

УДК 615.322+ 615.076.9

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ФИТОСБОРОВ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Башкатов С.А., Фархутдинов Р.Г., Гильмутдинова Л.Т., Маракаева Е.А.

*Башкирский государственный университет, Уфа,
e-mail: s_bashkatov@list.ru, gilmutdinova23@mail.ru*

Проводилось сравнительное доклиническое изучение фармакологических свойств растительных сборов «Ароматный», «Золотистый», рекомендуемых для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Установлено, что оба сбора обладают анальгезирующим действием, причем фармакологическая активность сбора «Золотистый» сопоставима с действием препарата анальгин. Жаропонижающее действие сбора «Ароматный» в первые часы сопоставимо с фармакологическим эффектом препарата – аспирина. При этом сбор «Ароматный», обладая мягким жаропонижающим действием, препятствовал развитию пирогенной реакции и не снижал температуру тела ниже нормальных значений. Сбор «Золотистый» проявлял также противовоспалительную активность, составляющую около 50 % от антифлогистического действия препарата сравнения ортофен. В модели токсического гепатита, применение фитосборов «Ароматный» и «Золотистый» снижало значения АлАТ и АсАТ. Лечение сборами «Ароматный» и «Золотистый» снижало выраженность тимоловой пробы. Сборы «Ароматный» и «Золотистый» в модельных опытах демонстрировали гепатопротекторную и мембранопротекторную активность.

Ключевые слова: растительные сборы, доклинические исследования, фитотерапия, заболевания печени и желчевыводящих путей

PHARMACOLOGICAL EFFECTS COMPARATIVE STUDY OF PLANT COLLECTIONS RECOMMENDED FOR DISEASES OF THE GALLBLADDER AND LIVER TREATMENT

Bashkatov S.A., Farkhutdinov R.G., Gilmutdinova L.T., Marakaeva E.A.

Bashkir State University, Ufa, e-mail: s_bashkatov@list.ru, gilmutdinova23@mail.ru

A comparative preclinical study of the pharmacological properties of plant collections «Aromatny», «Zolotisty», recommended for the treatment of diseases of the liver and biliary tract. Found that both the collection have analgesic effect, and the pharmacological activity of collecting «Zolotisty» is comparable with the effect of analgin preparation. Antipyretic effect collection «Aromatny» is comparable to the early hours of the pharmacological effects of the drug – aspirin. In this collection of «Aromatny», having a mild antipyretic effect, prevented the development of pyrogenic reactions and reduces body temperature below the normal range. Collection «Zolotisty» also showed anti-inflammatory activity, is about 50% of the antiphlogistic action of the drug comparison ortofen. In the model of toxic hepatitis, use plant collections «Aromatny» and «Zolotisty» mitigates the increased values of enzymes reflect the functional state of the liver and heart. Treatment of taxes «Aromatny» and «Zolotisty» reduces the severity of thymol. Fees «Aromatny» and «Zolotisty» in the model experiments showed hepatoprotective activity and membrane.

Keywords: plant collections, to clinical trials, herbal medicine, diseases of the liver and bile passages diseases

Профилактика и лечение болезней печени и желчевыводящих путей составляют одну из важнейших медицинских проблем. Значимость исследований в этом направлении связана с тем, что например, некалькулезная форма хронического холецистита с течением времени осложняется развитием ряда сопутствующих заболеваний печени и желчевыводящих путей и, как правило, переходит в желчнокаменную болезнь. Основной медикаментозной терапией хронических холециститов является противовоспалительная терапия, применение спазмолитических, болеутоляющих, антидепрессивных средств. Назначение желчегонных средств требует дифференцированного подхода в зависимости от наличия воспаления и типа дисфункции. Они показаны только в стадии ремиссии болезни. В терапии хронических

бескаменных холециститов все большее значение приобретает лечение лекарственными травами – фитотерапия, которая позволяет пролонгировать лечебный эффект медикаментозных препаратов. В этой связи представляется целесообразной разработка новых растительных препаратов широкого спектра действия, сочетающих несколько видов фармакологической активности, имеющих минимум побочных эффектов и доступных для широких слоев населения [1, 3].

