

УДК 615.32; 615.015.44



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИЗВЛЕЧЕНИЙ РАСТЕНИЙ ВИДА *COSMOS BIPINNATUS* CAV.

Е.О. Куличенко, О.А. Андреева, Е.О. Сергеева, С.С. Сигарева,
А.Ю. Терехов, Э.Т. Оганесян, С.Ю. Сидорская

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
375532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11

E-mail: evgenia.kuli4encko@yandex.ru

Получена 29.06.2020

После рецензирования 20.12.2021

Принята к печати 07.02.2022

Цель. Определить антиоксидантную, противовоспалительную и гиполипидемическую активности извлечений, полученных экстракцией спиртом этиловым 70% трех видов Космеи дваждыперистой.

Материалы и методы. Антиоксидантное действие изучалось *in vitro* с применением модели железо-индуцированного перекисного окисления липидов в системе лецитиновых липосом. Исследование противовоспалительной активности проводилось на 30-ти крысах-самцах линии «Wistar». В качестве препарата сравнения использовали диклофенак (перорально, доза 13 мг/кг в пересчете на массу взрослого человека). Вещества животным вводили в виде водной суспензии, стабилизированной Твин-80. Для моделирования воспалительного процесса создавали модель «ватной гранулемы». Гиполипидемическую активность исследуемых экстрактов исследовали на 36-ти белых крысах-самцах линии «Wistar». Для изучения гиполипидемической активности исследуемых извлечений применяли твиновую модель для создания гиперлипидемического состояния у крыс, в сыворотке подопытных животных определяли концентрацию общего холестерина и триглицеридов.

Результаты. Проведенные модельные эксперименты позволили сделать вывод о том, что спиртовые извлечения, полученные из высушенных соцветий космеи дваждыперистой сортов «Dazzler», «Rosea» и «Purity» обладают антиоксидантной, противовоспалительной и гиполипидемической видами активности. Установлено, что извлечения из космеи дваждыперистой сортов «Dazzler» и «Rosea» способствуют лучшему снижению накопления перекисных соединений по сравнению с извлечением, полученным из сорта «Purity». Анализ данных по противовоспалительной активности показывает, что все исследуемые объекты достоверно ($p=0,05$) снижают стадию экссудации по сравнению с контрольной группой животных на 50% (сорт «Purity»), 52% (сорт «Rosea») и 40% (сорт «Dazzler»).

Эксперимент по изучению гиполипидемической активности у контрольной группы животных выявил достоверное, по отношению к значениям интактной группы, увеличение уровня холестерина в сыворотке крови на 78%, а уровня триглицеридов (ТРГ) на 64%. Введение животным извлечений, полученных из космеи дваждыперистой сортов «Purity», «Rosea», «Dazzler», привел к снижению содержания холестерина в сыворотке крови на 44%, 47%, 50%, а триглицеридов на 52%, 52% и 57%, соответственно. Оба показателя достигли уровня нормы и достоверно не отличались от значений у здоровых (интактных) животных.

Заключение. Согласно проведенным исследованиям можно сделать вывод, что спиртовые извлечения, полученные из космеи дваждыперистой, обладают выраженным антиоксидантным, противовоспалительным и гиполипидемическим действиями.

Ключевые слова: *Cosmos bipinnatus* Cav.; Космея дваждыперистая; гиполипидемическая активность; холестерин; триацилглицериды; противовоспалительная активность; антиоксидантная активность; ТБК-активные продукты

Список сокращений: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ДМСО – диметилсульфоксид; ТРГ – триглицериды; ТБК – тиобарбитуровая кислота; ПОЛ – перекисное окисление липидов.

Для цитирования: Е.О. Куличенко, О.А. Андреева, Е.О. Сергеева, С.С. Сигарева, А.Ю. Терехов, Э.Т. Оганесян, С.Ю. Сидорская. Фармакологическая активность извлечений растений вида *Cosmos bipinnatus* Cav. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):82-92. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-82-92

© Е.О. Куличенко, О.А. Андреева, Е.О. Сергеева, С.С. Сигарева, А.Ю. Терехов, Э.Т. Оганесян, С.Ю. Сидорская, 2022

For citation: E.O. Kulichenko, O.A. Andreeva, E.O. Sergeeva, S.S. Sigareva, A.Yu. Terekhov, E.T. Oganesyanyan, S.Yu. Sidorskaya. Pharmacological activity of extracts from plants of *Cosmos bipinnatus* Cav. species. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):82-92. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-82-92

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF EXTRACTS FROM PLANTS OF *COSMOS BIPINNATUS* CAV. SPECIES

E.O. Kulichenko, O.A. Andreeva, E.O. Sergeeva, S.S. Sigareva,
A.Yu. Terekhov, E.T. Oganesyan, S.Yu. Sidorskaya

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: evgenia.kuli4encko@yandex.ru

Received 29 June 2020

After peer review 20 Dec 2021

Accepted 07 Feb 2022

The aim of the study is to determine antioxidant, anti-inflammatory and hypolipidemic activities of the extracts from *Cosmos bipinnatus* Cav. three varieties, obtained by the extraction with 70% ethyl alcohol.

Materials and methods. The antioxidant effect was studied *in vitro* using a model of iron-induced lipid peroxidation in the lecithin liposome system. The study of the anti-inflammatory activity was carried out on 30 male rats of the "Wistar" line. Diclofenac was used as a reference drug (p. o., the dose of 13 mg/kg in terms of the weight of an adult). The substances were administered to animals in the form of an aqueous suspension stabilized with Tween-80. To simulate the inflammatory process, a model of "cotton granuloma" was created. A hypolipidemic activity of the extracts was studied on 36 white male rats of the "Wistar" line. To study the hypolipidemic activity of the studied extracts, a tween model was used to create a hyperlipidemic state in rats, the concentrations of total cholesterol and triglycerides was determined in the serum of the experimental animals.

Results. The conducted model experiments made it possible to conclude that the alcohol extracts obtained from the dried inflorescences of the "Dazzler", "Rosea" and "Purity" varieties of *Cosmos bipinnatus* Cav. have antioxidant, anti-inflammatory and hypolipidemic kinds of activities. It has been established that the extracts from the "Dazzler" and "Rosea" varieties (*Cosmos bipinnatus* Cav.) contribute to a better reduction in the accumulation of peroxide compounds, compared to the extract obtained from the "Purity" variety. The data analysis on the anti-inflammatory activity shows that all the studied objects significantly ($p = 0.05$) reduce the stage of exudation compared with the control group animals by 50% (the «Purity» variety), by 52% (the «Rosea» variety) and by 40% (the "Dazzler" variety).

