

А. В. Горбачёва, С. Г. Аксиненко, К. Л. Зеленская, Ю. В. Нестерова

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА РЯДА ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск

В результате наших экспериментальных исследований установлено, что извлечения из надземной части лабазника вязолистного, листьев ивы корзиночной, листьев и стеблей девясила высокого обладают выраженной противовоспалительной активностью на моделях острого асептического, хронического пролиферативного, иммунного воспаления и в этом отношении не уступают действию ацетилсалициловой кислоты и индометацина. Показано, что исследуемые растения стимулируют процессы регенерации.

Ключевые слова: противовоспалительные свойства, спиртовые извлечения из лабазника вязолистного, ивы корзиночной, девясила высокого

Воспаление как общебиологическая реакция на различные патогенные раздражители является центральной проблемой патологии многих заболеваний. Однако, несмотря на широкое использование в клинической практике синтетических противовоспалительных средств, благодаря их безсловесному терапевтическому эффекту, применение этих препаратов сопровождается рядом побочных эффектов и противопоказаний [11]. Вместе с тем имеющиеся в народной медицине сведения о противовоспалительном действии лекарственных растений, в частности, лабазника вязолистного, ивы корзиночной, девясила высокого, в сочетании с их низкой токсичностью, возможностью использования длительными курсами и способностью комплексного воздействия на ряд важных физиологических функций организма показывают перспективность поиска, разработки и дальнейшего клинического применения данных фитопрепаратов в качестве эффективных антифлогистиков [2, 6].

Известно, что входящие в состав изучаемых растений основные действующие биологически активные вещества, оказывающие избирательное действие на реакции воспаления в организме животных и человека, различны как по своему химическому строению, так и по механизму действия. В лабазнике и иве этими действующими веществами являются салициловые гликозиды – салицин, изосалицин, спиреин, монотропитин [8]; в девясилах – вещества фенольной и терпеноидной природы [4]. Несмотря на общность фармакологической активности фитопрепаратов, это позволяет выявить отдельные стороны механизма их действия, провести отбор наиболее активных лекарственных растений и определить возможность их практического применения в качестве лекарственных средств. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение возможности использования спиртовых извлечений из надземной части лабазника вязолистного, листьев ивы корзиночной, листьев и

стеблей девясила высокого в качестве противовоспалительных средств.

Методика. Эксперименты проведены на 95 беспородных крысах-самцах массой 200–250 г и 115 беспородных мышках-самках массой 20–22 г. Животные первой категории получены из коллекционного фонда лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (сертификат имеется).

Острое экссудативное воспаление индуцировали введением под плантарный (подошвенный) апоневроз правой задней лапки мыши 0,05 мл 1% раствора каррагенина на изотоническом растворе хлорида натрия [14]. Через 1 ч после последнего введения препаратов мышам субплантарно вводили 1% раствор каррагенина. Через 3,5 ч животных умерщвляли, соблюдая “Правила работы с лабораторными животными”. Величину отека определяли по разности масс воспаленной и невоспаленной лапок животного. Об интенсивности воспаления судили по проценту прироста и угнетения отека [10].

Изучение влияния спиртовых вытяжек растительных средств на пролиферативную фазу воспаления проводили на модели “ватной гранулемы” [12] в нашей модификации. Стерильный ватный тампон весом 13 мг имплантировали с помощью иглы для взятия крови (А-1-20-1,17 и 25) крысам под кожу спины между лопатками. На 8-е сутки со дня трансплантации животных умерщвляли, имплантированный тампон с грануляционной тканью извлекали, взвешивали в сыром и затем в высушенном виде. Эффективность препаратов оценивали по степени угнетения пролиферации, выраженной в процентах.