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на белых неинбредных крысах массой 180 ± 20 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755). Каждая возрастная группа содержала по 6 животных [1].

Фитосбор оригинального состава «Золотистый» (производство ООО «Травы Башкирии») имел в составе: шиповника, расторопши плоды; чагу; ольхи соплодия; душицы, тысячелистника, пустырника, горца птичьего трава; льна семена; бессмертника цветки. Состав сбора запатентован (патент на изобретение № 2256463) как средство для лечения печени и желчевыводящих путей у лиц, занятых на вредных условиях производства.

Фитосбор оригинального состава «Ароматный» (производство ООО «Травы Башкирии») имел в составе: шиповника, расторопши, кориандра плоды; ромашки, бессмертника цветки; душицы, зверобоя, Melissa, горца птичьего трава; брусники листья; льна семена; березовые почки.

Лекарственные растения, входящие в состав фитосборов, обеспечивают за счет биологически активных веществ (БАВ):

1. Мягкий желчегонный, спазмолитический и обезболивающий эффект (плоды шиповника, расторопши, травы душицы, тысячелистника, пустырника, зверобоя, листья брусники, цветки бессмертника, ромашки, березовые почки и семена льна).

2. Улучшение реологии желчи, уменьшение застойных явлений в желчном пузыре и желчных протоках, улучшение коллоидного состава мочи, препятствие образованию конкрементов (трава горца птичьего, цветки бессмертника).

3. Гепатопротекторное и противовоспалительное действие (плоды расторопши, шиповника, кориандра, березовые почки, травы тысячелистника, горца птичьего).

4. Эффективную детоксикацию толстого кишечника (семена льна, чага, соплодия ольхи).

5. Коррекцию нарушений метаболизма, вызванных секреторной недостаточностью поджелудочной железы (листья брусники, плоды кориандра, трава зверобоя, березовые почки).

6. Коррекцию невротических состояний, вегето-неврозов (травы душицы, Melissa, пустырника).

Исследуемые фитосборы экстрагировали, отмеряя навеску (5,0 г) сбора, заливали кипящей дистиллированной водой, настаивали в течение 15 минут, охлаждали до комнатной температуры. Экстракт в дозе 10 мл/кг вводили через зонд в желудок подопытных животных.

Обезболивающее (анальгезирующее) действие. Анальгезирующее действие фитосборов изучали на модели «уксусных корчей», которые вызывали однократным внутривенным введением 1 мл 1 % уксусной кислоты, регистрировали время их наступления и подсчитывали в течение 15 минут [4, 5]. В качестве препарата сравнения применяли анальгин внутривенно 50 мг/кг.

Жаропонижающее (антипиретическое) действие. В качестве пирогена использовали пирогенал внутримышечно в дозе 100 мкг/кг. Препарат вводили через 15 минут (лечебный режим) после инъекции пирогенала. Ректальную температуру у животных регистрировали за 0,5 ч до начала эксперимента, через 1, 2, 3, 4 и 24 ч после введения пирогена. Препаратом сравнения являлся аспирин, который применяли внутривенно в дозе 50 мг/кг.

Противовоспалительное (антифлогистическое) действие. Противовоспалительное действие изучали на модели каррагенинового отека, который индуцировали субплантарным введением соответственно 0,1 мл 1 % раствора каррагенина [4, 5]. Интенсивность воспа-

лительной реакции регистрировали онкометрически. В качестве препарата сравнения использовали ортофен внутривенно в дозе 50 мг/кг.

Гепатопротекторное действие. Гепатопротекторное действие изучали на модели токсического гепатита, который вызывали ежедневным в течение 4 дней подкожным введением 50 % раствора четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 4 мл/кг. Препараты вводили ежедневно в течение 4 дней за 15 минут и через 2 часа после отравления. В качестве препарата сравнения использовали гепатопротектор силибор в дозе 5 мг/кг. На 5-е в сыворотке крови определялась активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и выполнялась тимоловая проба [1].

