об'ємі 0,1 мл) [11]. За розвит-

ком набряку спостерігали в динаміці через 30 хв, 1; 1,5; 2; 4 та 24 год, для чого вимірювали об'єм лап у см³ за допомогою плетизмометра Panlab V29/10/2014 (Spain).

Протизапальну активність (ПЗА) оцінювали як здатність зменшувати об'єм набряку ураженої кінцівки порівняно з таким за контрольної патології [11]:

$$\text{ПЗА} = (\text{VKП} - \text{VD}) / \text{VKП} \cdot 100,$$

де ПЗА – протизапальна активність, %; VKП – об'єм стопи в тварин групи контрольної патології, см³; VD – об'єм стопи в тварин дослідної групи (на тлі досліджуваних засобів), см³.

Здатність КФК пригнічувати запалення низьких градацій оцінювали за впливом на рівень інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 у сироватці крові хом'яків з експериментальним MC (EMC) [13].

EMC у хом'яків був індукований кафе-дієтою, яка імітувала моделі проблемного харчування сучасної людини та складалася зі смачних, промислово оброблених харчових продуктів, які призначені для споживання людиною, і враховувала різноманітність, новизну та вторинні властивості їжі, такі як запах і консистенція [12]. Вважають, що дієта кафетерію, яка відтворює схожий на сучасний західний спосіб харчування людини, є найадаптованішою моделлю для оцінки в експериментальних умовах впливу перспективних агентів, що можуть пропонуватися з метою фармакокорекції MC [14]. Згідно з даними літератури, найприйнятнішою кафе-дієтою, за допомогою якої була відтворена модель MC у хом'яків, була така, що містить 40 % жирів [16], зокрема її складовими були: печиво «Крекер», «Пряжене молоко» (або інші види висококалорійного печива), картопляні чіпси – 45 %; маргарин вершковий (джерело

Таблиця 1

Дослідження антиексудативних властивостей комплексної фармацевтичної композиції на моделі карагенинового набряку лапи в щурів (Me; LQ; UQ)

Умова дослідду	$V_{30 \text{ хв}} - V_{\text{вих}}$	Проти-запальна активність, %	$V_{60 \text{ хв}} - V_{\text{вих}}$	Проти-запальна активність, %	$V_{120 \text{ хв}} - V_{\text{вих}}$	Проти-запальна активність, %	$V_{180 \text{ хв}} - V_{\text{вих}}$	Проти-запальна активність, %
Карагенин 1 % – 0,1 мл/контрольна патологія	0,32 (0,18; 0,35)	–	0,43 (0,38; 0,56)	–	0,88 (0,63; 1,01)	–	1,70 (1,63; 1,81)	–
Карагенин 1 % – 0,1 мл + комплексна фармацевтична композиція, 25,8 мг/кг	0,13 (0,11; 0,17)	58,73	0,19 (0,15; 0,24)	56,98*	0,50 (0,42; 0,67)	44,07* ^{#, &}	1,08 (0,98; 1,16)	36,47* ^{#, &}
Карагенин 1 % – 0,1 мл + диклофенак натрію, 8 мг/кг	0,20 (0,15; 0,30)	36,51	0,31 (0,20; 0,44)	26,74	0,15 (0,13; 0,18)	82,49*	0,20 (0,15; 0,27)	89,94*
Карагенин 1 % – 0,1 мл + кверцетин, 11 мг/кг	0,10 (0,07; 0,15)	68,25*	0,16 (0,15; 0,25)	62,79*	0,29 (0,22; 0,36)	67,80*	0,89 (0,78; 0,96)	47,94*

Примітка. *Вірогідно щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$, [#]вірогідно щодо тварин, яким вводили диклофенак натрію, $p < 0,05$, [&]вірогідно щодо тварин, яким вводили кверцетин, $p < 0,05$.

Рівень інтерлейкінів сироватки крові в хом'яків за експериментального метаболічного синдрому, впливу комплексної фармацевтичної композиції та препаратів порівняння (Me; LQ; UQ)

Умова досліджуваного показника / досліджуваний показник	ІЛ-1 β , пкг/мл	ІЛ-6, пкг/мл
Інтактний контроль	24,85 (24,30; 26,80)	13,20 (12,53; 13,88)
Експериментальний метаболічний синдром (контрольна патологія)	35,06* (34,83; 35,36)	20,0* (19,54; 20,80)
Експериментальний метаболічний синдром + комплексна фармацевтична композиція, 25,8 мг/кг	25,25 ^{®, #, ¥} (25,10; 25,93)	16,12 ^{®, #} (15,57; 16,53)
Експериментальний метаболічний синдром + вітамін Е, 100 мг/кг	31,82 [®] (31,13; 32,05)	18,32 [®] (17,97; 18,84)
Експериментальний метаболічний синдром + метформін, 60 мг/кг	20,71 ^{®, #, &} (20,56; 21,09)	15,80 ^{®, #} (14,58; 16,95)

Примітка. *Вірогідно щодо тварин інтактного контролю, $p < 0,05$, [®]вірогідно щодо тварин контрольної патології, $p < 0,05$, [#]вірогідно щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$, [¥]вірогідно щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$, [&]вірогідно щодо тварин, яким вводили КФК, $p < 0,05$.

жирів) – 40 %; гуляш Oregon соєвий (джерело білка) – 10 %; овочі (огірки, капуста тощо) – 5 %. Приготовлену суміш давали тваринам з надлишком упродовж 7 тижнів (49 днів). Питну воду було замінено на 10 % розчин фруктози.

Золотаві хом'яки були стратифіковані за віком (6 міс.), масою тіла (150 ± 15) г та рандомізовані на 5 дослідних груп по 6 тварин у кожній: I – хом'яки інтактного контролю (ІК), які споживали стандартний збалансований за білками, жирами, вуглеводами, вітамінами, макро- та мікроелементами харчовий раціон (виробник «ПФ ВІТА» м. Обухів, Україна); II – хом'яки контрольної патології (КП), яким відтворювали ЕМС (описано вище); III – хом'яки з ЕМС, яким вводили КФК у дозі 25,8 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш), що була встановлена як умовно-ефективна на моделі інсулінорезистентності в щурів [17, 18]; IV – хом'яки з ЕМС, яким вводили в/ш препарат порівняння вітамін Е (віта-

мін Е, розчин олійний 10 %, 20 мл, виробництва ЛЕКХІМ, Україна [19]) у дозі 100 мг/кг, що використовується в експерименті й є ефективною з ЕМС [20]; V – тварини з ЕМС, яким в/ш вводили метформін («Сіофор» таб. 500 мг № 60, виробництва Берлін-хемі, Німеччина [21]) у дозі 60 мг/кг, яку розраховували за допомогою коефіцієнта видової чутливості, з добової дози для людини [22]. Досліджувану КФК і препарати порівняння застосовували, починаючи з 5 тижня моделювання ЕМС упродовж 3 тижнів (21 день), тобто, у лікувальному режимі.

Виведення хом'яків усіх груп з експерименту та отримання сироватки крові для подальших біохімічних досліджень було проведено на другий день після закінчення введення досліджуваних речовин.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США), перевіряли нормальність розподілу з використанням критерію W-Шапіро-Уїлка. Було

виявлено, що дані підлягають ненормальному розподілу, тому використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, результати представляли як медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25–75 процентилі). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм «Statistica» [23].

Результати та їх обговорення. У групі тварин контрольної патології за введення карагеніну спостерігалось збільшення об'єму лапи в щурів через 30, 60, 120 та 180 хв відповідно на 0,32; 0,43; 0,88 і 1,70 cm^3 порівняно з вихідним об'ємом (табл. 1). Карагеніновий набряк лапи в щурів є класичною моделлю запального процесу [24]. У перші години після введення карагеніну збільшується проникність судин – у результаті дії біогенних амінів: гістаміну та серотоніну [25], у другу годину – кінінів внаслідок активації калікреїн-кінінової системи [14]. Останнє сприяє локальному звільненню гідролітичних ферментів лізосом, що стимулюють утворення простагландинів (ПГ) – посередників пізньої фази запалення, яка розвивається через 3 год. Також, у третю годину виділяється оксид азоту [26]. ПГЕ₂ та оксид азоту утворюються відповідно шляхом індукції циклооксигенази (ЦОГ-2) та індукцибельної NO-синтази. ПГЕ₂ синергічно з гістаміном і брадикініном викликають посилення запалення, набряку, утворення ексудату, еритеми, гіперемії, болю та лихоманки. Деякі науковці виділяють тільки дві фази карагенінового набряку [27], перша зумовлена гістаміном, серотоніном і брадикініном, у той час як друга (3–5 год) опосередкована ПГ. Достатньо сильний набряк лапи через 24 год після введення карагеніну зумовлений піком концентрації ПГЕ₂, що спостерігається

саме через 12–24 год після маніпуляції.

Уведення КФК і препаратів порівняння диклофенаку натрію та кверцетину попереджувало розвиток набряку, викликаного карагеніном (табл. 1).

Препарат порівняння диклофенак натрію, класичний інгібітор ЦОГ-1 та ЦОГ-2, виявляв найвищу протизапальну активність на 120 хв – 82,49 % ($p < 0,05$) та 180 хв (простагландинова фаза) набряку – 89,94 % ($p < 0,05$). Флавоноїд кверцетин, механізм протизапальної дії якого включає захоплення вільних радикалів як прояв прямої антиоксидатної дії, стабілізацію клітинних мембран, інгібування ліпоксигенази (ЛОГ) та ЦОГ-2, виявляв виражений протинабряковий ефект на рівні 62,79–68,25 % ($p < 0,05$) протягом 30–120 хв з дещо нижчою активністю на 180 хв – 47,94 % ($p < 0,05$). Протягом усього досліджуваного періоду максимальний достовірно значущий ефект пригнічення набряку під дією КФК спостерігався на 60 хв і складав 56,98 % ($p < 0,05$). Це, імовірно, зумовлено механізмом реалізації протизапальної активності КФК через прояв її антиоксидатної та мембранопротекторної активності. Також у наших попередніх дослідженнях встановлено, що перебування щурів на раціоні кафе-дієти призводило до дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ, а застосування КФК сприяло корекції останнього [28].

Загальновідомою є роль оксидативного стресу в патогенезі запального процесу та розвитку запалення низьких градацій зокрема [29]. У проведеному дослідженні встановлено здатність КФК пригнічувати розвиток запалення низьких градацій, про що свідчило зниження вмісту інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 у сироватці крові хом'яків з ЕМС (табл. 2).

ЕМС у хом'яків, який індукований кафе-дієтою, характеризувався зростанням вмісту ІЛ-1 β в 1,4 разу ($p < 0,05$) та ІЛ-6 в 1,5 разу ($p < 0,05$) у сироватці крові тварин порівняно з показниками хом'яків групи інтактного контролю.

Останнє вказує на розвиток запалення низьких градацій, яке пов'язано з розвитком оксидативного стресу. Згодом саме активація процесів вільнорадикального окиснення на тлі хронічної гіперглікемії стає ключовим фактором формування інсулінорезистентності та порушення толерантності до глюкози [5]. ІЛ-6 є одним з цитокінів, що вивільняються як макрофагами, так і адипоцитами [30], і в наукових джерелах було показано, що його рівні підвищуються за інсулінорезистентності й ожиріння. ІЛ-6 регулює обмін жирів і глюкози, опосередковуючи резистентність до інсуліну за допомогою різних складних механізмів [2]. Цей цитокін діє на різні тканини, у печінці ІЛ-6 збільшує вироблення реагентів гострої фази, включаючи С-реактивний білок. ІЛ-6 також сприяє протромботичному стану шляхом підвищення рівня фібриногену, іншого реагенту гострої фази [5]. Крім того, ІЛ-6 націлюється на інші тканини, такі як гладеньком'язові клітини судин та ендотеліальні клітини, сприяє експресії молекул адгезії судинних клітин і активації локальних біохімічних шляхів, що призводить до атеросклерозу судинної стінки, запалення та дисфункції [2, 31].

