

ЖЕЛЧЕГОННАЯ АКТИВНОСТЬ ФРАКЦИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ *CALENDULA OFFICINALIS* L.

С.М. Николаев

д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной фармакологии, ФГУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (г. Улан-Удэ, Россия)
E-mail: smnikolaev@mail.ru

Н.С. Бадмаев

аспирант, лаборатория экспериментальной фармакологии, ФГУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (г. Улан-Удэ, Россия)

З.Г. Самбуева

к.б.н, науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной фармакологии, ФГУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (г. Улан-Удэ, Россия)

Д.Н. Оленников

д.фарм.н., вед. науч. сотрудник, лаборатория медико-биологических исследований, ФГУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (г. Улан-Удэ, Россия)

Н.И. Кащенко

к.фарм.н., ст. науч. сотрудник, лаборатория медико-биологических исследований, ФГУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (г. Улан-Удэ, Россия)

Актуальность. Лекарственные средства, из растительного сырья, обладающие желчегонными и гепатопротекторными свойствами, имеют широкий диапазон действия, высокую эффективность, доступность, взаимозаменяемость и возможность длительного применения без побочных проявлений, что обуславливает актуальность исследования растительного сырья.

Цель исследования – определение желчегонной активности бутанольной, этилацетатной, гексановой и хлороформной фракций в дозах 50 мг/кг из соцветий календулы лекарственной, культивируемой в России.

Материал и методы. Исследование проводили на наркотизированных белых крысах-самцах Wistar с массой 180–200 г при введении *per os* фракций в дозах 50 мг/кг. Желчь собирали трубочкой, вставленной в общий желчный проток через каждый час в течение четырех часов подряд.

Результаты. Установлено, что бутанольная фракция повышает холеретическую реакцию на 27–47%, гексановая – на 20%, хлороформная – на 12%, этилацетатная – на 10%. Наиболее выраженным желчегонным свойством обладала бутанольная фракция, которая повышала холеретическую реакцию на 27–47% по сравнению с контролем, за ней следовали гексановая фракция (20%), хлороформная фракция (12%) и этилацетатная фракция (10%). Желчегонная реакция оставалась на высоком уровне в течение четырех часов после введения бутанольной и гексановой фракций. Стимулирующее влияние на синтез и выделение холатов наиболее выражено у этилацетатной фракции, за ней следуют бутанольная, хлороформная и гексановая фракции.

Выводы. Установлено выраженное желчегонное действие бутанольной фракции цветков календулы лекарственной, обусловленное высоким содержанием флавоноидов (35–40%), которые являются основным классом соединений этой фракции.

Ключевые слова: *Calendula officinalis*, желчегонная активность.

Для цитирования: Николаев С.М., Бадмаев Н.С., Самбуева З.Г., Оленников Д.Н., Кащенко Н.И. Желчегонная активность фракций, выделенных из *Calendula officinalis* L. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(4):48–51. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-04-07>

В настоящее время сохраняется актуальность поиска новых лекарственных средств, а также индивидуальных биологически активных веществ из растительного сырья, обладающих желчегонными и гепатопротекторными свойствами [1]. Они имеют широкий диапазон действия, высокую эффективность, доступность, взаимозаменяемость и возможность длительного применения без побочных проявлений. Выделение индивидуальных биологически активных веществ из растительного

сырья обусловлено их высокой фармакологической активностью, так как они находятся в оптимальных сочетаниях и легко включаются в биохимические процессы в организме, что обеспечивает благотворное влияние на все соответствующие функциональные системы и функции организма.

Ц е л ь р а б о т ы – определение желчегонной активности бутанольной, этилацетатной, гексановой и хлороформной фракций из соцветий календулы лекарственной, культивируемой в России [2].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для получения фракций предварительно измельченные соцветия *Calendula officinalis* сорта «Big Orange» экстрагировали последовательно 96, 70 и 50% этиловым спиртом ($\times 3$, 1:20, 40 °C). Объединенные извлечения концентрировали до водного остатка, который подвергали жидкофазной экстракции гексаном, хлороформом, этилацетатом и бутанолом до истощения. Выход фракций от массы воздушно сухого сырья составил: гексановая – 5,19%, хлороформная – 4,12%, этилацетатная – 1,05% и бутанольная – 4,51%. В результате химических исследований компонентного состава бутанольной фракции установлено присутствие в ней ряда соединений различной природы, в том числе фенилпропаноиды – 4-*O*-кофеилхинная кислота; флавоноиды – кверцетин-3-*O*-(2"-*O*-рамнозил)-рамнозид, рутин, нарциссин, календофлавозид, календофлавобиозид, мангаслин, тифанеозид [3], календозиды 1–1V [4]. Основным классом соединений бутанольной фракции являются флавоноиды (около 35–40%), причем в качестве доминирующих компонентов определены производные изорамнетина. Содержание тифанеозидов [изорамнетин-3-*O*-(2", 6"-ди-*O*-рамнозил) – глюкозида] в бутанольной фракции составляет 10–15%. В гексановой фракции определены антраксатин, ауроксатин, α - и β -каротин, α - и β -криптоксатин, (5Z,9Z)-ликопин, (9Z)-неоксатин, виолаксантин, флавоксатин, неохром, зеаксантин.