Мембранопротекторное действие. Мембранопротекторное действие изучали с помощью мембранного флуоресцирующего зонда пирена [2]. В модели токсического гепатита, который вызывали ежедневным в течение 4 дней подкожным введением 50 % раствора четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 4 мл/кг. Препараты вводили ежедневно в течение 4 дней за 15 минут и через 2 часа после отравления.

На 5-е сутки животных забивали декапитацией, получали эритроцитарную массу, которую подвергали гемолизу действием дистиллированной воды в соотношении 1:50 в течение 18 ч при 4 °С. Мембраны эритроцитов получали центрифугированием при 14 тыс. g в течение 10 мин., двукратно отмывали, суспензировали в 0,15 M NaCl в концентрации 0,1 мг/мл, добавляли пирен (5 мкМ), инкубировали 2 ч при 37 °С. Снимали спектры флуоресценции при длине волны возбуждения 320 нм, рассчитывали коэффициент эксимеризации K_{exim} , равный отношению интенсивности флуоресценции при 475 нм к интенсивности флуоресценции при 400 нм (F_{475}/F_{400}).

Результаты исследования и их обсуждение

Анальгезирующее действие. Полученные результаты представлены в табл. 1. В контрольной (нелеченой) группе болевой синдром отмечался через 4,5 мин после введения уксусной кислоты.

Фитосбор «Золотистый» задерживал его проявление в 1,7 раза (до 7,8 мин). Его фармакологическая эффективность была сопоставима с действием анальгина, который задерживал проявления болевого синдрома в 2,2 раза (до 9,8 мин). Фитосбор «Ароматный» не влиял на время возникновения болевых ощущений у подопытных животных. При оценке количества болевых проявлений констатировали антагонизм в отношении этого показателя у исследованных фитосборов. Фитосборы уменьшали частоту болевых проявлений: «Ароматный» – в 1,32 раза; «Золотистый» – в 3,00. Препаратом сравнения анальгин снижал частоту болевых проявлений в 3,06 раза. Полученные результаты позволяют заключить, что фармакологическая активность фитосбора «Золотистый» сопоставима с действием эталонного препарата анальгина.

Таблица 1

Анальгезирующее действие фитосборов

Наименование фитосбора	Время наступления болевого синдрома, мин.	Количество корчей
«Ароматный»	$4,7 \pm 0,2$	$23,67 \pm 1,7^*$
«Золотистый»	$7,1 \pm 0,6^*$	$11,09 \pm 1,4^*$
«Анальгин» (препарат сравнения)	$8,6 \pm 0,8^*$	$10,32 \pm 0,9^*$
Контроль	$4,4 \pm 0,3$	$32,71 \pm 3,1$

Пр и м е ч а н и е . * Различия с контрольной группой статистически достоверны.

