

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ЗМЕЕГОЛОВНИКА МОЛДАВСКОГО

Е.Н. Курманова

науч. сотрудник, отдел экспериментальной и клинической фармакологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (Москва)
E-mail: kurmanova1968@yandex.ru

Е.В. Ферубко

к.м.н., зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (Москва)

О.П. Шейченко

к.х.н., вед. науч. сотрудник, отдел фитохимии и стандартизации, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (Москва)

В ФГБНУ ВИЛАР разработан змееголовника молдавского травы экстракт сухой под условным названием «Люкатил». С целью разработки на его основе лекарственных препаратов растительного происхождения изучена противовоспалительная и гастропротективная активность экстракта. Установлено, что Люкатил обладает выраженным противовоспалительным и гастропротективным действием и является перспективным объектом для дальнейшего фармакологического изучения.

Ключевые слова: змееголовник молдавский, противовоспалительная активность, гастропротективная активность.

Для цитирования: Курманова Е.Н., Ферубко Е.В., Шейченко О.П. Оценка противовоспалительных и гастропротективных свойств экстракта змееголовника молдавского. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(9): 52–55. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-09>

Змееголовник молдавский (*Dracocephalum moldavica* L.) издавна используется в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего, отхаркивающего и седативного средства, а также как эфирномасленичное и пряноароматическое растение [1]. Химические исследования показали, что экстракты из надземной части змееголовника молдавского содержат флавоноиды, флавоноидные гликозиды, лигнаны, тритерпеноиды, кумарины и фенилпропаноиды. В связи с ценными качествами этого растения и высокими результатами его биологического исследования, змееголовник молдавский является перспективным объектом для разработки новых лекарственных средств растительного происхождения [2–4].

В ФГБНУ ВИЛАР проводятся комплексные исследования по созданию оригинального лекарственного средства на основе змееголовника молдавского. Это растение введено в культуру, разработана агротехнология, создан сорт «Нежность» [5]. Определен способ получения змееголовника молдавского травы экстракта сухого под условным названием «Люкатил» (сумма фенольных соединений 64,12% в пересчёте на цинарозид). Для выявления противовоспалительной активности при скрининге *in vitro* экстракта змееголовника

молдавского была задействована ферментная биотест-система на основе индуцибельной NO-синтазы. При этом установлена высокая противовоспалительная активность экстракта (остаточная активность iNOS снижалась до 25%).

Цель исследования – изучение противовоспалительной и гастропротективной активности экстракта змееголовника молдавского *in vivo* для разработки на его основе лекарственных препаратов растительного происхождения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты были проведены в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), приказом МЗ РФ №199 от 2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012). Исследования одобрены Биоэтической комиссией института. Производитель животных – филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБТ» ФМБА России (Московская область). Животные содержались в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе.

Изучена токсичность при однократном введении экспериментальным животным змееголовника молдавского травы экстракта сухого под

условным названием «Люкати́л». Определение параметров острой токсичности проведено по методу Кербера. В соответствии с классификацией токсичности химических веществ (ГОСТ 12.1.007-76) змееголовника молдавского травы экстракт является малотоксичным веществом [6].

В работе по изучению противовоспалительной активности экстракта *in vivo* использованы белые нелинейные мыши-самцы в количестве 30 особей, массой 19–20 г.

Оценку влияния экстракта на экссудативную стадию воспаления проводили на модели 1% формалинового отёка. Животные были разделены на три группы по 10 мышей в каждой: 1-я (контрольная) – формалиновый отёк без лечения; 2-я – формалиновый отёк и экстракт змееголовника в дозе 200 мг/кг; 3-я – формалиновый отёк и препарат сравнения индометацин в дозе 5 мг/кг. Экстракт змееголовника вводили внутривентриально в экспериментально подобранной дозе 200 мг/кг в течение трёх дней до введения формалина и через 1 ч после. Препаратом сравнения служил индометацин – известное противовоспалительное средство (таблетки 25 мг «Софарма», Болгария) в эффективной дозе 5 мг/кг, который также вводили внутривентриально по аналогичной схеме. Формалиновый отёк вызывали однократным субплантарным введением под апоневроз задней правой лапки мыши 0,05 мл 1%-ного формалина в качестве флогогенного агента [7]. Через 3 ч после введения формалина (на пике воспаления) животных подвергали эвтаназии в CO₂-камере и регистрировали прирост объёма экссудата ампутированных конечностей мышей (в миллиграммах). Величину отёка определяли по разнице в массе лапок у контрольных и опытных животных, рассчитывали процент угнетения отёка по формуле

$$\% \text{ угнетения отёка} = \frac{P_k - P_0}{P_k} \times 100,$$

где P_k – разность масс лапок с отёком и без отёка у животных контрольной группы; P_0 – разность масс лапок с отёком и без отёка у животных опытной группы.

