

УДК 615; 616.33; 616.34; 615.243

ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО

Е.Н. Курманова^{1*}, Е.В. Ферубко¹, Р.К. Курманов¹, И.А. Мартынчик¹

Резюме. В статье представлены результаты изучения володушки золотистой травы экстракта сухого (ВЗТЭС) на моделях острых экспериментальных язв желудка крыс и на модели формалинового отёка лап мышей. Выявлено достоверно выраженное гастропротективное действие ВЗТЭС и дозозависимый противовоспалительный эффект. На основании проведенных экспериментов установлено, что володушки золотистой травы экстракт сухой перспективен для разработки на его основе лекарственных средств для профилактики и лечения широкого спектра заболеваний.

Ключевые слова: гастропротективное действие, противовоспалительная активность, экстракт володушки.

GASTROPROTECTIVE AND ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF BUPLEURUM AUREUM DRY EXTRACT

E.N. Kurmanova^{1*}, E.V. Ferubko¹, R.K. Kurmanov¹, I.A. Martynchik¹

Abstract. The article presents results of study of *Bupleurum aureum* grass dry extract using experimental models of acute gastric ulcer in rats and formalin-induced limb swelling in mice. A significant stomach-protective effect and dose-dependent anti-inflammatory effect of the extract were found. The results show that *Bupleurum aureum* grass dry extract is a promising candidate for development of therapeutic agents for prevention and treatment of a wide range of diseases.

Keywords: gastroprotective properties, anti-inflammatory properties, *Bupleurum aureum* L. extract.

1 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, 7

1 – National Institute of Herbal and Aromatic Plants, 7, Grina str., Moscow, 117216, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: ekaterina-ferubko@rambler.ru

Тел.: 8 (495) 388 11 00

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и внедрение новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов из растительного сырья, предназначенных для профилактики и лечения широкого спектра заболеваний, является актуальной задачей современной фармакологии. Перспективным объектом для разработки таких лекарственных препаратов являются растения рода володушка, известные человечеству с древнейших времен и до нашего времени активно используемые в народной медицине.

Большой интерес представляет володушка золотистая (длиннолистная) (*Bupleurum aureum* Fisch. seu *longifolium* L.), так как на сегодняшний день накоплена большая теоретическая база по биохимическому изучению данного растения, научно доказана его фармакологическая активность как гепатопротекторного средства, а также проведены работы по ботанико-ресурсным исследованиям (рисунок 1) [1].

Володушка золотистая – многолетнее травянистое растение с горизонтальным корневищем, несущим в верхней части много почек. Отличается от остальных видов рода значительной



Рисунок 1. Володушка золотистая (*Bupleurum aureum* Fisch. seu *longifolium* L.)

высотой стебля, до 150 см, крупными листьями с сизоватым налетом на нижней стороне. Зонтики крупные, диаметром до 10 см, окружены общей оберткой из 3–5 крупных яйцевидных листочков желтого цвета. Стебель прямостоячий, обычно одиночный, гладкий или в верхней части слабоветвящийся. Плод – двусемянка гладкая, продолговато-эллиптическая, темно-коричневая. Цветет в июне – июле. Плодоносит в июле – сентябре. Растет в негустых лиственных и хвойных лесах, по лесным опушкам и оврагам, по бере-

гам рек. Встречается на Урале, в Западной и Восточной Сибири, заходит в Челябинскую, Самарскую области и Казахстан.

Трава володушки золотистой обладает желчегонной, антисептической, противовоспалительной, ренозаживляющей, жаропонижающей, тонизирующей активностью, также оказывает общеукрепляющее действие и способствует улучшению обменных процессов. Наружно володушка золотистая применяется при заболеваниях глаз и гнойничковых заболеваниях кожи [2].