В хлороформной фракции установлены: олеановая, коричная, сиреневая, ванилиновая, феруловая, изоферуловая, *o*-кумаровая, *n*- и *o*-феруловая кислоты, изорамнетин, кверцетин. В этилацетатной фракции определены: кофейная, 3-*O*-кофеилхинная, 5-*O*-кофеилхинная, 1,3-ди-*O*-кофеилхинная, 3,4-ди-*O*-кофеилхинная, 3,5-ди-*O*-кофеилхинная, 4,5-ди-*O*-кофеилхинная, 1,3,5-три-*O*-кофеилхинная, 3,4,5-три-*O*-кофеилхинная, 5-*O*-ферулоилхинная кислоты, а также кверцитрин, изокверцитрин, кверцетин-3-*O*-(6"-ацетил)- β -D-глюкопиранозид, кверцетин-3-*O*-(2", 6"-диацетил)- β -D-глюкопиранозид, изорамнетин-3-*O*- β -D-глюкопиранозид, изорамнетин-3-*O*- α -L-рамнопиранозид, календофлазид, изорамнетин-3-*O*-(6"-ацетил)- β -D-глюкопиранозид.

Эксперименты по определению желчегонной активности фракций *C. officinalis* проводили на белых крысах-самцах Wistar с массой 180–210 г. Животных содержали в соответствии с «Пра-

вилами лабораторной практики» (GLP), Приказ МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животные находились на карантине для исключения иных заболеваний. Отвечающих критериям животных распределяли на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г.), Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (г. Страсбург, 1986). Протокол исследования согласован с этическим комитетом. Эвтаназию животных осуществляли методом дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом.

Желчь получали у наркотизированных натрия тиопенталом (40 мг/кг) крыс с применением полиэтиленовой канюли, вставленной в общий желчный проток по методу [5], собирали через каждый час в течение четырех часов. Желчегонную активность оценивали по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи, а также по содержанию в желчи основных ее компонентов – билирубина, холестерина и желчных кислот [6]. Фракции в дозе 50 мг/кг массы в виде водного раствора вводили в двенадцатиперстную кишку животных. Животным контрольной группы вводили очищенную воду. Статистическую обработку данных, близких к нормальному распределению, проводили с использованием критерия *t*-Стьюдента [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2, где отражены результаты исследований фракции в дозе 50 мг/кг, как наиболее эффективной из исследованных доз.

Как следует из табл. 1, более выраженное желчегонное действие оказывала бутанольная фракция, под влиянием которой скорость секреции желчи возрастала после второго–четвертого часов опыта соответственно на 27–47% по сравнению с контролем. При этом холеретическая реакция сохранялась на высоком уровне на протяжении всего опыта (четыре часа). Далее по холеретической активности следует гексановая фракция, при введении которой скорость секреции желчи возрастала в среднем на 20% и холеретическая реакция сохранялась также в течение четырех часов.

Таблица 1. Влияние фракций соцветий *Calendula officinalis* на скорость секреции желчи у белых крыс

Условия опыта <i>n</i> = 8 (в каждой группе)	Скорость секреции желчи в течение четырех часов, мг/мин на 100 г			
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
1. Контроль (H ₂ O)	5,1±0,3	5,2±0,1	4,9±0,3	5,0±0,1
2. Бутанольная фракция	5,3±0,2	6,6±0,3*	7,2±0,2*	7,2±0,2*
1. Контроль (H ₂ O)	5,0±0,3	4,6±0,1	4,6±0,1	4,3±0,1
2. Этилацетатная фракция	4,8±0,3	4,9±0,2	5,1±0,1*	4,7±0,1*
1. Контроль (H ₂ O)	5,4±0,3	4,5±0,2	4,6±0,3	4,5±0,1
2. Гексановая фракция	4,8±0,1	5,4±0,1*	5,7±0,3*	5,3±0,2*
3. Хлороформная фракция	5,2±0,3	5,0±0,3	5,2±0,2	4,8±0,3

Примечание: * – различия значимы по сравнению с данными у животных контрольной группы при $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Влияние фракций соцветий *Calendula officinalis* на общее количество и биохимический состав желчи у белых крыс

Условия опыта <i>n</i> = 8 (в каждой группе)	Общее количество желчи за 2–4 ч опыта	Желчные кислоты	Билирубин	Холестерин
	мг/100 г	мг%		
1. Контроль (H ₂ O)	906±24,3	1214,1	8,0	88,7
2. Бутанольная фракция	1260±6,9	1408,0	9,0	137,7
1. Контроль (H ₂ O)	810±14,6	706,8	10,0	65,3
2. Этилацетатная фракция	882±10,1	877,8	12,0	77,1
1. Контроль (H ₂ O)	816±31,4	1031,7	9,0	71,9
2. Гексановая фракция	984±36,9	1060,2	11,0	84,0
3. Хлороформная фракция	900±33,8	1151,4	14,0	98,7

При введении хлороформной фракции секреция желчи повышалась в среднем на 12%, этилацетатной – на 10% и холеретическая реакция сохранялась в течение трех часов.

Фракции также оказывали стимулирующее влияние на синтез и выделение холатов (табл. 2), наиболее выражено – этилацетатная фракция, за которой следуют бутанольная, хлороформная и гексановая. Бутанольная и хлороформная фракции существенно стимулировали экскрецию холестерина, содержание которых в желчи превышало контроль на 55 и 37% соответственно. Под влиянием хлороформной фракции содержание билирубина в желчи превышало контроль в 1,5 раза.

Выводы

Таким образом, выраженное желчегонное действие оказывает бутанольная фракция соцветий календулы лекарственной, обусловленное высоким содержанием флавоноидов (35–40%), являющихся основным классом соединений данной фракции.

Исследования проведены в рамках выполнения темы № 121030100227-7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саратиков А.С., Скакун Н.П. Желчеобразование и желчегонные средства. Томск. 1991. 260 с.
2. Бурбелло А.Т., Шабров А.Б., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства. Клинико-фармакологический справочник практического врача. СПб: ИД «Нева». 2005. 896 с.
3. Olennikov D.N., Kashchenko N.I. New isorhamnetin glucosides and other phenolic compounds from *Calendula officinalis*. Chemistry of Natural Compounds. 2013; 49(5): 833–840.
4. Olennikov D.N., Kashchenko N.I. Calendosides I-IV, a new rhamnoglucosides of quercetin and isorhamnetin from *Calendula officinalis*. Chemistry of Natural Compounds. 2014; 50(4): 633–637.
5. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени. Фармакология и токсикология. 1967; 30(3): 334–337.
6. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. Лабораторное дело. 1978; 3: 149–153.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М. 2000. 352 с.

Поступила 1 декабря 2021 г.

CHOLERETIC ACTIVITY OF SOLVENT FRACTIONS OF *CALENDULA OFFICINALIS* L.

© Authors, 2022

S.M. Nikolaev

Dr.Sc. (Med.), Chief Research Scientist,
Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Ulan-Ude, Russia)
E-mail: smnikolaev@mail.ru

N.S. Badmaev

Post-graduate Student,
Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Ulan-Ude, Russia)

Z.G. Sambueva

Ph.D. (Biol.), Research Scientist,
Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Ulan-Ude, Russia)

D.N. Olennikov

Dr.Sc. (Pharm.), Leader Research Scientist,
Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Ulan-Ude, Russia)

N.I. Kashchenko

Ph.D. (Pharm.), Senior Research Scientist,
Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Ulan-Ude, Russia)

The purpose: to study choleric activity of solvent fractions (butanol, ethyl acetate, hexane, and chloroform) of *Calendula officinalis* flowers cultivated in Russia.

Materials and methods: The studies were carried out on white *Wistar* rats. Bile was obtained using a polyethylene cannula inserted into the general bile duct according under the thiopental anesthetized animals.

Results. The most pronounced choleric property was shown for the butanol fraction which increased bile secretion at 27-47% compared to the control followed by the hexane fraction (20%), chloroform fraction (12%) and ethyl acetate fraction (10%). The choleric reaction remained at a high level throughout the 4 hours after the introduction of butanol and hexane fractions. The stimulating effect on the synthesis and release of cholates is most pronounced for the ethyl acetate fraction, followed by butanol, chloroform and hexane fractions.

Conclusions. Pronounced choleric effect of butanol fraction of *Calendula officinalis* flowers was due to the high content of flavonoids (35-40%), which are the main class of compounds of this fraction.

Key words: *Calendula officinalis*, choleric activity.

For citation: Nikolaev S.M., Badmaev N.S., Sambueva Z.G., Olennikov D.N., Kashchenko N.I. Choleric activity of solvent fractions of *Calendula officinalis* L. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(4):48-51. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-04-07>

REFERENCES

1. Burbello A.T., Sabrov A.B., Denisenko P.P. Modern medical remedies. Clinical and pharmacological reference book of a practical doctor. St. Petersburg: Neva. 2005. 896 p.
2. Olennikov D.N., Kashchenko N.I. New isorhamnetin glucosides and other phenolic compounds from *Calendula officinalis*. Chemistry of Natural Compounds. 2013; 49(5): 833-840.
3. Olennikov D.N., Kashchenko N.I. Calendosides I-IV, a new rhamnoglucosides of quercetin and isorhamnetin from *Calendula officinalis*. Chemistry of Natural Compounds. 2014; 50(4): 633-637.
4. Miroshnichenko V.P., Gromashevskaya L.L., Kasatkina M.G. Determination of bile acids and cholesterol content in bile. Laboratornoe Delo. 1978; 3: 149-153.
5. Saratikov A.S., Skakun N.P. Cholegenesis and choleric remedies. Tomsk. 1991. 260 p.
6. Semov L.N., Gatsura V.V. Elements of experimental pharmacology. Moscow. 2000. 352 p.
7. Skakun N.P., Oleinik A.N. Comparative effect of atropine and metacin on exocrine liver function. Farmakologiya I Toksikologiya. 1967; 30(3): 334-337.