Иммунное воспаление у крыс вызывали введением полного адьюванта Фрейнда однократно в дозе 0,1 мл в подушечку лапы под плантарный апоневроз [13]. Исследуемые препараты начинали вводить внутривенно за сутки до инокуляции

Таблица 1

Влияние настоек надземной части лабазника вязолистного, листьев ивы корзиночной, листьев и стеблей девясила высокого на развитие каррагенинового воспаления у мышей-самок (M±m)

Группа исследования	Доза, мг/кг, мл/кг	Средний прирост массы конечности, %	Угнетение отёка на пике воспаления, %
Контроль (дистиллированная вода)	–	39,6±3,7	–
Ацетилсалициловая кислота	200,0	24,5±2,4*	38,1
Настойка надземной части лабазника	5,0	24,8±2,7*	37,4
	15,0	25,4±3,7*	35,9
Контроль	–	23,6±2,4	–
Ацетилсалициловая кислота	200,0	16,2±1,8*	31,4
Настойка листьев ивы	2,5	17,0±1,2*	28,0
	5,0	17,5±1,5*	25,8
Контроль	–	47,2±2,7	–
Настойка стеблей девясила	2,5	31,9±3,4*	32,4
Настойка листьев девясила	2,5	35,3±3,9*	25,2

Примечание. * – различия достоверны в сравнении с контролем при $P_t < 0,05$; $P_u < 0,05$.

Таблица 2

Влияние настоек надземной части лабазника вязолистного, листьев ивы корзиночной, листьев и стеблей девясила высокого на развитие “ватной гранулёмы” у крыс-самцов (M±m)

Группа исследования	Доза, мг/кг, мл/кг	Масса сухой грануляционно-фиброзной ткани	Угнетение пролиферации, %
Контроль	–	44,4±2,7	0
Индометацин	6,0	37,0±1,7*	16,7
Ацетилсалициловая кислота	200,0	39,6±2,7	10,8
Настойка надземной части лабазника	0,7	32,6±2,5*	26,6
	2,5	32,2±1,6*	27,5
Контроль	–	39,6±2,6	0
Настойка листьев ивы	1,25	30,6±1,7*	22,7
	5,0	27,0±1,4*	31,8
Контроль	–	49,9±3,0	0
Настойка стеблей девясила	2,5	40,2±3,5*	19,4
Настойка листьев девясила	2,5	41,5±1,1*	16,8

Примечание. * – различия достоверны в сравнении с контролем при $P_t < 0,05$; $P_u < 0,05$.

адьюванта и продолжали применять на протяжении всего развития воспалительного процесса. Оценивали выраженность отёка правой и левой конечности, процент прироста отёка [10].

Во всех проведённых экспериментах фитопрепараты вводили в наиболее эффективных дозах, определённых на этапе скрининга, внутрижелудочно в течение 5 дней на модели острого асептического пролиферативного воспаления и лечебным курсом (до полного исчезновения воспалительной реакции на повреждённой конечности крысы) при иммунологическом воспалении. В качестве препаратов сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту в дозе 200 мг/кг и индометацин в дозе 6 мг/кг, вводимый в аналогичном режиме. Контрольная группа животных получала эквивалентный объём дистиллированной воды.

Ранозаживляющую активность изучали на модели заживления кожного повреждения [7]. У мышей под легким эфирным наркозом вырезали лоскут кожи размером 10×10 мм. Для моделирования более длительного заживления струп с экспериментальной раны регулярно (через сут) снимали. Исследуемые препараты вводили внутрижелудочно через зонд, начиная с первого дня после нанесения раны в течение всего периода заживления раневого повреждения. О ходе заживления судили по среднему диаметру раны и срокам полной грануляции и эпителизации раневого дефекта.

Статистическую обработку результатов проводили с применением t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [3].

Результаты. В экспериментальных исследованиях для изучения противовоспалительных средств наиболее широко применяется модель острого воспалительного отёка, которая позволяет объективно оценить противоэкссудативное действие препаратов и предсказать их клиническую эффективность [11]. Оценка влияния настоек надземной части лабазника, листьев ивы, листьев и стеблей девясила на экссудативную фазу воспалительной реакции показала, что данные фитопрепараты существенно ослабляли флогенное действие каррагенина, угнетая выраженность отёка на 25,2–37,4% по сравнению с контрольными мышами. При этом использование ацетилсалициловой кислоты тормозило развитие отёка на 31,4–38,1% (табл. 1).