В ФГБНУ ВИЛАР разработан и стандартизирован володушки золотистой травы экстракт сухой. В составе экстракта содержатся флавоноиды, сапонины, полисахариды, дубильные вещества катехиновой природы. Содержание фенольных соединений в пересчете на рутин составило $8,0 \pm 0,5\%$ [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделе экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ ВИЛАР проведено изучение влияния володушки золотистой травы экстракта сухого (ВЗТЭС) на состояние слизистой оболочки желудка крыс в условиях острых экспериментальных язв с использованием индометациновой и этаноловой моделей [4]. В качестве препарата сравнения использовался ранитидин, известное противоязвенное средство (блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов). Также проведено изучение влияния на течение острой экссудативной фазы воспаления володушки золотистой травы экстракта сухого (ВЗТЭС) на модели формалинового отёка лап мышей, где в качестве препарата сравнения использовался индометацин.

Эксперименты проводили в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики», Федеральным законом «О лекарственных средствах» (статья 36), «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012).

Экспериментальная работа на моделях острых экспериментальных язв выполнена на 78 нелинейных белых крысах-самцах. Производитель животных – Филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Крыс содержали в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе [5].

Гастропротективные свойства экстракта володушки золотистой изучали в опытах *in vivo* при его внутрижелудочном введении крысам в течение трех дней в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг. Ранитидин (таблетки 150 мг, «Софарма», Болгария) также вводили внутрижелудочно в течение трех дней в дозе 100 мг/кг. Для воспроизведения патологического состояния слизистой

оболочки желудка использовали следующие экспериментальные модели язвообразования:

- однократное введение крысам этанола 95–96% в дозе 1,0 мл/крысу с последующим забоем крыс через 1 час после введения этанола;
- однократное введение крысам индометацина в дозе 30 мг/кг с последующим забоем крыс через 24 часа после введения индометацина (таблетки 25 мг, «Софарма», Болгария).

Все препараты вводили крысам внутрижелудочно при помощи зонда в утренние часы, за 1 час до кормления; ВЗТЭС, ранитидин – в виде суспензии в 1% крахмальном клейстере.

После забоя крыс желудок и двенадцатиперстную кишку извлекали. Желудок (по большой кривизне) и двенадцатиперстную кишку разрезали и промывали в физиологическом растворе. Затем при помощи микроскопа бинокулярного стереоскопического МБС-10 (увеличение 1, миллиметровая шкала) производили подсчет количества и площади язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вычисляли индекс Паулса (ИП) и терапевтический эффект (ТЭ – отношение величины ИП контрольной группы к ИП опытной). Изменение величины ИП контрольной группы по отношению к ИП опытной группы до 2 и более единиц свидетельствует о наличии гастропротективной активности у исследуемого вещества [6].

Проведено изучение влияния на течение острой экссудативной фазы воспаления володушки золотистой травы экстракта сухого (ВЗТЭС) на модели формалинового отёка лап мышей. В эксперименте использовались белые нелинейные мыши в количестве 40 особей массой 19–20 г. Производитель животных – Филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Мышей содержали в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе. Животным в апоневроз вводили 0,1 мл 1% формалина. Исследование противовоспалительной активности экстракта проводили в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг при введении его внутрижелудочно в течение пяти дней до введения формалина и через 1 час после. Препаратом-референтом являлся индометацин – известное противовоспалительное средство (таблетки 25 мг, «Софарма», Болгария) в дозе 5 мг/кг, его также вводили внутрижелудочно в течение пяти дней до введения формалина и через 1 час после [7]. Контрольным животным вводили в эквивалентном объеме дистиллированную воду. Экстракт растворялся в дистиллированной воде, а индометацин – в 1% крахмальном клейстере. Через три часа на пике воспаления животных забивали с помощью углекислого газа и регистрировали прирост объема экссудата ампутированных конечностей мышей (мг). О развитии отёка

судили по разнице в массе у контрольных и опытных животных и рассчитывали противоэкссудативный эффект по формуле:

$$\% \text{ угнетения отёка} = P_k - P_o / P_k \times 100,$$

где P_k – разность масс лапок с отёком и без отёка у животных контрольной группы; P_o – разность масс лапок с отёком и без отёка у животных опытной группы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения

Statistica 10.0 (Stat Soft, США). Достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна – Уитни [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные экспериментов приведены в таблицах 1–3.

