

Е.В. Ферубко<sup>1</sup>, Т.Д. Даргаева<sup>1</sup>, С.М. Николаев<sup>2</sup>

## Экспериментальная фармакотерапия хронического холецистита экстрактом из растительного сырья

<sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва<sup>2</sup>Институт общей и экспериментальной биологии, Улан-Удэ

**Резюме.** Исследовано желчегонное действие многокомпонентного растительного экстракта, полученного из цветков бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* L.), цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), плодов шиповника (*Rosa* sp.), листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), листьев мяты (*Mentha piperita* L.), корней солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.). Стандартизация экстракта осуществлена по сумме флавоноидов в пересчете на лютеолин-стандарт и изосалипурпозид-стандарт, при этом регламентируется содержание суммы флавоноидов не менее 4% в первом случае и не менее 15% во втором случае. Установлено выраженное желчегонное действие экстракта при курсовом введении *per os* в экспериментально установленной дозе 250 мг/кг морским свинкам обоего пола с исходной массой 400–500 г в условиях модели экспериментального холецистита в сравнении с референтным препаратом аллохолом в дозе 250 мг/кг. Экспериментальная фармакотерапия растительным экстрактом повреждения желчного пузыря у морских свинок сопровождается ранним восстановлением морфофункционального состояния желчного пузыря. Эффект изучаемого экстракта при экспериментальном холецистите обусловлен наличием в нем прежде всего веществ фенольной природы. Благодаря их содержанию обеспечивается ускорение реакции холереза и восстановление структуры органа. По степени выраженности фармакотерапевтического эффекта изучаемый экстракт превосходит аллохол при данном виде патологического процесса. В целом многокомпонентный растительный экстракт при курсовом введении оказывает выраженное желчегонное действие. Полученные результаты аргументируют целесообразность применения многокомпонентного растительного экстракта, содержащего биологически активные вещества фенольной природы, в комплексной профилактике и лечении заболеваний гепатобилиарной системы.

**Ключевые слова:** многокомпонентный растительный экстракт, биологически активные вещества фенольной природы, морские свинки, экспериментальный холецистит, патоморфологические исследования, аллохол, реакция холереза, структура органа, желчегонное действие, заболевания гепатобилиарной системы.

**Введение.** К числу самых распространенных заболеваний гастроудоденальной зоны относится холецистит. При длительном течении воспалительного процесса в желчном пузыре развиваются функциональные и органические изменения в печени [3].

Острый холецистит среди всех хирургических заболеваний брюшной полости по частоте возникновения уступает лишь острому аппендициту и не имеет тенденций к снижению. Это обстоятельство позволяет расценивать патологию желчного пузыря и желчевыводящих путей не только как медицинскую, но и как социальную проблему с огромными экономическими потерями.

Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей имеют характер хронического течения с сезонными обострениями. В этой связи для профилактики и лечения целесообразно применение лекарственных средств растительного происхождения [4, 5].

Перспективным направлением фармакологической коррекции указанных состояний является использование многокомпонентных средств растительного происхождения, отличающихся широтой терапевтического действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью длительного применения без риска развития побочных реакций. Преимущество многокомпонентных лекарственных средств – это взаимное усиление полезных фармако-

логических свойств каждого входящего ингредиента, соответствие поливалентности патогенеза заболевания, воздействие в целом на организм больного как корригирующей системы [6, 7].

**Цель исследования.** Определение желчегонной активности многокомпонентного растительного экстракта, используемого в качестве лекарственного препарата для лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей.

**Материалы и методы.** Объект исследований – экстракт сухой, полученный из следующих видов растительного сырья: цветки бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* L.) – 300 г, цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) – 100 г, плоды шиповника (*Rosa* sp.) – 100 г, листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) – 100 г, листья мяты (*Mentha piperita* L.) – 50 г, корни солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.) – 50 г. Растения для получения экстракта взяты из биологической коллекции Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений.

Экстракт получен при совместном экстрагировании компонентов горячей водой 75–85°C. В полученном экстракте содержатся полисахариды, флавоноиды, каротиноиды, органические кислоты, витамины,

макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация экстракта осуществлена по сумме флавоноидов в пересчете на лютеолин-стандарт и изосалипурпозид-стандарт, при этом регламентируется содержание суммы флавоноидов не менее 4% в первом случае и не менее 15% во втором случае. Наличие указанного спектра биологически активных веществ предполагает потенциальную желчегонную активность полученного экстракта.

Эксперименты проведены на 40 морских свинках обоего пола с исходной массой 400–500 г. Животных получали из Научного центра биомедицинских технологий (посёлок Светлые Горы) и содержали в условиях вивария со свободным доступом к корму и воде. Фармакологические исследования проводили при соблюдении требований нормативно-правовых документов о порядке проведения экспериментальных работ с применением лабораторных животных [2, 8, 9]. Исследования одобрены биоэтической комиссией Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений.

Экспериментальный холецистит у морских свинок воспроизводили после наркотизации внутрибрюшинным введением гексенала в дозе 50 мг/кг. Производили вскрытие брюшной полости, затем с помощью тонких инъекционных игл осуществляли частичный забор желчи и вводили после этого в полость желчного пузыря 0,1 мл 3% раствора перекиси водорода. Рану послойно зашивали. Операции проводили в асептических условиях без применения антибиотиков и сульфаниламидных препаратов [6].

Экстракт вводили в желудок морских свинок (опытная группа 1) 1 раз в сутки в течение 10 дней с лечебно-профилактической целью в экспериментально-терапевтической дозе, равной 250 мг/кг массы животных, начиная со 2-го дня после инъекции перекиси водорода.

В качестве препарата сравнения использовали аллохол в дозе 250 мг/кг массы морской свинки (опытная группа 2). Животные контрольной группы (КГ) получали воду очищенную в соответствующем объеме по аналогичной схеме.

Скорость секреции желчи определяли в мг/мин на 100 г массы животного на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки от начала эксперимента по общепринятой методике Н.П. Скакуна, А.Н. Олейник [10].

Патоморфологические исследования желчного пузыря морских свинок проводили на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки с использованием гистологических и гистохимических методик. Структурное состояние желчного пузыря оценивали при окраске срезов гематоксилин-эозином, активность супероксиддисмутазы – по Нахласу [6].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10,0. Различия принимали значимыми при  $p \leq 0,05$  [1].

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что курсовое назначение животным исследуемого растительного средства характеризуется благоприятным влиянием на течение экспериментального холецистита. Так, под влиянием растительного экстракта у морских свинок опытной группы 1 ускорилось желчеотделение на 22–47,5% по сравнению с животными КГ. Используемый в этих же целях у животных опытной группы 2 аллохол оказывал меньшее влияние на скорость холеретической реакции (табл.).

Кроме того, под влиянием исследуемого экстракта на 35,1–61% повышалось содержание желчных кислот в сецернируемой желчи по сравнению с их уровнем в КГ. При введении аллохола также было отмечено повышение желчных кислот в отделяемой желчи, но оно было менее выраженным.

Патоморфологическими исследованиями желчного пузыря в контрольной и опытных группах животных с введением растительного экстракта и аллохола на 3-и сутки значимых различий выявить не удалось. В слизистом и подслизистом слоях желчного пузыря наблюдалось кровенаполнение сосудов, признаки инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами, отечность, утолщение и разволокнение слоев стенки желчного пузыря. Покровный эпителий пузыря был дистрофически измененным, границы между призматическими клетками были расплывчатыми, а цитоплазма клеток была окрашена в сине-серый цвет, отмечалась интенсивная окраска мукоидного секрета. Гранулы и вакуоли, характерные для эпителия в норме, не просматривались. В поле зрения иногда встречались клетки в виде просветлённых шаров или, наоборот, пикнотически измененных и интенсивно окрашенных в сине-серый цвет.

Таблица

**Скорость секреции желчи под влиянием растительного экстракта при экспериментальном холецистите, мг/мин × 100 г**

Группа	Сутки			
	3-и	7-е	14-е	21-е
Интактные свинки	5,2±0,4	5,4±0,3	5,0±0,2	5,1±0,4
Контрольная (экспериментальный холецистит)	4,3±0,1	4,0±0,2	5,0±0,2	5,2±0,4
Опытная 1 (экспериментальный холецистит + растительный экстракт)	5,4±0,2*	5,9±0,3*	6,1±0,3*	5,0±0,5
Опытная 2 (экспериментальный холецистит + аллохол)	4,6±0,3	5,0±0,2*	4,3±0,6	5,0±0,3

**Примечание:** \* – различия по сравнению с КГ,  $p \leq 0,05$ .

На 7-е сутки в КГ и группе свинок, получивших экстракт, морфологическая картина желчного пузыря уже четко различалась. Так, под влиянием курсового введения экстракта в указанной дозе отмечались неравномерное утолщение слизистой оболочки, и слабо выраженная ее инфильтрация лейкоцитами. Эпителиальный пласт не был подвержен грубым деструктивным изменениям. В КГ наблюдался лишь небольшой отек.