Наряду с противоэкссудативным действием спиртовые извлечения из исследуемых растений оказывали влияние и на пролиферативную фазу воспаления, замедляя развитие гранулёмы. Сравнительная оценка показала, что наибольшей антипролиферативной активностью, превосходящей по своему действию на грануляционно-фиброзную ткань индометацин и ацетилсалициловую кислоту, обладали спиртовые вытяжки из надзем-

ной части лабазника и листьев ивы. Назначение крысам данных фитопрепаратов приводило к достоверному снижению массы сухой грануляцион-

но-фиброзной ткани в 1,3–1,5 раза по сравнению с контролем. Настойка стеблей и листьев девясила угнетала воспалительное разрастание ткани в 1,2 раза. Препараты сравнения – индометацин и ацетилсалициловая кислота – уменьшали изучаемый показатель в 1,3 и 1,1 раза соответственно относительно контрольных крыс (табл. 2). При этом в группе крыс, получавших индометацин, 38 % животных погибало.

Одной из наиболее адекватных и доступных экспериментальных моделей коллагенозов, используемых для отбора противовоспалительных средств, является адьювантная болезнь. Проведённые исследования показали, что прирост воспалённого сустава крыс был максимально выражен у контрольных животных уже через 3 ч после введения адьюванта с последующим нарастанием в 1–3 сутки эксперимента. Использование настоек листьев ивы с 1-х по 11-е сутки и надземной части лабазника с 6-х по 15-е сут эксперимента подавляло развитие местной воспалительной реакции, значительно снижая объём воспалённой конечности (в 1,2–3,2 раза), а начиная с 16-х (ива) и с 22-х (лабазник) сут опыта – в 2,1–10,8 раза, в отличие от крыс, получавших только воду. Полное исчезновение воспалительной реакции под действием изучаемых препаратов происходило на 27-е сут эксперимента. При этом противовоспалительное действие спиртовых вытяжек из растений не усту-

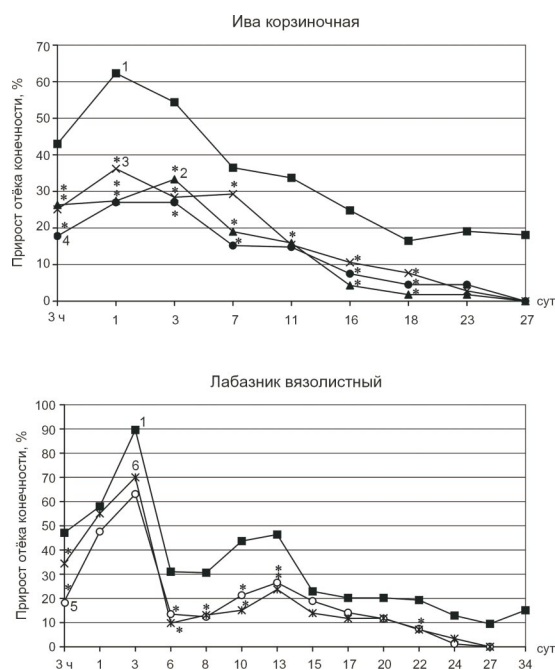


Рис. 1. Влияние препаратов лабазника и ивы на развитие отёка конечности у крыс после введения адьюванта Фрейнда.

1 – контроль; 2 – ацетилсалициловая кислота; 3 – настойка ивы в дозе 5,0 мл/кг; 4 – настойка ивы в дозе 10,0 мл/кг; 5 – настойка лабазника в дозе 0,35 мл/кг; 6 – настойка лабазника в дозе 0,7 мл/кг; * – различия достоверны в сравнении с контрольной группой при $p < 0,05$

пало таковому при приёме ацетилсалициловой кислоты (рис. 1).