Изучение гастропротективной активности ВЗТЭС и ранитидина на этаноловой модели поражения слизистой желудка, в которой регистрируются измене-

Таблица 1.

Влияние ВЗТЭС и ранитидина на экспериментальные язвы желудка крыс, вызванные введением этанола

Группа животных (доза, мг/кг)	Крысы с язвами, %	Среднее количество язвенных дефектов	Индекс Паулса, отклонение в %	ТЭ	Средняя площадь язвенной поверхности	Индекс Паулса, отклонение в %	ТЭ
Интактные	0	0	0	0	0	0	0
Этанол	100	8,16±1,7	8,16	–	22,07±3,08	22,07	–
Контроль (интактные+ ВЗТЭС 10)	0	0	0	0	0	0	0
ВЗТЭС 10 + этанол	80	3,6±1,5*	2,88 –64,7%	2,83	3,53±1,62*	2,82 –87,2 %	7,82*
Контроль (интактные+ ВЗТЭС 100)	0	0	0	0	0	0	0
ВЗТЭС 100 + этанол	66,7	3,0±1,0*	2,0 –75,5%	4,08	4,57±0,79*	3,04* –86,23 %	7,25*
Контроль (интактные+ ранитидин 100)	0	0	0	0	0	0	0
Ранитидин 100 + этанол	100	2,5±0,5*	2,5 –5,6%	3,26	5,14±0,79*	5,14* –76,7 %	4,29*

Примечание: * – различия статистически достоверны по сравнению с контролем при $p \leq 0,5$.

Таблица 2.

Влияние ВЗТЭС и ранитидина на экспериментальные язвы желудка крыс, вызванные введением индометацина

Группа животных (доза, мг/кг)	Крысы с язвами, %	Среднее количество язвенных дефектов	Индекс Паулса, отклонение в %	ТЭ	Средняя площадь язвенной поверхности	Индекс Паулса, отклонение в %	ТЭ
Интактные	0	0	0	0	0	0	0
Индометацин	100	7±3,27	7,0	–	12,26 ± 2,57	12,26	–
Контроль интактные + ВЗТЭС 10	0	0	0	0	0	0	0
ВЗТЭС 10 + индометацин	100	2,33±0,47*	2,33 –70,5%	3,0	1,35±0,27*	1,35 –89%	9,08*
Контроль интактные + ВЗТЭС 100	0	0	0	0	0	0	0
ВЗТЭС 100 + индометацин	66,7	1,75±0,43*	1,16 –83,4%	6	0,76±0,3*	0,5 –96%	24,52*
Контроль интактные + ранитидин 100	0	0	0	0	0	0	0
Ранитидин 100 + индометацин	100	6,17±1,07*	6,17 –11,7%	1,13	3,76±0,76*	3,76 –69,3 %	3,26*

Примечание: * – различия статистически достоверны по сравнению с контролем при $p \leq 0,5$.

ния через 1 час после воздействия (таблица 1), показало, что ранитидин защищает слизистую желудка от поражающего фактора этанола, происходит уменьшение площади язв на 76,7%, ТЭ=4,29 (P>0,05). В дозе 10 мг/кг ВЗТЭС также оказывает достоверный выраженный гастропротективный эффект, происходит уменьшение площади язв на 87,2%, ТЭ=7,82 (P<0,05). С увеличением дозы до 100 мг/кг гастропротективный эффект ВЗТЭС не увеличивается, то есть не наблюдается выраженный дозозависимый эффект, происходит уменьшение площади язв на 86,23%, ТЭ=7,25 (P<0,05). Таким образом, экстракт володушки лучше защищает слизистую желудка от поражающего фактора этанола, чем ранитидин.