An experiment on the study of a hypolipidemic activity in the control group of the animals revealed a significant, in relation to the values of the intact group, increase in the cholesterol level of the blood serum by 78%, and in the level of triglycerides (TGCs) – by 64%.

The administration of the extracts obtained from *Cosmos bipinnatus* Cav. "Purity", "Rosea", "Dazzler" varieties to the animals, led to a decrease in cholesterol in blood serum by 44%, 47%, 50%, and triglycerides by 52%, 52% and 57%, respectively. Both indicators reached the normal level and did not differ significantly from the values in healthy (intact) animals.

Conclusion. According to the conducted studies, it can be concluded that alcohol extracts obtained from *Cosmos bipinnatus* Cav., have pronounced antioxidant, anti-inflammatory and hypolipidemic kinds of effect.

Keywords: *Cosmos bipinnatus* Cav.; hypolipidemic activity; cholesterol; triacylglycerides; anti-inflammatory activity; antioxidant activity; TBA-active products

Abbreviations: DNA – deoxyribonucleic acid; DMSO – dimethyl sulfoxide; TGCs – triglycerides; TBA – thiobarbituric acid; LPO – lipid peroxidation.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск природных биологически активных соединений является актуальной и трудоемкой задачей. Синтетические лекарственные средства являются фармакологически эффективными, но будучи препаратами широкого спектра действия, зачастую обладают множеством серьезных побочных эффектов. Препараты на основе природных соединений проявляют меньше нежелательных свойств и более эффективны при профилактическом приеме. Использование растений в качестве источника лекарственных средств очень перспективно с точки зрения создания суммарных субстанций, характеризующихся низкой токсичностью и предназначенных для длительного применения при лечении различных заболеваний [1–5].

Родина Космеи дваждыперистой (*Cosmos*

bipinnatus Cav.) – Мексика; в России используется как декоративная культура (растение высотой до 1,5 метров). В зависимости от сорта может иметь белые (сорт «Purity»), розовые (сорт «Rosea») или фиолетовые (сорт «Dazzler») цветки. Цветёт с конца мая и до глубокой осени и очень устойчива к резким изменениям температуры, не подвержена различным инфекциям (рис. 1) [6].

В народной медицине Южной Америки растения рода *Cosmos* Cav. используют в качестве противомаларийного средства [7]. Африканцы используют их для лечения головной боли и расстройств желудка, а также против постельных клопов и вшей, что указывает на инсектицидные свойства данного растения. В восточной традиционной медицине (Япония, Китай) космея дваждыперистая использовалась в качестве заменителя лотоса, как тонизирующее и бодрящее средство [8].

В традиционной медицине Китая и Мексики это растение используют в качестве гепатопротектора и средства для лечения головной боли, желтухи, прерывистой малярийной лихорадки, спленомегалии, метеоризма [9]. Отмечено также использование растений рода *Cosmos* как противовоспалительного и противогрибкового средств; описана его эффективность при лечении артрита, язвы желудка и сахарного диабета [10]. Имеются данные о способности водно-спиртовых экстрактов космеи дваждыперистой действовать как антиоксидант и защищать ДНК от повреждения и окисления. Различные извлечения из соцветий растений рода *Cosmos* оказывают цитотоксические действие против клеточных линий желудочной и колоректальной аденокарциномы, оказывают антидиабетическую активность *in vitro* [9].

Химический состав всех частей растения, главным образом, представлен полифенолами и компонентами эфирного масла. Так, в траве космеи установили наличие халконов (бутеин, оканин, ланцеолетин) [11], фенолоскислот (хлорогеновая и кофейная кислоты), антоцианов (космоцианин), флавоноидов (космозиин, лютеолин-глюкуронид, трифолин, изокверцитрин, нелюмбозид) [12], танинов [13], эфирных масел: монотерпенов и сесквитерпенов (E)- β -Оцимен, гермакрен D, сабинин, α -кадинол, α -фарнезин и терпинен-4-ол, β -элемен, β -кардиофиллен, гермакрену D и бициклогермакрен [8, 11].

В трубчатых цветках *Cosmos bipinnatus Cav.* обнаружены следующие тритерпеновые спирты: гелианол, тараксерол, β -амирин, циклоартенол, α -амирин, лупеол, 24-метиленциклоартанол. Тритерпеновый состав язычковых цветков растения немного отличается: гелианол, даммарadiенол, β -амирин, тирукалла-7,24-диенол, α -амирин, лупеол, 24-метиленциклоартанол, ψ -таракастерол, таракастерол [15] (рис. 2).

К сожалению, в литературе очень ограничена научная информация, подтверждающая лекарственный потенциал космеи дваждыперистой. Настоящее исследование посвящено изучению биологической активности извлечений из трех сортов данного растения, полученных экстракцией спиртом этиловым 70%.

ЦЕЛЬ. Определение антиоксидантной, противовоспалительной и гиполипидемической активности спиртовых экстрактов трех сортов космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Для исследования биологической активности были выбраны извлечения, полученные из соцветий трёх сортов космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*): «Purity», «Rosea», «Dazzler».

Получение активных субстанций

Сырье собирали в сентябре 2018 года в Ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава

России. Сырье высушивали в условиях теневой сушки. Активные субстанции получали путем исчерпывающей трехкратной экстракции 300 граммов сырья спиртом этиловым 70% в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Каждая экстракция длилась 30 минут. Извлечения объединяли, затем фильтровали и после кратковременного кипячения фильтрат сгущали в вакуумном роторно-испарительном аппарате до состояния густого экстракта, после чего остаток сушили в сушильном шкафу при 40–50°C до постоянной массы (рис. 3) [16, 17].

Экспериментальные животные

Противовоспалительную и гиполипидемическую активность определяли на крысах-самцах линии «Wistar», полученных из питомника «Рапполово» (г. Санкт-Петербург) и содержащихся в виварии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России. Вес подопытных животных на момент эксперимента был 250–280 г. Все проводимые манипуляции над животными соответствовали «Правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г.).

В течение эксперимента в виварии поддерживали оптимальные условия: температура воздуха – 22±2°C, относительная влажность воздуха – 65±5%. Животных размещали в макролоновых клетках (ТЗ), которые оборудованы углублением для корма и стальными решетками. Для подстилок в клетки насыпали древесные опилки любых хвойных пород. Животных кормили в соответствии со стандартным пищевым рационом и обеспечивали свободным доступом к корму. Вода водопроводная подавалась в стандартных поилках¹.