Прозапальний цитокін ІЛ-1 β опосередковує експресію великої кількості генів, які залучені до вторинного запалення, здатний індукувати секрецію аргінін вазопресину та сприяє ризику серцево-судинних захворювань і діабету типу 2 у пацієнтів з МС [32]. В інших джерелах вказується,

що ІЛ-1 β є ключовим цитокіном, що індукований МС [13] і як і ІЛ-6 може викликати та посилювати інсулінорезистентність і метаболічні розлади [33].

Застосування КФК у лікувальному режимі на тлі ЕМС сприяло зниженню вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 β на 28 % ($p < 0,05$) та ІЛ-6 на 19 % ($p < 0,05$) у сироватці крові тварин, яких лікували КФК, відносно хом'яків контрольної патології. За впливом на вміст інтерлейкінів КФК достовірно значуще переважав препарат порівняння вітамін Е, під дією якого рівень інтерлейкінів знижувався на 9 % (ІЛ-1 β) та 8 % (ІЛ-6), але поступався препарату порівняння метформіну за здатністю пригнічувати рівень ІЛ-1 β (на 28 % відносно контрольної патології ($p < 0,05$) під дією КФК проти 41 % ($p < 0,05$) під дією метформіну).

Аналіз результатів проведених досліджень протизапальних властивостей КФК свідчать, що останній притаманні протизапальні властивості та здатність зменшувати розвиток запалення низьких градацій, що ймовірно реалізується шляхом потенціювання протизапальної, антиоксидатної та мембранопротекторної дії складових композиції. «Левову долю» КФК складають омега-3 жирні кислоти, протизапальні властивості яких мають клінічне значення [34]. Механізми, що лежать в основі протизапальної дії омега-3 кислот, включають зміну фосфоліпідного жирнокислотного складу клітинної мембрани, руйнування ліпідних рафтів, інгібування активації прозапального транскрипційного фактора ядерного фактора κ B, таким чином зменшуючи експресію генів запалення та активуючи антифактор запальної транскрипції пероксисомний проліфератор-активований рецептор γ .

Сьогодні добре відомим є те, що омега-3 жирні кислоти можуть бути корисними для запобігання спричиненого окиснювальним стресом запалення підшлункової залози та апоптозу шляхом інгібування запальних цитокінів та експресії апоптотичних генів ацинарних клітин підшлункової залози [35]. Омега-3 жирні кислоти проявляють антиоксидантну дію в різних клітинах і тканинах [36] за рахунок їхньої здатності пригнічувати такі аспекти запалення, як хемотаксис лейкоцитів, експресію молекул адгезії й адгезивні взаємодії лейкоцитів і ендотелію, продукування ейкозаноїдів (простагландини та лейкотрієни) з арахідонової кислоти та прозапальних цитокінів [37]. Крім того, омега-3 жирні кислоти призводять до утворення ейкозаноїдів, які часто мають нижчу біологічну ефективність, ніж ті, що утворюються з арахідонової кислоти, а омега-3 жирні кислоти індують протизапальні медіатори та медіатори, що усувають запалення, які називаються резолвінами, протектинами та марезинами [37]. У хворих на ревматоїдний артрит застосування омега-3 жирних кислот сприяло полегшенню перебігу захворювання через їхній вплив на патогенетичну ланку останнього [38].

Результати проведених досліджень свідчать про здатність КФК чинити протизапальну дію й на тлі МС у хом'яків, пригнічувати розвиток запалення низьких градацій, про що свідчило зниження рівня інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Ці результати обґрунтовують доцільність застосування КФК, яка представлена на фармацевтичному ринку України під торговою назвою AEvit Premium (виробництва Київ-

ський вітамінний завод), у комплексній фармакокорекції МС.