Изучение гастропротективной активности ВЗТЭС и ранитидина на индометациновой модели поражения слизистой желудка, в которой регистрируются изменения через 24 часа после воздействия, показало, что ранитидин защищает слизистую желудка от поражающего фактора индометацина, происходит уменьшение площади язв на 69,3%, ТЭ=3,26 (P<0,05). При введении ВЗТЭС в дозе 10 мг/кг проявляется выраженный гастропротективный эффект, происходит уменьшение площади язв на 89%, ТЭ=9,08 (P<0,05). С увеличением дозы до 100 мг/кг гастропротективный эффект ВЗТЭС увеличивается, происходит уменьшение площади язв на 96%, ТЭ=24,52 (P<0,05). На индометациновой модели поражения слизистой желудка экстракт володушки лучше защищает слизистую желудка, чем ранитидин.

Таблица 3.

Влияние володушки золотистой травы экстракта сухого на течение экссудативной фазы воспаления у мышей при пятидневном введении

Препарат	Доза, внутрь, мг/кг	Прирост объема экссудата на пике воспаления, мг	Противовоспалительный эффект, % к контролю
Контроль	–	38.3±4,65	–
ВЗТЭС	10	34,1±5,52	11
	50	34,5±5,6	10
	100	24,6±1,6*	35,8*
Индометацин	5	20,80±4,2	45,69

Примечание: * – различия статистически достоверны по сравнению с контролем при p≤0,5.

Как видно из таблицы 3, экстракт при пятидневном введении обладает дозозависимым противовоспалительным эффектом. В дозе 10 мг/кг и 50 мг/кг экстракт обладает незначительным противовоспалительным эффектом, а в дозе 100 мг/кг достоверно подавляет развитие экссудативной фазы воспаления, вызванной формалином, на 35,8% по сравнению с контрольной группой животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В условиях экспериментальных моделей язв желудка крыс, вызванных введением этанола и индометацина, выявлено достоверно выраженное гастропротективное действие ВЗТЭС, проявляющееся уже в дозе 10 мг/кг и превышающее гастропротективную активность ранитидина.
2. Проведенные фармакологические исследования показали, что экстракт володушки золотистой при пятидневном введении обладает дозозависимым противовоспалительным эффектом. В дозе 10 мг/кг и 50 мг/кг препарат обладает незначительным противовоспалительным эффектом, а в дозе 100 мг/кг достоверно подавляет развитие экссудативной фазы воспаления, вызванной формалином, на 35,8% по сравнению с контрольной группой животных, но уступает противовоспалительному действию индометацина.
3. На основании проведенных экспериментов володушки золотистой травы экстракт сухой перспективен для разработки на его основе лекарственных средств для профилактики и лечения широкого спектра заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р.М. Баширова, Р.С. Мингазов, А.М. Мингажаева. Применение растений рода володушка (*Bupleurum*) в гепатологии // Практическая фитотерапия. 2003. № 3. С. 4–6.
2. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесяковская. Дикорастущие полезные растения России. – СПб.: СПФХА, 2001. 663 с.
3. Ю.С. Канунникова. Фармакогностическое изучение и стандартизация травы и экстракта сухого володушки золотистой (*Bupleurum aurei* Fisch.): дис. ... канд. фарм. наук. – М., 2014.
4. А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманов, И.В. Воскобойникова, В.К. Колхир, Н.И. Сидельников. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Ч. 3. Экспериментальные модели язв желудка, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами и некротирующими агентами // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2016. № 4. С. 36–39.
5. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург, 18 марта 1986 года.
6. Г.В. Оболенцева, С.В. Gladchenko, И.Г. Бутенко. К механизму ulcerогенного действия нестероидных противовоспалительных средств // Актуальные вопросы клинической фармакологии. Тезисы докладов XV конференции по клинической фармакологии с международным участием. Волгоград. 1990. С. 96–97.
7. Ф.Н. Тринус. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих веществ. – Киев. 1974. 28 с.
8. В.П. Боровиков. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. 288 с.