Препараты сравнения

При испытаниях на антиоксидантную активность, препаратом сравнения служил кверцетин с доказанной активностью. Кверцетин фирмы «Merck» (Германия) в пробу сравнения вводили в концентрации 10 мкг/мл, предварительно растворяя в диметилсульфоксиде ч.д.а. (ДМСО) («Вектон», Россия).

В качестве препарата сравнения при исследовании противовоспалительной активности использовали диклофенак (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг, производитель ООО «Хемофарм», Россия, г. Обнинск, серия 0291017). Препарат сравнения брали в количестве 13 мг/кг в пересчете на массу взрослого человека: доза была рассчитана с учетом межвидового коэффициента пересчета доз². Вещество вводили в виде водной суспензии, стабилизированной Твин-80 (Ferak Berlin, Германия).

¹ Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010.

² Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2013. – 944 с.

В испытаниях на гиполлипидемическую активность в качестве препарата сравнения использовали симвастатин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, производитель ООО «Озон», Россия, Самарская область, г. Жигулевск, серия 090618), препарат вводили в дозе 1,7 мг/кг, доза была рассчитана с учетом межвидового коэффициента пересчета доз³.

Статистическая обработка

Для оценки достоверности результатов проведенных исследований использовался *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в данном случае принимали, равным 0,05. Объем выборки *n*=6 в каждой группе животных⁴.

При проведении эксперимента по исследованию противовоспалительной активности полученные данные обрабатывали статистически и представляли в виде: $M \pm m$, где: *M* – выборочное среднее, *m* – ошибка среднего.

Дизайн эксперимента

Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

Антиоксидантная активность

Данный вид активности изучался *in vitro* с применением модели железо-индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) в системе лецитиновых (фосфотидилхолиновых) липосом (рис. 4). Липосомы получали из лецитина (БАД МосЛецитин, производитель НИИ биомедицинской химии РАМН (Россия) при концентрации липидов 40 мг/мл по методике, описанной в работах И.П. Кодониди и соавт. [20]; М. Atas и соавт. [21]. Для определения эффективности антиоксидантного действия изучали степень ингибирования интенсивности перекисного окисления липидов лецитиновых липосом в опытных образцах по отношению к контрольным. Об интенсивности ПОЛ липосом судили по накоплению ТБК-активных продуктов за 15 мин инкубации. Реакцию проводили на водяной бане при 37°C с непрерывным барботированием. В опытные образцы вносили исследуемые экстракты в виде растворов в ДМСО. В контрольные пробы добавляли только растворитель. Интенсивность поглощения ТБК-активных продуктов измеряли на СФ-102 (НПО Аквилон, Россия) при 532 нм. Процент торможения ПОЛ рассчитывали по отношению к контрольной пробе по формуле:

$$\begin{aligned} \text{АОА} &= \frac{\Delta D_k - \Delta D_{\text{оп}}}{\Delta D_k} \cdot 100\%, \\ \Delta D_k &= D_k - D_k^0; \\ \Delta D_{\text{оп}} &= D_{\text{оп}} - D_{\text{оп}}^0 \end{aligned} \quad (1)$$

³ Там же.

⁴ Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

где: АОА – антиоксидантная активность, %; D_k^0 и $D_{\text{оп}}^0$ – оптическая плотность до инкубации; D_k и $D_{\text{оп}}$ – оптическая плотность после 15 мин инкубации.

Противовоспалительная активность

Для постановки эксперимента использовали водные суспензии спиртовых извлечений разных сортов космеи дваждыперистой. Для увеличения стабильности суспензии, высушенные извлечения предварительно растирали с каплей Твина-80 (рис. 4).

Исследование противовоспалительной активности проводилось на 30-ти крысах-самцах линии «Wistar». Известно, что механизм действия диклофенака связан со снижением скорости синтеза простагландинов, играющих одну из ведущих ролей в развитии воспалительных процессов [22].

Белых крыс вводили в хлоралгидратный наркоз в дозе 350 мг/кг, затем в области спины выстригали шерсть и брили предполагаемое место последующего разреза. На подготовленном месте с соблюдением правил асептики ножницами производили разрез кожи и подкожной клетчатки длиной около 1 сантиметра. Затем в подкожной клетчатке пинцетом через разрез формировали полость, в которую помещали ватный, предварительно простерилизованный шарик массой до 15 мг. После проведенных манипуляций на рану накладывали два-три шва. Животных пробуждали и оставляли в стандартных условиях на неделю. Через 7 суток у усыпленных хлоралгидратом крыс извлекали шарики вместе с наростом вокруг гранулярной тканью. Затем шарики взвешивали и высушивали до постоянной массы при 60°C. Разница массы шарика до и после высушивания говорила о величине экссудативной фазы воспаления, разница между массой высушенного шарика и его исходной массой (до 15 мг) говорила о величине пролиферативной фазы.

Экссудацию рассчитывали по формуле:

$$m_3 = m_1 - m_2, \quad (2)$$

где: m_3 – экссудация, г; m_1 – масса ватного шарика сразу после извлечения из животного, г; m_2 – масса ватного шарика после высушивания, г.

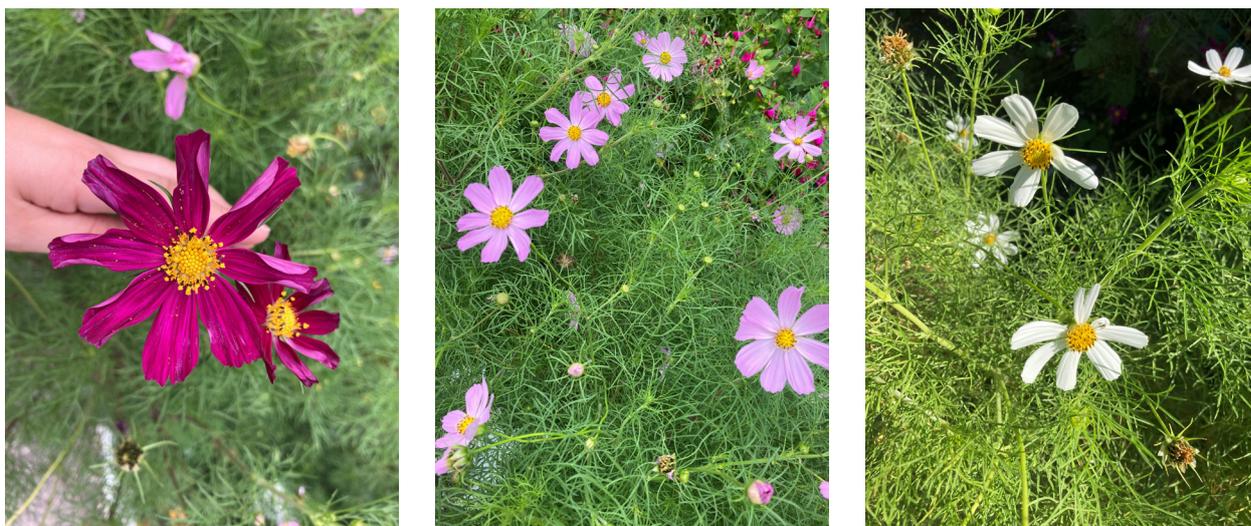
Пролиферацию рассчитывали по формуле:

$$m_4 = m_2 - 0,015, \quad (3)$$

где: m_4 – пролиферация, г; m_2 – масса ватного шарика после высушивания, г; 0,015 – исходная масса ватного шарика, г.

Суспензию исследуемых извлечений вводили в дозе 300 мг/кг. Испытуемые извлечения и препарат сравнения вводили в равных объемах при помощи зондов в желудок в течение 7-ми дней. Контрольной группе животных таким же образом вводили физиологический раствор⁵.

⁵ Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.



Сорт «Dazzler»

Сорт «Rosea»

Сорт «Purity»

Рисунок 1 – Внешний вид космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) разных сортов

Примечание: данные фотографии являются объектами авторского права.

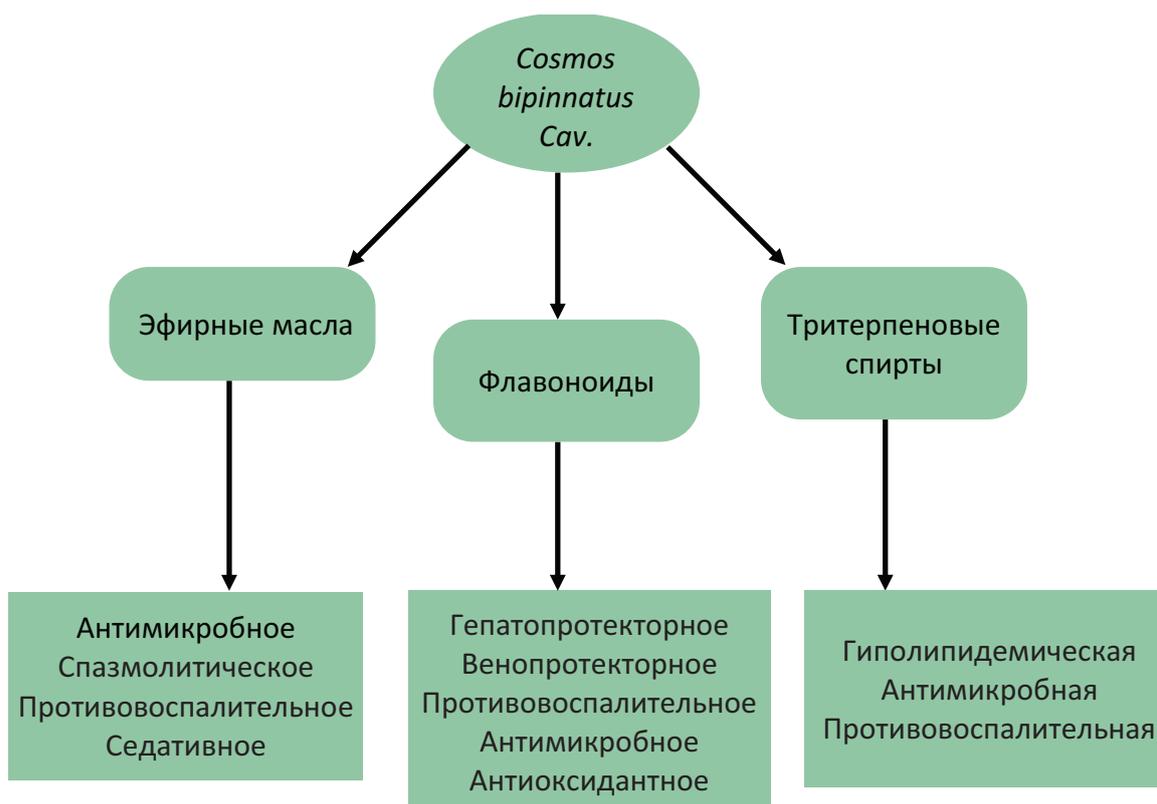
Рисунок 2 – Химический состав *Cosmos bipinnatus Cav.* и прогнозируемая фармакологическая активность основных классов химических веществ

Таблица 1 – Влияние суммы биологически активных веществ спиртовых извлечений из космеи дваждыперистой разных сортов на антиоксидантную активность

Конечная концентрация исследуемых экстрактов, мкг/мл	% снижения ПОЛ, n=3			Кверцетин, n=3 (концентрация 10 мкг/мл)
	Сорт «Purity», n=3	Сорт «Rosea», n=3	Сорт «Dazzler», n=3	
200	-24,3±1,29	-52,4±2,36	-54,3±3,23	-71±4,24

Примечание: n – количество проб для каждой концентрации

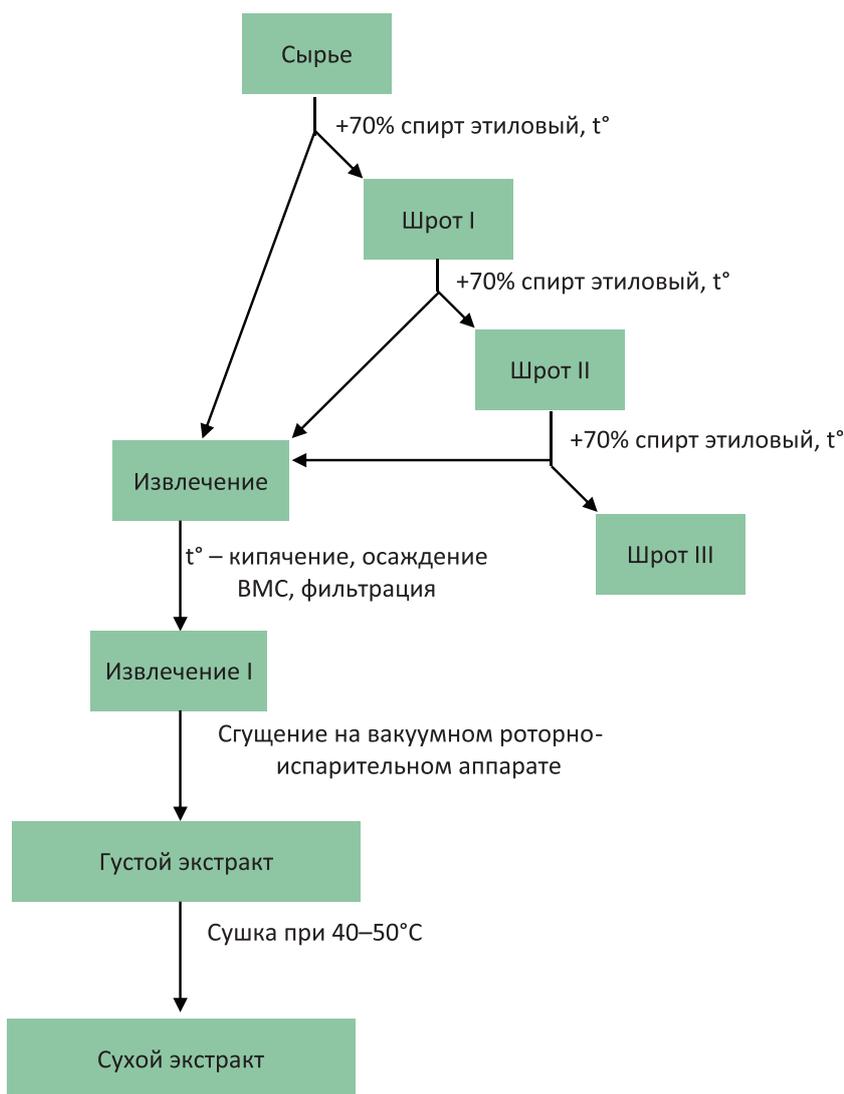


Рисунок 3 – Схема получения активных субстанций из сырья космеи дваждыперистой



Рисунок 4 – Дизайн эксперимента

Таблица 2 – Результаты определения противовоспалительной активности исследуемых извлечений космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) в сравнении с диклофенаком

Объект	Экссудация, мг	Пролиферация, мг
Контроль	210,0 ± 7,1	33,0 ± 2,9
Диклофенак, 13 мг/кг	117,7 ± 8,9* P _к < 0,005 – 44%	30,0 ± 1,7* P _к > 0,1 P _д > 0,1
70%-ное спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Purity», доза 300 мг/кг	105,3 ± 26,1* P _к < 0,001 – 50% P _д > 0,1	65,0 ± 9,0*^ P _к < 0,001 + 97% P _д < 0,001 + 117%
70%-ное спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Rosea», доза 300 мг/кг	101,8 ± 28,3* P _к < 0,001 – 52% P _д > 0,1	59,0 ± 4,1 *^ P _к < 0,001 + 79% P _д < 0,001 + 97%
70%-ное спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Dazzler», доза 300 мг/кг	125,7 ± 4,7* P _к < 0,001 – 40% P _д > 0,1	69,0 ± 4,1 *^ P _к < 0,001 + 109% P _д < 0,001 + 130%

Примечание: P_к – уровень достоверной разницы по отношению к контрольным значениям; P_д – уровень достоверной разницы по отношению к значениям диклофенака; * – достоверно по отношению к контролю; ^ – достоверно по отношению к диклофенаку.

Таблица 3 – Влияние спиртовых извлечений из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) разных сортов на показатели липидного обмена в крови на фоне твиновой гиперлипидемии

Группы животных и количество	Показатели	
	Холестерин сыворотки крови, ммоль/л	Триглицериды сыворотки крови, ммоль/л
n=6		
Интактная группа животных	1,8 ± 0,35	1,4 ± 0,28
Контрольная группа животных	3,2 ± 0,28 P _и < 0,001; +78%	2,3 ± 0,06 P _и < 0,001; +64%
Опытная группа, получавшая 70%-ное спиртовое извлечение космеи дваждыперистой (<i>Cosmos bipinnatus Cav.</i>) сорта «Purity»	1,8 ± 0,25 P _к < 0,001; –44% P _и > 0,01	1,1 ± 0,34 P _к < 0,001; –52% P _и > 0,01
Опытная группа, получавшая 70%-ное спиртовое извлечение космеи дваждыперистой (<i>Cosmos bipinnatus Cav.</i>) сорта «Rosea»	1,7 ± 0,19 P _к < 0,001; –47% P _и > 0,01	1,1 ± 0,30 P _к < 0,001; –52% P _и > 0,01
Опытная группа, получавшая 70%-ное спиртовое извлечение космеи дваждыперистой (<i>Cosmos bipinnatus Cav.</i>) сорта «Dazzler»	1,6 ± 0,35 P _к < 0,001; –50% P _и > 0,01	1,0 ± 0,36 P _к < 0,001; –57% P _и > 0,01
Группа сравнения, получавшая симвастатин	2,0 ± 0,50 P _к < 0,001; –38% P _и > 0,01	1,2 ± 0,22 P _к < 0,001; –48% P _и > 0,01

Примечание: P_и – уровень достоверной разницы по отношению к интактным значениям; P_к – уровень достоверной разницы по отношению к контрольным значениям; n – количество животных в группе.

Гиполипидемическая активность

Гиполипидемическую активность исследуемых экстрактов исследовали на 36-ти белых крысах-самцах линии «Wistar». Животных брали массой 250–180 граммов. Экспериментальные животные находились в таких же условиях, что и в предыдущем эксперименте. Разделение животных проводили на 6 групп: 1 – интактные; 2 – контрольные; 3, 4, 5 – опытные, 6 – группа сравнения. Интактные животные содержались в одинаковых условиях с остальными

группами. Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в объеме, эквивалентном исследуемому суспензиям. Животным из опытных групп вводили извлечения, полученные из разных сортов космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*): 3-я группа получала извлечение из соцветий космеи дваждыперистой сорта «Purity», 4-я группа получала извлечение из соцветий космеи дваждыперистой сорта «Rosea», 5-я группа получала извлечение из соцветий космеи дваждыперистой сорта

«Dazzler». Шестая группа животных получала препарат сравнения (рис. 4).

Для изучения гиполлипидемической активности исследуемых извлечений применяли твиновую модель для создания гиперлипидемического состояния у крыс: однократное внутрибрюшинное введение Твина-80 в количестве 250 мг на 100 г массы тела животного [8]. Извлечения вводили в дозе 300 мг/кг перорально, ежедневно (в течение недели) при помощи зондов в желудок животным. Цель введения суспензии в течение недели – насыщение биологически активными соединениями органов и тканей животных, которые связаны с обменом липидов. На 7-й день после начала запаивания, животным внутрибрюшинно вводили Твин-80, а через 12 часов после введения осуществляли забой путем декапитации животных. За 12 часов перед эвтаназией животных лишали пищи.

Показатели холестерина и триацилглицеридов определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BS-380 (Mindray, Китай).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Антиоксидантная активность

Исследование растительных экстрактов на антиоксидантную активность в моделях на целостных многоклеточных микроорганизмах позволяет оценить только интенсивность влияния веществ на свободно-радикальные процессы и активность звеньев антиоксидантной системы организма, но при этом не всегда удается выяснить механизм их антиоксидантного действия. Опыты *in vitro* зачастую дают четкое понимание антиоксидантного действия исследуемых веществ или их совокупности [10, 26].

Метод железо-индуцированного перекисного окисления основывается на способности окислителей, которые содержатся в исследуемых извлечениях, тормозить образование продуктов ПОЛ. Их содержание определяется по способности образовывать с тиобарбитуровой кислотой окрашенные комплексные соединения.

В данном опыте за величину антиоксидантной активности принимали степень ингибирования перекисного окисления липидов лецитиновых липосом вводимыми в реакцию извлечениями. Полученные результаты сравнивали с результатами контрольных проб. В опытные пробирки вносили исследуемые экстракты: 70%-ные извлечения, полученные из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) трех сортов («Purity», «Rosea», «Dazzler») в концентрации 200 мкг/мл. В контрольные пробы добавляли только растворитель ДМСО. Исходя из полученных результатов, рассчитывали процент снижения перекисного окисления липидов по отношению к контрольной пробе.

В таблице 1 представлены данные о влиянии биологически активных соединений исследуемых

извлечений на накопление комплексов продуктов перекисного окисления липидов с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных продуктов) в конечной концентрации 200 мкг/мл. Данная концентрация была выбрана как наиболее эффективная.

Из таблицы 1 следует, что спиртовые извлечения, полученные из космеи дваждыперистой сортов «Dazzler» и «Rosea», способствуют лучшему снижению накопления перекисных соединений по сравнению с таковыми, полученными из космеи дваждыперистой сорта «Purity». Так, в концентрации 200 мкг/мл спиртовые извлечения, полученные из космеи дваждыперистой сортов «Dazzler» и «Rosea», снижали содержание малонового диальдегида на 54% и 52% соответственно, а спиртовое извлечение, полученное из космеи дваждыперистой сорта «Purity» – всего на 24%. При наращивании дозы исследуемых объектов до 500 мкг/мл значительного снижения перекисного окисления липидов не наступало. Кверцетин в концентрации 10 мкг/мл способствовал подавлению ПОЛ на 71% по сравнению с контролем – ДМСО.

Итак, проведенные модельные эксперименты показали, что исследуемые извлечения обладают антиоксидантным действием. Механизм действия антиоксидантов напрямую зависит от среды, в которой находится субстрат окисления и сам антиоксидант. Механизм действия антиоксидантов в данном опыте, возможно, реализуется путем связывания образующихся свободных липидных радикалов антиоксидантами или образования ими хелатных комплексов с ионами двухвалентного железа [10, 26].

Результаты по изучению антиоксидантной активности показывают, что извлечения, полученные из космеи дваждыперистой трех сортов, проявляют явный антиоксидантный эффект. Активность по отношению к свободным радикалам и способность образовывать с железом хелатные комплексы лежит в основе блокировки индуцирующей способности железа по отношению к свободным радикалам. Наибольшей антирадикальной и антиоксидантной активностью обладают спиртовые извлечения из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) сортов «Rosea» и «Dazzler». Вероятно, такая особенность обусловлена более богатым полифенольным составом извлечений. Венчики растений этих сортов окрашены в яркие цвета (розовый и фиолетовый), что говорит о возможном высоком содержании антоцианов, известных своей высокой антиоксидантной активностью.

Противовоспалительная активность

Из экспериментальных данных, полученных при исследовании противовоспалительной активности, следует что спиртовые извлечения из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) сортов «Purity», «Rosea», «Dazzler» снижали стадию экссудации на

50%, 52% и 40% соответственно, достоверно по отношению к контрольной группе животных. Эти показатели сравнивали у опытных групп и контрольной, получавшей диклофенак; в результате достоверных отличий между ними не выявлено. По ограничению экссудации спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Purity» достоверно не отличается по действию спиртового извлечения из космеи дваждыперистой сорта «Rosea». Извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Dazzler» незначительно уступает в снижении данного показателя. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.

В процессе обсуждения полученных результатов установлено, что все исследуемые вещества достоверно повышали пролиферативную фазу воспаления в сравнении с контрольной группой животных. Лидером по данному показателю стало спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Dazzler».

Установлено, что на фоне хронического пролиферативного воспаления (модель «ватной гранулемы») исследуемые вещества, в терапевтической и эффективной дозах 300 мг/кг, обладают достоверной пролиферативной и противовоссудативной активностью, которую можно сопоставить с препаратом сравнения.

В эксперименте по исследованию противовоспалительной активности исследуемых извлечений установлено, что спиртовые извлечения в дозе 200 мкг/мл проявляют отчетливую противовоспалительную активность, вызывают уменьшение экссудации в воспалительном очаге, который вызван флогогенными агентами. Лидером по противовоспалительной активности является спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Dazzler». Возможно, противовоспалительный эффект исследуемых извлечений обусловлен их способностью снижать степень высвобождения естественных медиаторов воспаления организма из тучных клеток и базофилов.

Гиполипидемическая активность

По данным ВОЗ⁶ в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания стоят в первой тройке причин смертности населения земного шара. Одной из причин возникновения и осложнения течения сердечно-сосудистых заболеваний является нарушение обмена липидов, сопровождающееся атеросклерозом. Во всем мире наблюдается тенденция омоложения сердечно-сосудистых заболеваний.

Современные протоколы лечения нарушений обмена липидов обычно основаны на медикаментозном лечении и предотвращении развития атеросклероза. Обычно препараты для коррекции обмена липидов являются синтетическими соединениями. В

настоящее время применяется три основные группы гиполипидемических средств: статины, фибраты, секвестранты жирных кислот. Применение этих групп препаратов обычно приводит к проявлению ряда побочных эффектов: миопатии, астения, анорексия и др. [26].

В работах последних лет часто освещается гиполипидемическое действие растений и разнообразных растительных суммарных препаратов. Доказывается достаточно высокая эффективность таких препаратов сопряженная с низкой токсичностью [24].

Для характеристики степени влияния соединений на липидный профиль крови животных принято определять концентрацию общего холестерина, триацилглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности. В описанном исследовании в сыворотке крови определяли содержание общего холестерина и триглицеридов (ТГГ).

Введение Твина-80 однократно внутривентрикулярно опытному животному сопровождается выраженной гиперлипидемией. Установлено увеличение общего холестерина сыворотки крови на 78%, а триглицеридов на 64%. Концентрация общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови интактных животных соответствовала норме (табл. 3).

Введение суспензии животным производили в дозе 300 мг/кг. Введение суспензии в такой дозе привело к снижению холестерина в сыворотке крови на 44%, 47%, 50%, при приеме животными извлечений, полученных из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) сортов «Purity», «Rosea», «Dazzler» соответственно. Также из исследования можно сделать вывод о полной нормализации концентрации холестерина в крови по сравнению со значениями у здоровых (интактных) животных. Уровень триглицеридов крови также снижался на 52%, 52% и 57% в случае применения соответствующих извлечений, полученных из космеи дваждыперистой сортов «Purity», «Rosea», «Dazzler» соответственно и достигло уровня нормы. Значения данных показателей были сопоставимы со значениями препарата сравнения.

При проведении эксперимента по изучению гиполипидемической активности исследуемых извлечений установлено, что введение экстрактов в течение недели перорально животным приводило к достоверному снижению концентрации свободного холестерина в крови и уровня триглицеридов. Степень снижения концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у всех извлечений находится примерно на одном уровне и превышает гиполипидемический эффект препарата сравнения. Наиболее интенсивно концентрацию общего холестерина сыворотки крови снижало 70%-ное спиртовое извлечение космеи дваждыперистой сорта «Dazzler», а триглицеридов – 70%-ные спиртовые извлечения космеи дваждыперистой сорта «Purity» и «Rosea».

⁶ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). 10 ведущих причин смерти в мире. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

Известно, что некоторые тритерпеновые спирты (например, гелианол), содержащиеся в растениях рода *Cosmos*, обладают противовоспалительной активностью. [15].

Бутеин – халкон, входящий в состав растений рода *Cosmos*, является мощным антиоксидантом в отношении липидов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также обладает противовоспалительной активностью, способен ингибировать ароматазу и циклооксигеназу [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно проведенным исследованиям можно сделать вывод, что спиртовые извлечения, полученные из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus* Cav.), обладают выраженными антиоксидантным, противовоспалительным и гиполлипидемическим действиями.

Проявление описанных выше видов биологической активности можно связать с химическим составом космеи дваждыперистой. В литературных источниках и наших собственных исследованиях, проведенных ранее, показано, что химический состав космеи дваждыперистой включает полифенолы (катехины, антоцианы, флавоноиды), органические кислоты, аминокислоты и полисахариды. Проявление антиоксидантных, противовоспалительных и гиполлипидемических свойств 70%-ных спиртовых извлечений из космеи дваждыперистой можно связать с наличием в них описанных классов биологически активных соединений.

Проведенное исследование и данные, полученные в ходе него, позволяют рекомендовать космею дваждыперистую трех сортов («Purity», «Rosea», «Dazzler») как перспективный источник биологически активных соединений с широким спектром активности.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все иллюстрации, рисунки и фотографии выполнены авторским коллективом и несут оригинальный характер, а также не нарушают ничьих авторских прав.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.О. Куличенко – сбор растительного материала для эксперимента, проведение эксперимента и сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка полученных результатов, анализ литературы, написание рукописи; О.А. Андреева – сбор растительного материала для эксперимента; Е.О. Сергеева – участие в проведении эксперимента и сбор данных, участие в написании рукописи; С.С. Сигарева – участие в проведении эксперимента; А.Ю. Терехов – участие в планировании исследования и разработке концепции и дизайна исследования; Э.Т. Оганесян – планирование исследования, участие в разработке концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; С.Ю. Сидорская – статистическая обработка полученных результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Falzon C.C. Balabanova A. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine // Prim Care. – 2017. – Vol. 44, No.2. – P. 217–227. DOI: 10.1016/j.pop.2017.02.001.
- Hemler E.C., Hu F.B. Plant-Based Diets for Personal, Population, and Planetary Health // Adv. Nutr. – 2019. – Vol. 10. – P. 275–283. DOI: 10.1093/advances/nmy117.
- Fresan U., Sabate J. Vegetarian Diets: Planetary Health and Its Alignment with Human Health // Adv. Nutr. – 2019. – Vol. 10. – P. 380–388. DOI: 10.1093/advances/nmz019.
- Farzaei M.H., Bayrami Z., Farzaei F., Aneva I., Das S.K., Patra J.K., Das G., Abdollahi M. Poisoning by Medical Plants // Arch. Iran. Med. – 2020. – Vol. 23, No.2. – P. 117–127.
- Nunn A.V.W., Guy G.W., Botchway S.W., Bell J.D. From sunscreens to medicines: Can a dissipation hypothesis explain the beneficial aspects of many plant compounds // Phytother. Res. – 2020. – Vol. 34, No.8. – P. 1868–1888. DOI: 10.1002/ptr.6654.
- Cosmos bipinnatus* Cav. in GBIF Secretariat (2017). GBIF Backbone Taxonomy. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gbif.org/ru/dataset/d7ddd4-2cf0-4f39-9b2a-bb099caae36c>. DOI: org/10.15468/39omei.
- Botsaris A. S. Plants used traditionally to treat malaria in Brazil: the archives of Flora Medicinal // J. Ethnobiol. Ethnomed. – 2007. – Vol. 3, No.1. – P. 18. DOI: 10.1186/1746-4269-3-18.
- Olajuyigbe O., Ashafa A. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oil of *Cosmos bipinnatus* Cav. Leaves from South Africa // Iran. J. Pharm. Res. – 2014. – Vol. 13, No.4. – P. 1417–1423.
- Cui H.X., Duan F.F., Jia S.S., Cheng F.R., Yuan K. Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activities of Seed Oils from *Torreyia grandis* Fort. ex Lindl // Biomed. Res. Int. – 2018. – Vol. 2018. – Art. No.5314320. DOI: 10.1155/2018/5314320.
- Diaz-Medina L.K., Colin-Navarro V., Arriaga-Jordan C.M. *In vitro* nutritional quality and antioxidant activity of three weed species as feed additives for sheep in the Central Highlands of Mexico // Trop. Anim. Health Prod. – 2021. – Vol. 53, No.3. – Art. No.394. DOI: 10.1007/s11250-021-02819-8.
- Buschhaus C., Hager D., Jetter R. Wax Layers on *Cosmos bipinnatus* Petals Contribute Unequally to Total Petal Water Resistance // Plant Physiol. – 2015. – Vol. 167. – P. 80–88. DOI: 10.1104/pp.114.249235.

12. Saito K. Quantitative variation of flavonoids and related compounds in *Cosmos bipinnatus* // Acta Societatis Botanicorum Poloniae. – 1979. – Vol. 48, No.2. – P. 317–325. DOI: 10.5586/asbp.1979.026.
13. Bate-Smith E.C. Astringent tannins of *Cosmos bipinnatus* // Phytochemistry. – 1980. – Vol. 9. – P. 982.
14. Konarev A.V., Anisimova I.N., Gavrilova V.A., Vachrusheva T.E., Konechnaya G.Y., Lewis M., Shewry P.R. Serine proteinase inhibitors in the *Compositae*: distribution, polymorphism and properties // Phytochemistry. – 2002. – Vol. 59. – P. 279–291. DOI: 10.1016/S0031-9422(01)00463-0.
15. Akihisa T., Yasukawa K., Oinuma H., Kasahara Y., Yamanouchi S., Takido M., Kumaki K., Tamura T. Triterpene alcohols from the flowers of *Compositae* and their anti-inflammatory effects // Phytochemistry. – 1996. – Vol. 43, No.6. – P. 1255–1260. DOI: 10.1016/S0031-9422(96)00343-3.
16. Тихомирова Т.И., Андреева О.А., Червонная Н.М., Аджиахметова С.Л., Лигаи Л.В. Антиоксиданты листьев ирги круглолистной // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 12–1(114). – С. 193–199. DOI: 10.23670/IRJ.2021.114.12.033.
17. Аджиахметова С.Л., Червонная Н.М., Поздняков Д.И., Оганесян Э.Т. Изучение суммарного содержания антиоксидантов, полисахаридов, элементного состава и аминокислот растительного сырья смородины черной // Химия растительного сырья. – 2021. – № 3. – С. 265–274. DOI: 10.14258/jcprm.2021037774.
18. Kamlesh A.R., Sampada J.S., Rishikes A.V. Synthesis and Biological Evaluation of Amino acid Derivatives of Salicylic Acid As Analgesic and Anti-inflammatory Agents // Am. J. Pharm. Technol. Res. – 2013. – Vol. 3. – P. 613–620.
19. Kumar K.M., Mandal B.K., Sinha M., Krishnakumar V. Terminalia chebula mediated green and rapid synthesis of gold nanoparticles, Spectrochimica Acta Part A // Mol. Biomol. Spectro. – 2012. – Vol. 86. – P. 490–494. DOI: 10.1016/j.saa.2011.11.001.
20. Кодонида И.П., Сочнев В.С., Терехов А.Ю., Сергеева Е.О., Рябухин И.Ю. Синтез и изучение противовоспалительной активности 2-виниленипроизводных 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 91. DOI: 10.17513/spno.31053.
21. Atas M., Eruyur N., Ucar E. The Effects of different nitrogen doses on antioxidant and antimicrobial activity of Stevia (*Stevia rebaudiana* Bert.) // Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2018. – Vol. 64, No.2. – P. 39–45. DOI: 10.14715/cmb/2018.64.2.8.
22. Thomas G.J., Herranz P., Cruz S.B., Parodi A. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: Potential mechanism of action of diclofenac sodium 3% in hyaluronic acid 2.5. // Dermatol. Ther. – 2019. – Vol. 32, No.3. – e12800. DOI: 10.1111/dth.12800.
23. Nyayiru Kannaian U.P., Edwin J.B., Rajagopal V., Nannu Shankar S., Srinivasan B. Phytochemical composition and antioxidant activity of coconut cotyledon // Heliyon. – 2020. – Vol. 6, No.2. – e03411. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03411.
24. Vallier M.J., Bourvellec C.L., Dangles O. Iron-induced peroxidation of trilinolein nano-emulsions under model gastric conditions and its inhibition by dietary phenolic antioxidants // Food Funct. – 2020. – Vol. 11, No.10. – P. 9144–9156. DOI: 10.1039/d0fo01767a.
25. Ruiz Á.J., Vargas-Uricoechea H., Urina-Triana M., Román-González A., Isaza D., Etayo E., Quintero A., Molina D.I., Toro J.M., Parra G., Merchán A., Cadena A., Yupanqui Lozano H., Cárdenas J.M., Quintero Á.M., Botero R., Jaramillo M., Arteaga J.M., Vesga-Angarita B., Valenzuela-Plata E., Betancur-Valencia M. Dyslipidaemias and their treatment in high complexity centres in Colombia // Clin. Investig. Arterioscler. – 2020. – Vol. 32, No.3. – P. 101–110. DOI: 10.1016/j.arteri.2019.11.005.
26. Sharif H., Akash M.S.H., Irshad K. Pathophysiology of atherosclerosis: Association of risk factors and treatment strategies using plant-based bioactive compounds // J. Food Biochem. – 2020. – Vol. 44, No.11. – Art. No.e13449. DOI: 10.1111/jfbc.13449.

АВТОРЫ

Куличенко Евгения Олеговна – старший преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии, аспирант кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0727-6689. E-mail: evgenia.kuli4encko@yandex.ru

Андреева Ольга Андреевна – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7865-0762. E-mail: oa-51934@yandex.ru

Сергеева Елена Олеговна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7496-3967. E-mail: maklea@yandex.ru

Сигарева Светлана Сергеевна – старший преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6510-6602. E-mail: svgritchina@yandex.ru

Терехов Александр Юрьевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7781-362X. E-mail: tau200@yandex.ru

Оганесян Эдуард Тонинович – профессор, доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382. E-mail: edwardov@mail.ru

Сидорская Светлана Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8218-412X. E-mail: sidorskayasvet@yandex.ru