Висновки

1. Протизапальну активність КФК досліджено на двох різних експериментальних моделях і двох видах тварин: за умов карагенінового набряку лапи в щурів та ЕМС, який індукований кафе-дієтою в хом'яків.
2. Введення екзогенного флогогену карагеніну щурам провокувало розвиток набряку лапи тварин у всі терміни дослідження з піком на 3 год патології. Застосування КФК за цієї моделі запалення сприяло прояву протинабрякової активності досліджуваної композиції з максимумом на 60 хв (56,98 %, $p < 0,05$).
3. Моделювання ЕМС у хом'яків, індукованого кафе-дієтою, в якому провідну роль відіграє активація оксидативного стресу, сприяло розвитку запалення низьких градацій: уміст ІЛ-1 β збільшувався в 1,4 разу ($p < 0,05$) та ІЛ-6 у 1,5 разу ($p < 0,05$) у сироватці крові тварин порівняно з показниками інтактного контролю. За цієї моделі встановлено здатність досліджуваної КФК пригнічувати розвиток запалення низьких градацій, про що свідчить зниження в сироватці крові тварин умісту інтерлейкінів: ІЛ-1 β на 28 % ($p < 0,05$) та ІЛ-6 на 19 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи контрольної патології.
4. Встановлено, що КФК здатна чинити протизапальну дію за умов карагенінового набряку в щурів та на тлі МС в хом'яків. Механізм протизапальної дії досліджуваної КФК реалізується шляхом прояву антиоксидантної та мембранопротекторної активності поліфармацевтичного комплексу.

1. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. S. K. Masenga, L. S. Kabwe, M. Chakulya, A. Kirabo. *International journal of molecular sciences*. 2023. V. 24 (9). P. 7898. <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>.

2. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. V. 23 (2). P. 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
3. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. N. Esser, S. Legrand-Poels, J. Piette et al. *Diabetes research and clinical practice*. 2014. V. 105 (2). P. 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>.
4. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. U. Zafar, S. Khaliq, H. U. Ahmad et al. *Hormones (Athens, Greece)*. 2018. V. 17 (3). P. 299–313. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>.
5. Guarner V., Rubio-Ruiz M. E. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdisciplinary topics in gerontology*. 2015. V. 40. P. 99–106. <https://doi.org/10.1159/000364934>.
6. Pietrzak M. Adhesive capsulitis: an age related symptom of metabolic syndrome and chronic low-grade inflammation? *Med. Hypotheses*. 2016. V. 88. P. 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.01.002>.
7. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome. O. Ya. Mishchenko, N. Yu. Dukhnich, K. O. Kalko et al. *Pharmacology online*. 2021. V. 3. P. 1705–1716.
8. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats. N. Yu. Dukhnich, O. Ya. Mishchenko, K. O. Kalko et al. *Pharmacology online*. 2021. V. 2. P. 1192–1202.
9. Аевит премиум (Aevit premium): інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://compendium.com.ua/info/350158/aevit-premium/>.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. 48 p.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. Київ: ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
12. Lanza J. F., Snoeren E. M. S. The cafeteria diet: a standardized protocol and its effects on behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021. V. 122. C. 92–119.
13. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. N. Esser, S. Legrand-Poels, J. Piette et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>.
14. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract. O. Mishchenko, I. Kyrychenko, T. Gontova, K. Kalko et al. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2022. No. 5. V. 39. P. 91–99. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266400>.
15. A restricted cafeteria diet ameliorates biometric and metabolic profile in a rat diet-induced obesity model. A. Subias-Gusils, N. Boqué, A. Caimari et al. *International journal of food sciences and nutrition*. 2021. V. 72 (6). <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1870037>.
16. A hamster model of diet-induced obesity for preclinical evaluation of anti-obesity, anti-diabetic and lipid modulating agents. L. S. Dalbøge, P. J. Pedersen, G. Hansen et al. *PLoS One*. 2015. V. 12. No. 10 (8). P. e0135634.
17. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome. O. Ya. Mishchenko, N. Yu. Dukhnich, K. O. Kalko et al. *Pharmacology online*. 2021. V. 3. P. 1705–1716.
18. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats. N. Yu. Dukhnich, O. Ya. Mishchenko, K. O. Kalko et al. *Pharmacology online*. 2021. V. 2. P. 1192–1202.
19. Альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е) інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://compendium.com.ua/dec/271688/>.
20. Effects of liraglutide and vitamin e in fructose-induced metabolic syndrome in rats. A. Geddawy, M. Hussian, M. Y. Kamel et al. *Pharmacology*. 2017. V. 99 (1–2). P. 48–56. <https://doi.org/10.1159/000449429>.
21. Сіофор: інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=38861>.
22. Рыболовлев Ю. Р., Сидляров Д. П., Афонин Н. И. Прогностическая оценка безопасности веществ для человека по константам их биологической активности. Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм: тез. докл. науч. конф. Москва, 16–18 декабря 1981 г. М., 1981. С. 9–10.
23. Lee P. N., Lovel D. Statistics for toxicology. General and applied toxicology; eds. B. Ballantyne et al. London : John Wiley and Sons, Ltd, 2009. P. 675–691.

24. Ghazala Akhtar, Arham Shabbir. Urtica indica attenuated rheumatoid arthritis and inflammatory paw edema in diverse animal models of acute and chronic inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019. V. 238, 111864 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111864>.
25. Evaluation of antinociceptive, antiinflammatory activities and phytochemical analysis of aerial parts of *Urtica urens* L. C. Marrassini, C. Acevedo, J. Miño et al. *Phytother. Res.* 2010. V. 24. P. 1807–1812.
26. Effects of *Tithonia diversifolia* (Asteraceae) extract on innate inflammatory responses. M. F. Broering, R. Nunes, R. De Faveri et al. *J. Ethnopharmacol.* 2019. V. 5. P. 242:112041. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112041>.
27. Locally injected ivabradine inhibits carrageenan-induced pain and inflammatory responses via hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels. S. Miyake, H. Higuchi, Y. Honda-Wakasugi et al. *PLoS ONE*. 2019. V. 14 (5). P. e0217209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217209>.
28. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому в хом'яків. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 4. С. 261–269. <https://doi.org/10.33250/17.04.261>.
29. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in inflammatory diseases. Y. Tang, X. Zhou, T. Cao et al. *DNA Cell Biol.* 2022. V. 41 (11). P. 924–934. <https://doi.org/10.1089/dna.2022.0353>.
30. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. S. Wassmann, M. Stumpf, K. Strehlow et al. *Circ. Res.* 2004. V. 94. P. 534–541.
31. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: effect of exercise. L. Martín-Cordero, J. J. García, M. D. Hinchado, E. Ortega. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. V. 20. No. 10. P. 42. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-42>.
32. The interleukin (IL)-1 cytokine family-balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. J. Palomo, D. Dietrich, P. Martin et al. *Cytokine*. 2015. V. 76 (1). P. 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.06.017>.
33. Sarbijani H. M., Khoshnia M., Marjani A. The association between metabolic syndrome and serum levels of lipid peroxidation and interleukin-6 in Gorgan. *Diabetes Metab. Syndr.* 2016. V. 10. P. 86–89. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.09.024>.
34. Calder P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.* 2017. V. 45 (5). P. 1105–1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>.
35. Park K. S., Lim J. W., Kim H. Inhibitory mechanism of omega-3 fatty acids in pancreatic inflammation and apoptosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. V. 1171. P. 421–427. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04887.x>.
36. Potential of omega-3 and conjugated fatty acids to control microglia inflammatory imbalance elicited by obesogenic nutrients. A. S. Salsinha, R. Socodato, A. Rodrigues et al. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*. 2023. V. 1868 (7). P. 159331. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2023.159331>.
37. Serhan C. N., Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013. V. 13. P. 632–640. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>.
38. Miles E. A., Calder P. C. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br. J. Nutr.* 2012. V. 107. P. S171–S184. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001560>.

К. О. Калько, Н. Ю. Духніч

Дослідження протизапальних властивостей комплексної фармацевтичної композиції

Сьогодні метаболічний синдром (МС) і хронічне запалення низького ступеня все більше розуміють як основу низки патологічних станів. Разом з тим, здатність впливати на субхронічний запальний процес є бажаною прогнозованою складовою перспективних лікарських засобів, що застосовуються з метою фармакокорекції МС.

Мета дослідження – вивчити протизапальні властивості комплексної фармацевтичної композиції (КФК) (Aevit premium), для якої попередньо встановлено ефективність при МС.