Исследование влияния экстракта змееголовника молдавского на состояние слизистой оболочки желудка крыс в условиях острых экспериментальных язв проводили с использованием этаноловой модели. Экспериментальную работу выполняли на 32 нелинейных белых крысах-самцах. В качестве препарата сравнения использовали лекарственный препарат плантаглюцид в дозе 250 мг/кг. При изучении экстракта Люкати́ла крысы были разделены на

четыре группы по 8 животных в каждой: 1-я (контрольная) – этаноловая язва без лечения; 2-я – этаноловая язва и экстракт в дозе 100 мг/кг; 3-я – этаноловая язва и экстракт в дозе 200 мг/кг; 4-я – этаноловая язва и плантаглюцид в дозе 250 мг/кг.

Люкати́л и плантаглюцид растворяли в дистиллированной воде. Фармакологические свойства экстракта изучали при внутривентриальном введении крысам в течение трех дней. Плантаглюцид животные получали также в течение трех дней. Все препараты вводили при помощи зонда в утренние часы, за 1 ч до кормления. Для воспроизведения патологического состояния слизистой оболочки желудка использовали однократное введение крысам спирта этилового 96%-ного в дозе 1,0 мл на крысу с последующей эвтаназией крыс в CO₂-камере через 1 ч после введения спирта этилового. Затем желудок и двенадцатиперстную кишку крыс извлекали. Желудок (по большой кривизне) и двенадцатиперстную кишку разрезали и промывали в физиологическом растворе. При помощи микроскопа бинокулярного стереоскопического МБС-10 (увеличение 1, миллиметровая шкала) производили подсчет площади язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вычисляли индекс Паулса (ИП) [8] и терапевтический эффект (ТЭ – отношение величины ИП опытной группы к ИП контрольной).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ статистического анализа, достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна–Уитни (различия статистически достоверны по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты эксперимента по изучению влияния экстракта Люкати́ла на течение экссудативной фазы воспаления у мышей представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемый экстракт в дозе 200 мг/кг при трёхдневном введении обладал достоверным противовоспалительным эффектом. Он подавлял развитие экссудативной фазы воспаления, вызванной формалином, на 33,7%, по сравнению с контрольной группой животных, но уступал противовоспалительному эффекту индометацина, который подавлял развитие экссудативной фазы воспаления, вызванной формалином, на 42,8%.

Данные эксперимента по изучению влияния Люкати́ла на состояние слизистой оболочки же-

лудка крыс в условиях острых экспериментальных язв с использованием этаноловой модели приведены в табл. 2.

В условиях этаноловой экспериментальной модели язвы желудка при введении Люкатила в дозе 100 мг/кг выявлен достоверный гастропротективный эффект – уменьшение площади язвенных дефектов на 23,5%, ТЭ =1,3 ($p < 0,05$ по сравнению с контролем).

При увеличении дозы экстракта до 200 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращалась на 86,16%, ТЭ=7,2 ($p < 0,05$ по сравнению с контро-

лем), т.е. проявлялся выраженный дозозависимый эффект экстракта. При введении плантаглюцида в дозе 250 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращалась на 36,51%, ТЭ=1,57.

Выявленная противовоспалительная и гастропротективная активность, по всей видимости, обусловлена присутствием в экстракте комплекса биологически активных веществ: флавоноидов, полисахаридов и других, которые оказывают антиэкссудативное действие, а также способствуют ускорению процессов репарации повреждённых тканей.

Таблица 1. Влияние змееголовника молдавского травы экстракта сухого «Люкатила» на течение экссудативной фазы воспаления у мышей при трёхдневном введении

Группа животных (n=10)	Доза, мг/кг	Прирост объема экссудата на пике воспаления, мг	Противовоспалительный эффект, % к контролю
1-я – контроль (вода дистиллированная)	–	184,2±4,1	–
2-я – Люкатила	200	122,1±1,84*	33,7
3-я – Индометацин	5	105,38±2,3*	42,8

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

Таблица 2. Влияние змееголовника молдавского травы экстракта сухого «Люкатила» и плантаглюцида на экспериментальные язвы желудка крыс, вызванные введением спирта этилового

Группа животных (n = 8)	Крысы с язвами, %	Средняя площадь язвенной поверхности	Индекс Паулса, %	ТЭ
1-я – контроль (этанол + вода)	100	24,19±1,2*	24,19	–
2-я – Люкатила 100 мг/кг	100	18,5 ± 5,5	18,5 23,5	1,3
3-я – Люкатила 200 мг/кг	100	3,35 ± 0,09*	3,35 86,16	7,2
4-я – Плантаглюцида 250 мг/кг	100	15,34 ± 1,1*	15,34 36,51	1,57

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

Выводы

1. Змееголовника молдавского травы экстракт сухой под условным названием «Люкатила» обладает выраженным противовоспалительным эффектом на модели 1% формалинового отёка лап мышей.
2. В условиях этаноловой экспериментальной модели язвы желудка у крыс Люкатила обладает выраженным гастропротективным действием.

3. Люкатила является перспективным объектом для дальнейшего фармакологического изучения.