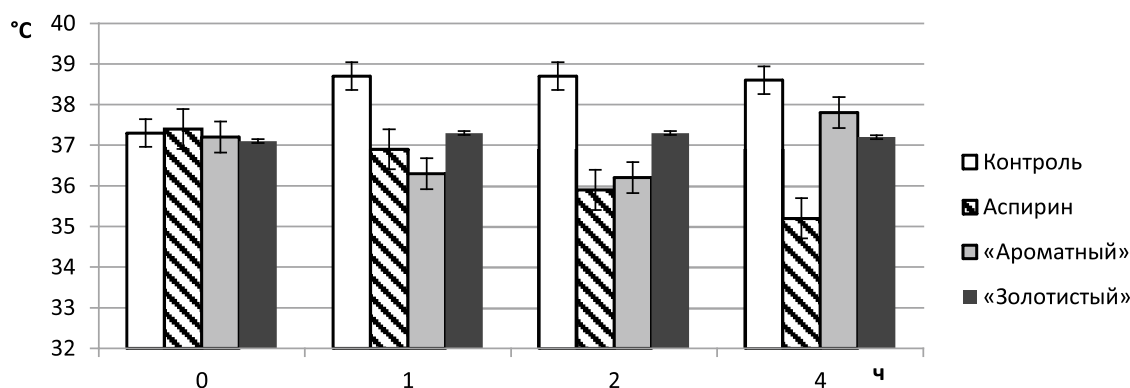


Рис. 1. Антипиретическая активность фитосборов

Жаропонижающее действие. Полученные результаты представлены на рис. 1. Исходная температура тела подопытных животных находилась в пределах физиологической нормы и составляла 37–38 °С. У контрольных крыс, которые получали только пирогенал, она существенно увеличивалась, приближаясь к 39 °С. Исследованные фитосборы препятствовали наступлению пирогенной реакции.

Однако фитосбор «Золотистый» сохранял температуру в границах физиологической нормы. Действие фитосбора «Ароматный» в некоторой степени напоминало эффект аспирина. Его фармакологическая активность на первый и второй час эксперимента была практически одинаковой, при этом температура тела снижалась ниже физиологической и составляла около 36 °С. К 3–4-му часу температура тела животных, получавших фитосбор «Ароматный» возвращалась к исходным значениям. У крыс, получавших аспирин, она продолжала снижаться до 35 °С. Полученные данные позволяют констатировать «мягкую» антипиретическую активность у фитосбора «Золотистый» и несколько большую у фитосбора «Ароматный».

Противовоспалительная активность. Результаты исследования влияния экстрактов фитосборов на развитие каррагенинового воспаления, регистрируемого по вели-

чине формирующегося отека, представлены в табл. 2. Антиэкссудативное действие через 3 часа не отмечалось у исследуемых фитосборов. Препарат сравнения ортофен уменьшал экссудацию на 63,7%. Регистрация величины отеков через 24 ч выявила противовоспалительное действие у фитосбора «Золотистый» – 23,9%, а фитосбор «Ароматный» им не обладал. Препарат сравнения ортофен уменьшал экссудацию на 55,2%. Полученные данные позволяют констатировать наличие противовоспалительной активности у фитосбора «Золотистый».

Изучение гепатопротекторной активности. Полученные данные представлены в табл. 3. У нелеченых животных с токсическим гепатитом активность АлАТ увеличивалась в 15,1 раза, АсАТ – в 10,2 раза, тимоловая проба возрастала в 7,0 раза.

Лечение фитосборами «Ароматный» и «Золотистый» и силибором снижало активность АлАТ: она превышала контрольные значения соответственно в 10,2, 10,5 и 3,9 раза. Применение этих препаратов также улучшало показатели активности АсАТ: они превышали норму соответственно в 5,3, 5,2 и 2,1 раза. Лечение фитосборами «Ароматный» и «Золотистый» и силибором снижало выраженность тимоловой пробы, значения которой превышали нормальные показатели соответственно в 2,3, 3,6 и 1,7 раза.

Таблица 2

Антиэкссудативное действие фитосборов в модели каррагенинового воспаления

Наименование фитосбора	Величина отека через 3 ч, %	Величина отека через 24 ч, %
«Ароматный»	49,4 ± 6,1	46,7 ± 5,5
«Золотистый»	47,5 ± 6,6	36,6 ± 4,8*
«Ортофен» (препарат сравнения)	24,3 ± 0,9*	23,7 ± 1,0*
Контроль	53,8 ± 3,7	51,7 ± 3,9

Примечание. * Различия с контрольной группой статистически достоверны.

Таблица 3

Гепатопротекторная активность фитосборов

Наименование группы	Активность АлАТ, мкМ/ч мл	Активность АсАТ, мкМ/ч мл	Тимоловая проба, отн. ед.
Контроль	0,25 ± 0,04*	0,38 ± 0,02*	2,09 ± 0,01*
«Ароматный»	2,47 ± 0,27*	1,66 ± 0,36*	4,72 ± 0,42*
«Золотистый»	2,53 ± 0,24*	1,82 ± 0,32*	7,62 ± 0,61*
«Силибор» (препарат сравнения)	0,99 ± 0,22*	0,78 ± 0,4*	3,62 ± 0,47*
Контроль (нелеченые)	3,62 ± 0,29	3,67 ± 0,35	13,98 ± 0,19

Примечание. * Различия с контрольной группой статистически достоверны.