Вивчення протизапальних властивостей КФК було проведено на моделі карагенинового набряку лапи в щурів і моделі МС за оцінкою впливу досліджуваної КФК на рівень ІЛ-1 β і ІЛ-6 у сироватці крові як маркерів запалення низьких градацій.

Введення екзогенного флогогену карагенину щурам провокувало розвиток набряку лапи тварин у всі терміни дослідження з піком на 3 год патології. Застосування КФК за цієї моделі запалення сприяло прояву протинабрякової активності досліджуваної композиції з максимумом на 60 хв (56,98 %, $p < 0,05$). Моделювання експериментального МС у хом'яків, індукованого кафе-дієтою, в якому провідну роль відіграє активація оксидативного стресу, сприяло розвитку запалення низьких градацій: уміст ІЛ-1 β збільшувався в 1,4 разу ($p < 0,05$) та ІЛ-6 у 1,5 разу ($p < 0,05$) у сироватці крові тварин порівняно з показниками інтактного контролю. За цієї моделі встановлено здатність досліджуваної

КФК пригнічувати розвиток запалення низьких градацій, про що свідчить зниження в сироватці крові тварин умісту інтерлейкінів: ІЛ-1 β на 28 % ($p < 0,05$) і ІЛ-6 на 19 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи контрольної патології.

Таким чином, встановлено, що КФК здатна чинити протизапальну дію за умов карагенінового набряку в щурів і на тлі МС в хом'яків. Механізм протизапальної дії досліджуваної КФК реалізується шляхом прояву антиоксидантної та мембранопротекторної активності фармацевтичного комплексу. Отримані результати свідчать про доцільність застосування КФК в комплексній фармакокорекції МС.

Ключові слова: протизапальна активність, карагеніновий набряк, експериментальний метаболічний синдром, комплексна фармацевтична композиція

K. O. Kalko, N. Yu. Dukhnich

Study of anti-inflammatory properties of complex pharmaceutical composition

Today metabolic syndrome (MS) and low-grade chronic inflammation are increasingly understood as the basis of a number of pathological conditions. At the same time, the ability to influence the subchronic inflammatory process is a desirable predicted component of promising drugs used for the purpose of pharmacological correction of the MS.

The purpose of the study was to evaluate the anti-inflammatory properties of a complex pharmaceutical composition (CFC) (Aevit premium), for which an efficacy in MS has been previously established.

The study of the anti-inflammatory properties of CFC was carried out on two experimental models: under carrageenan paw edema in rats and MS in hamsters as a result of keeping animals on a cafe diet by assessing the effect of the CFC on the level of IL-1 β and IL-6 in blood serum, as markers of low-grade inflammation.

Administration of exogenous phlogogen carrageenan to rats provoked the development of paw edema during all periods with a peak at 3 hours of pathology. The use of CFC against the background of carrageenan-induced inflammation contributed to the manifestation of anti-inflammatory activity of the investigated polypharmaceutical composition with a maximum at 60 min (56,98%, $p < 0,05$). MS modeling in hamsters, in which the activation of oxidative stress plays a leading role, contributed to the development of low-grade inflammation (increasing the content of IL-1 β by 1.4 times ($p < 0,05$) and IL-6 by 1, 5 times ($p < 0,05$) in blood serum of control pathology animals compared to intact control hamsters. The ability of the CFC to suppress the development of low-grade inflammation was evidenced by a decrease in the content of interleukins: IL-1 β by 28% ($p < 0,05$) and IL-6 by 19% ($p < 0,05$) in the blood serum of hamsters with experimental MS. The mechanism of the anti-inflammatory effect of the studied CFC is realized by antioxidant and membrane-protective activities of the polypharmaceutical complex.

Thus, the results obtained substantiate the expediency of CFC use in the complex pharmacological correction of the MS.

Key words: anti-inflammatory activity, carrageenan edema, experimental metabolic syndrome, complex pharmaceutical composition

Надійшла: 29 серпня 2023 р.

Прийнята до друку: 16 жовтня 2023 р.

Контактна особа: Калько Катерина Олександрівна, кандидат фармацевтичних наук, Національний фармацевтичний університет, буд. 17, майдан Захисників України, м. Харків, 61001. Тел.: + 38 0 57 732 58 53.