Исследования были проведены по теме: «Проведение доклинических исследований отдельных фракций, субстанций и лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья» шифр темы № 0576-2019-0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова О.И., Никитина А.С. Змееголовник молдавский и иссоп лекарственный: современный взгляд на растения: монография // Издательство ВолгГМУ. 2014. С. 224.
2. Sultan A., Bahang H.A., Aisa A., Eshbakova K.A. Flavonoids from *Dracocephalum moldavica* // Chemistry of Natural Compounds. № 44. P. 366–367.
3. Jiangao Jiang, Xuan Yuan, Ting Wang, Hongmei Cen, Hong Zhao, Xinan Yan, Zhiping Wang, Xiling San, Zheng Qiusheng. Antioxidative and Cardioprotective Effects of Total Flavonoids Extracted from *Dracocephalum moldavica* L. Against Acute Ischemia / Reperfusion-Induced Myocardial Injury in Isolated Rat Heart // Cardiovascular Toxicology. 2014, V. 14, Issue 1. P. 74–82.
4. Moslem Najafi, Elham Ghasemian, Fatemeh Fathiazad, Alieza Garjani. Effects of Total Extract of *Dracocephalum moldavica* on Ischemia / Reperfusion Induced Arrhythmias and Infarct Size in the Isolated Rat Heart // Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2009. V. 4. P. 229–235.
5. Тоцкая С.А. Станишевская И.Е., Хазиева Ф.М., Сидельников Н.И. Приёмы повышения урожайности и качества семян змееголовника молдавского (*Dracocephalum moldavica* L.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 7. С. 47–50.
6. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. № 3. С. 32–34.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К. 2012.
8. Pauls F., Wick A.N., Mackey E.M. An assay method for anti-ulcer substances // Gastroenterology. 1947. V. 8. P. 774–782.

Поступила 21 июня 2019 г.

EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY AND GASTROPROTECTIVE PROPERTIES OF EXTRACTS OF MOLDAVIAN DRAGONHEAD

© Authors, 2019

E.N. Kurmanova

Research Scientist, Department of Experimental and Clinical Pharmacology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: kurmanova1968@yandex.ru

E.V. Ferubko

Ph.D. (Med.), Head of the Department of Experimental and Clinical Pharmacology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

O.P. Sheichenko

Ph.D. (Chem.), Leading Research Scientist, Department of Phytochemistry and Standardization, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

In VILAR developed Moldavian dragonhead herb extract dry Lyukatil. The study of the effect of the extract Lyukatil on the course of exudative phase of inflammation in mice and the condition of the gastric mucosa of rats in acute experimental ulcers using the ethanol model. It was found that the extract at a dose of 200 mg/kg with a three-day administration has a significant anti-inflammatory effect, suppressing the development of the exudative phase of inflammation caused by formalin by 33.7%, compared with the control group of animals. In terms of ethanol, the experimental models of gastric ulcers when administered extract at a dose of 100 mg/kg, significant gastroprotective effect – the reduction in area of ulcers by 23.5%. With an increase in the dose of the extract to 200 mg/kg, the area of ulcerative defects was reduced by 86.16%. The results of these studies, the authors found that Lyukatil is a promising target for further pharmacological examination.

Key words: extract of Moldavian dragonhead, anti-inflammatory activity, gastroprotective activity.

For citation: Kurmanova E.N., Ferubko E.V., Sheichenko O.P. Evaluation of anti-inflammatory and gastroprotective properties of extracts of moldavian dragonhead. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(9):52–55. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-09>

REFERENCES

1. Popova O.I., Nikitina A.S. Zmeegolovnik moldavskij i issop lekarstvennyj: sovremennij vzglyad na rasteniya: monografiya // Izdatel'stvo VolgGMU. 2014. S. 224.
2. Sultan A., Bahang H.A., Aisa A., Eshbakova K.A. Flavonoids from *Dracocephalum moldavica* // Chemistry of Natural Compounds. № 44. P. 366–367.
3. Jiangao Jiang, Xuan Yuan, Ting Wang, Hongmei Cen, Hong Zhao, Xinan Yan, Zhiping Wang, Xiling San, Zheng Qiusheng. Antioxidative and Cardioprotective Effects of Total Flavonoids Extracted from *Dracocephalum moldavica* L. Against Acute Ischemia / Reperfusion-Induced Myocardial Injury in Isolated Rat Heart // Cardiovascular Toxicology. 2014, V. 14, Issue 1. P. 74–82.
4. Moslem Najafi, Elham Ghasemian, Fatemeh Fathiazad, Alieza Garjani. Effects of Total Extract of *Dracocephalum moldavica* on Ischemia / Reperfusion Induced Arrhythmias and Infarct Size in the Isolated Rat Heart // Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2009. V. 4. P. 229–235.
5. Тоцкая С.А. Станишевская И.Е., Хазиева Ф.М., Сидельников Н.И. Приемы повышения урожайности и качества семян змееголовника молдавского (*Dracocephalum moldavica* L.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 7. С. 47–50.
6. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. № 3. С. 32–34.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К. 2012.
8. Pauls F., Wick A.N., Mackey E.M. An assay method for anti-ulcer substances // Gastroenterology. 1947. V. 8. P. 774–782.