Таблица 4

Влияние фитосборов на характеристики микровязкости мембран эритроцитов у крыс, отравленных четыреххлористым углеродом

Группа	F ₄₀₀	F ₄₇₅	K _{exim} (F ₄₇₅ /F ₄₀₀)
Контроль	67,9 ± 4,7	38,3 ± 3,0	0,56*
Нелеченые	87,8 ± 5,3	31,2 ± 2,1	0,33*
«Ароматный»	74,4 ± 5,9	35,1 ± 2,1	0,47*
«Золотистый»	81,1 ± 4,0	32,9 ± 2,6	0,41**

Примечания. * Различия с контрольной группой статистически достоверны.

• Различия с нелеченой группой статистически достоверны.

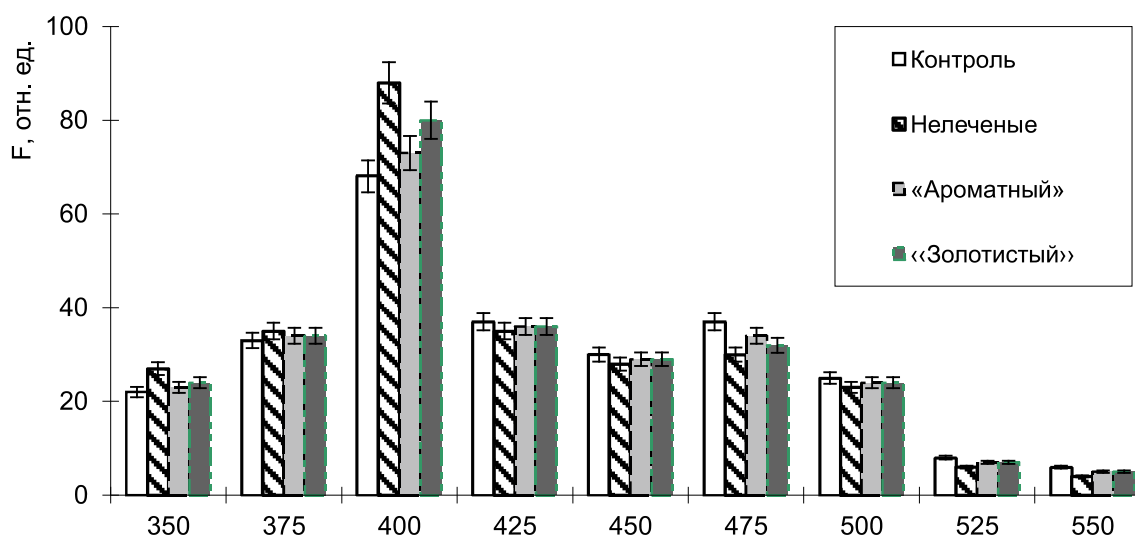


Рис. 2. Влияние фитосборов на спектры флуоресценции пирена в мембранах эритроцитов

Высокие значения тимоловой пробы свидетельствуют о нарушении функционирования гепатоцитов (паренхимы печени). Повышенный уровень АлАТ и АсАТ констатирует повреждение мембран печеночных клеток. Фармакологическое действие фитосборов «Ароматный» и «Золотистый», приводящее к улучшению исследованных биохимических показателей и сопоставимое с препаратом сравнения силибором, позволяет сделать вывод о наличии у них гепатопротекторной активности.

Оценка мембраностабилизирующей активности фитосборов. Оценить микровязкость мембран организма позволяет интегральный тест, в котором оценивается подвижность флуоресцентного зонда пирена в мембранах эритроцитов. Пирен является неполярной ярко флуоресцирующей молекулой, существующей в мономерной и димерной (эксимерной) формах и имеющей два максимума флуоресценции. Первый пик при длине волны около 400 нм характеризует концентрацию в мембране мономеров пирена, а второй – при длине волны около 475 нм – пропорционален содержанию димеров. При увеличении микровязкости биомембран закономерно возрастает доля мономерной формы флуоресцентного зонда.