Для изучения заключительной – репаративной – стадии, завершающей как острое, так и хроническое воспаление, нами была исследована регенераторная активность настоек надземной части лабазника вязолистного, листьев ивы корзиночной, листьев и стеблей девясила высокого. Полученные данные показали, что все растения активировали регенераторные процессы, ускоряя сроки заживления раневого повреждения. Так, у мышей, получавших спиртовые вытяжки из лабазника и ивы, уже на 2-й день происходило уменьшение среднего размера раны на 15,5–26,5 %, продолжая снижаться вплоть до 12-го (лабазник) и 15-го (ива) дня, когда у 100 % животных этих групп наблюдалось полное заживление ран. Настойка стеблей и листьев девясила достоверно уменьшала площадь раны только на 8-й день на 21,7 и 15,7 %; на 10-й – на 35,5 и 17,7 %; на 13-й день – 80,0 и 37,8 %; на 17-й – на 100 % по сравнению с контролем. В контрольной группе полная регенерация наступала на 20-й день эксперимента. Использованные в качестве препаратов сравнения аспирин и индометацин, наоборот, замедляли процесс регенерации на 15 и

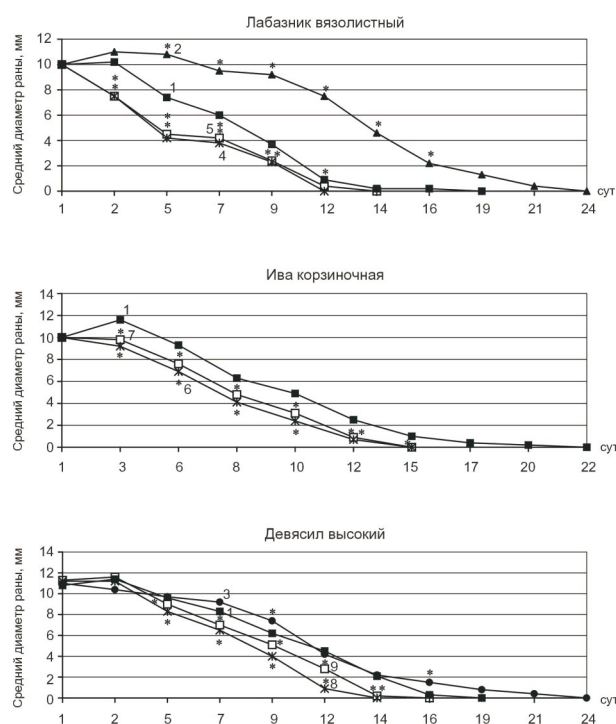


Рис. 2. Влияние препаратов лабазника, ивы и девясила на динамику заживления раневого повреждения у мышей.

1 – контроль; 2 – ацетилсалициловая кислота; 3 – индометацин; 4 – настойка лабазника в дозе 0,35 мл/кг; 5 – настойка лабазника в дозе 0,7 мл/кг; 6 – настойка ивы в дозе 5,0 мл/кг; 7 – настойка ивы в дозе 10,0 мл/кг; 8 – настойка стеблей девясила в дозе 2,5 мл/кг; 9 – настойка листьев девясила в дозе 2,5 мл/кг. * – различия достоверны в сравнении с контрольной группой при $p < 0,05$

26 %, удлиняя сроки заживления раны до 24-х дней (рис. 2).

Заключение. В результате проведенных исследований было продемонстрировано выраженное противовоспалительное действие спиртовых извлечений из надземной части лабазника вязолистного, листьев ивы корзиночной, листьев и стеблей девясила высокого на различных моделях воспаления. При этом противовоспалительные эффекты растительных препаратов по своей эффективности не уступали, а в некоторых случаях и превосходили действие синтетических противовоспалительных средств - ацетилсалициловой кислоты и индометацина. Представляется, что выраженное угнетение экссудативной и пролиферативной фаз воспалительной реакции под влиянием галеновых препаратов из изучаемых растений может быть связано с наличием в лабазнике и иве салициловых гликозидов, в девясиле – комплекса флавоноидов и терпеноидов. Салициловые гликозиды, входящие в состав лабазника и ивы, по-видимому, способны предотвращать ряд клеточных и биохимических реакций, связанных с промоцией воспаления, в частности, блокировать циклооксигеназную и липооксигеназную патологическую активность; подавлять активность гидролаз и реакции свободнорадикального окисления; тормозить окислительное фосфорилирование, ограничивая тем самым энергетическое обеспечение воспалительного процесса [9, 11].

В основе противовоспалительного действия извлечений из девясила, очевидно, лежит способность оказывать отчётливый протективный эффект на проницаемость капилляров в результате ингибирования гиалуронидазы. Комплекс полифенолов и витаминов Е, А, С в фитопрепаратах обладает антиоксидантными свойствами, способствуя предотвращению свободнорадикального повреждения клеток, стабилизации клеточных и субклеточных мембран, уменьшению потребления кислорода тканями [1]. Кроме того, можно полагать, что вяжущее, спазмолитическое и противовоспалительное действие флавоноидов способствуют скорейшему заживлению раневой поверхности [1, 5].

Таким образом, выявленное нами комплексное воздействие практически на все патогенетические звенья воспаления, отсутствие побочных эффектов в отличие от синтетических противовоспалитель-

ных средств позволяют говорить о более предпочтительном, эффективном и безопасном использовании данных растительных препаратов в профилактике и лечении многих воспалительных заболеваний.

ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES OF SOME MEDICINAL PLANTS

A.V. Gorbacheva, S.G. Aksinenko, K.L. Zelenskaya, Yu.V. Nesterova

Results of our experimental researches have detected, that extractions from above-ground part of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., leaves of *Salix viminalis* L., leaves and stalks of *Inula helenium* L. possess strongly marked antiinflammatory activity on the models of acute aseptic, chronic proliferative, immune inflammations and this ability is no less than that action of acetylsalicylic acid and indomethacin. It has been established, that plants stimulated regeneration processes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В. А. Растительные фенолы и здоровье человека. М., 1984.
2. Горбунова Т. А. Лечение растениями. // Рецептурный справочник. М., 1996.
3. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., 1978.
4. Котов А. Г., Хворост П. П., Комиссаренко Н. Ф. // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. Томск, 1989. С. 87.
5. Максютин Н. П., Комиссаренко Н. Ф., Прокопенко А. П. Растительные лекарственные средства. Киев, 1985.
6. Пастушенков Л. В., Пастушенков А. Л., Пастушенков В. Л. Лекарственные растения. Л., 1990.
7. Попова Л. Н. Как изменяются границы образующегося эпидермиса при заживлении ран. Воронеж, 1942.
8. Растительные ресурсы СССР: цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hydrangeaceae Haloragaceae. Л., 1987.
9. Салицилаты (современные представления о фармакодинамике и клиническое применение) / Ясиновский М. Я., Лещинский А. Ф., Баркаган З. С. и др. М., 1975.
10. Саратиков А. С., Венгеровский А. И., Прищеп Т. П. Адьювантная болезнь. Томск, 1983.
11. Тринус Ф. П., Клебанов Б. М., Гондта И. М. Фармакологическая регуляция воспаления. Киев, 1987.
12. Meier R., Schuller T., Dessaulles P. // Experimentia (Basel). 1950. № 6. P. 469.
13. Newbould B. // Br. J. Pharmacol. 1963. Vol. 21. P. 127.
14. Winter C. A., Risley, Nuss G. W. // Proc. Soc. Expr. Biol. and Med. 1962. Vol. 111. № 3. P. 544–547.