На 14-е сутки на фоне фармакотерапии растительным экстрактом малозаметными были отек и инфильтрация лейкоцитами слоев стенки желчного пузыря по сравнению с сохраняющимися реакциями отека и инфильтрации форменными элементами крови стенки пузыря в кг. Преобладающими клетками в инфильтратах были макрофаги, фибробласты, в меньшей степени была выражена реакция со стороны соединительной ткани. В подслизистом слое находили железистые клетки, дающие положительную реакцию на нейтральные и кислые мукополисахариды.

На 21-е сутки морфологическая картина пузыря под влиянием экстракта практически не отличалась от таковой у интактных свинок. В ряде случаев наблюдались признаки очагового огрубения волокон соединительной ткани в подслизистом слое. Гистохимически хорошо выявлялись мукополисахариды. В КГ к этому сроку в билиарной системе еще присутствовали очаги инфильтратов в нижележащих слоях стенки пузыря, а также отмечалось полнокровие сосудов в серозной оболочке.

**Заключение.** Установленный эффект исследуемого экстракта при экспериментальном холецистите обусловлен наличием в нем прежде всего веществ фенольной природы и других природных соединений. Благодаря их содержанию обеспечивается ускорение реакции холереза и восстановление структуры органа.

Экспериментальная фармакотерапия растительным экстрактом повреждения желчного пузыря у морских свинок сопровождается ранним восстановлением морфофункционального состояния желчного пузыря. По степени выраженности фармакотерапевтического эффекта исследуемый экстракт превосходит аллохол при данном виде патологического процесса.

#### Литература

1. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.
2. Директива 2010/63/EU Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб.: Rus-LASA «НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы, 2012. – 48 с.
3. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / В.Т. Ивашкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
4. Корсун, В.Ф. Лекарственные растения и болезни печени: руководство по клинической фитотерапии / В.Ф. Корсун [и др.]. – М.: Практическая медицина, 2014. – 327 с.
5. Лубсандоржиева, П.-Н.Б. Разработка и стандартизация фитосредств для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения / П.-Н.Б. Лубсандоржиева. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2016. – 280 с.
6. Николаев, С.М. Растительные лекарственные препараты при заболеваниях гепатобилиарной системы / С.М. Николаев. – Новосибирск, 1992. – 155 с.
7. Николаев, С.М. Фитофармакотерапия и фитотерапевтическая профилактика заболеваний / С.М. Николаев. – Улан-Удэ: Изд-во БГУ, 2012. – 286 с.
8. О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием экспериментальных животных: приказ Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755. – М., 1977. – 22 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Скаун, Н.П. Сравнительное изучение атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени / Н.П. Скаун, А.Н. Олейник // Фармакология и токсикология. – 1976. – № 3. – С. 334–337.

E.V. Ferubko, T.D. Dargayeva, S.M. Nikolayev

#### Experimental pharmacotherapy of chronic cholecystitis of plant extract

**Abstract.** The cholagogue effect of the multicomponent plant extract received from flowers of *Helichrysum arenarium*, flowers of *Tanacetum vulgare*, fruits of *Rosa* sp., leaves of *Urtica dioica*, leaves of *Mentha piperita*, roots of *Glycyrrhiza glabra* is investigated. Standardization of extract is carried out on the sum of flavonoids in terms of the luteolin-standard and the izosalipurpozid-standard, at the same time the maintenance of the sum of flavonoids not less than 4% in the first case, and not less than 15% in the second case is regulated. The expressed cholagogue effect of extract at course introduction of per os in experimentally established dose of 250 mg/kg is established to Guinea pigs of both sexes with an initial weight of 400–500 g in the conditions of model of experimental cholecystitis in comparison with reference drug Allocholium in dose of 250 mg/kg. The experimental pharmacotherapy plant extract of injury of a gall bladder at Guinea pigs is followed by early restoration of a condition of a gall bladder. The effect of the studied extract at experimental cholecystitis is caused by availability in it, first of all, of substances of the phenolic nature. Thanks to their contents also restoration of structure of body is provided acceleration of reaction of a cholepoiesis. On degree of manifestation of effect the studied extract exceeds Allocholium at this type of pathologic process. On the basis of the obtained data it is possible to draw a conclusion that extract at course introduction had the expressed cholagogue effect. The received results of researches reason expediency of use of the multicomponent vegetable extract containing biologically active agents of the phenolic nature in complex prevention and treatment of diseases of a hepatobiliary system.

**Key words:** multicomponent plant extract, biologically active agents of the phenolic nature, Guinea pigs, experimental cholecystitis, pathomorphologic researches, Allocholium, reaction of a cholepoiesis, structure of body, cholagogue action, diseases of a hepatobiliary system.

Контактный телефон: 8-916-815-67-95; e-mail: eferubko@yandex.ru