Как следует из данных табл. 4 и рис. 2, в контроле K_{exim} составил 0,55 при относительной интенсивности флуоресценции эксимерной 37,3 и мономерной 68,1 формы. В группе нелеченых животных, отравленных четыреххлористым углеродом, существенно возросла флуоресценция мономерной формы (88,7) и снижалась эксимерной (30,2). K_{exim} составил всего 0,34, достоверно отличаясь от показателей контрольной группы (интактные животные).

Параметры флуоресценции пирена в мембранах эритроцитов животных, леченных экстрактами фитосборов «Ароматный» и «Золотистый», занимали промежуточное положение между показателями контрольной и группы нелеченых животных, что очень хорошо видно на рис. 2. Следует подчеркнуть, что эти показатели достоверно отличались от последних у нелеченых животных, что доказывает их положительное воздействие фитосборов. При этом эффект фитосбора «Ароматный» был выше, чем у «Золотистого» на 15 % и его K_{exim} (0,46) не имел статистически достоверных различий с контролем. Полученные данные позволяют сделать заключение о наличии мембранопротекторной активности у обоих сборов с большей выраженностью у фитосбора «Ароматный».

Заключение

Сравнительное изучение фитосборов «Ароматный» и «Золотистый» показало, что они примерно в равной степени обладают гепатопротекторным и мембранопротекторным действием. У фитосбора «Золотистый» более выражена анальгезирующая и противовоспалительная активность. Фитосбор «Ароматный» обладает мягким жаропонижающим действием, препятствует развитию пирогенной реакции и не позволяет снизиться температуре тела ниже нормальных значений.

Список литературы

1. Башкатов С.А. Биологическая активность водных экстрактов цветков ромашки, малины, корней солодки и их сочетания. / С.А. Башкатов, Е.И. Новоселова, Р.Г. Фархутдинов // Вестник Башкирского университета. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 1212–1215.
2. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. – М.: Наука, 1980. – 320 с.
3. Гильмутдинова Л.Т., Фархутдинов Р.Г., Маракеева Е.А. Фитотерапия в восстановительной медицине. – Уфа: Гилем, 2011. – 120 с.
4. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. – Киев: Здоровье, 1975. – 278 с.
5. Шварц Г.Я., Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов / Г.Я. Шварц, Р.Д. Сюбаев // Вестник Научного центра экспертизы и госконтроля лекарственных средств МЗ РФ. – 2000. – № 1. – С. 44–50.

References

1. Bashkatov S.A. Biologicheskaja aktivnost' vodnykh jekstraktov cvetkov romashki, ma-liny, kornej solodki i ih sochetanija. / S.A. Bashkatov, E.I. Novoselova, R.G. Farhutdinov // Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2014. T. 19, no. 4. pp. 1212–1215.
2. Vladimirov Ju.A., Dobrecov G.E. Fluorescentnye zondy v issledovanii biologi-cheskikh membran. M.: Nauka, 1980. 320 p.
3. Gil'mutdinova L.T., Farhutdinov R.G., Marakayeva E.A. Fitoterapija v vosstanovitel'noj medicine. Ufa: Gilem, 2011. 120 p.
4. Trinus F.P., Mohort N.A., Klebanov B.M. Nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva. Kiev: Zdorov'e, 1975. 278 p.
5. Shvarc G.Ja., Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novykh nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov / G.Ja. Shvarc, R.D. Sjubaev // Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy i goskontrolja lekarstvennyh sredstv MZ RF. 2000. no. 1. pp. 44–50.

Рецензенты:

Егорова Н.Н., д.м.н., профессор, ученый секретарь отделения медицинских наук Академии наук Республики Башкортостан, г. Уфа;

Пупыкина К.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа.