

УДК 615.322451.1.015.4:66-913.1]:582.998.1

Єренко О.К., Мазулін О.В., Бєленічев І.Ф.

**ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІОФІЛЬНИХ
ЕКСТРАКТІВ З ТРАВИ INULA BRITANNICA L.**

Запорізький державний медичний університет,

Запоріжжя, Маяковського 26, 69035

UDC 615.322451.1.015.4:66-913.1]:582.998.1

Yerenko O.K., Mazylin O.V., Belenichev I.F.

**STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF LYOPHILIC EXTRACTS
FROM THE INULA BRITANNICA L. HERB**

Zaporozhye State Medical University,

Zaporozhy, Mayakovsky Avenue, 26, 69035

*Ліофільні екстракти трави *Inula britannica L.* в експериментах на тваринах відносяться до класу практично нетоксичних сполук (LD_{50} складає понад 20000 мг/кг); виявляють протизапальну, антипроліферативну, антиексудативну та гастропротекторну дію.*

Ключові слова: *оман британський, біологічна активність, ліофільний екстракт.*

*Lipophilic extracts of herb *Inula britannica L.* in animal experiments are practically non-toxic to the class of compounds (LD_{50} is more than 20000 mg/kg). Was defined the effective anti-inflammatory, antiproliferative, antiexudative and gastroprotective actions of lyophilic extracts from the *Inula britannica L.* herb.*

Key words: *Inula britannica L., biological activity, lyophilic extracts.*

Лікування захворювань шлунково-кишкового тракту є актуальною проблемою у зв'язку з поширенням виразкової хвороби, а також негативним впливом токсичних хімічних речовин та продуктів їх метаболізму, які постійно надходять до організму. Одним з поширених методів лікування зазначених

патологій є використання лікарських рослин та біологічно активних субстанцій на їх основі.

Актуальним завданням сучасної фармації є пошук нових засобів рослинного походження із забезпеченою сировинною базою для лікування зазначених патологій.

Перспективними об'єктами для фітотерапії є представники роду *Inula L.*, які традиційно використовують у науковій та народній медицині багатьох країн як відхаркувальний засіб при хворобах дихальних шляхів, як сечо-, жовчо-, глистогінний і жовчотворний засоби. У зв'язку з цим, особливий інтерес представляє вид, склад якого відрізняється високим вмістом біологічно активних сполук, що обумовлюють протизапальну, гастропротекторну, антиоксидантну дії: оман (о.) британський (*Inula britannica L.*).

Рівень вивчення видів роду *Inula L.*, що ростуть на території України, недостатній. Актуальним є вивчення фармакологічної дії екстрактів з трави досліджуваного виду роду *Inula L.* флори України.

Метою даної роботи є вивчення біологічної дії ліофільних екстрактів з трави омани британського.

Біологічну дію на тварин ліофільних екстрактів (ЛЕ) з трави *Inula britannica L.* було досліджено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ЗДМУ (відділ експериментальної фармакології і функціональної біохімії).

Дослідження гострої токсичності ліофільних екстрактів (ЛЕ) з трави *Inula britannica L.* проведене на нелінійних білих щурах обох статей, отриманих з розплідника Інституту Фармакології і токсикології АМН України (м. Київ), віком 3,5 міс., масою 160 – 180 г. Для визначення показників гострої токсичності екстрактів *Inula britannica* у щурів використовувалися групи по 6 тварин однієї статі (самці). У якості критерію прийнятності рандомізації вважали відсутність зовнішніх ознак захворювань і гомогенність груп за масою тіла ($\pm 20\%$). Для визначення показників гострої токсичності рослинні екстракти вводили білим щурам обох статей внутрішньошлунково за

допомогою металевго зонду в зростаючих дозах за Літчфілдом - Уїлкоксоном. [6, 7].

Дослідження й аналіз отриманих експериментальних даних проводили у порівнянні з препаратом групи нестероїдних протизапальних засобів: диклофенаком.

Дослідження антиоксидантної та протизапальної дії ліофільного екстракту з трави *I. britannica* L. проводили також на нелінійних білих щурах обох статей, віком 3,5 міс., масою тіла – 160 – 180 г. Дослідження проводились на моделі каррагенінового запалення. У кожній серії дослідів, тварини були розбиті на чотири групи по п'ять тварин: 1) контрольна, яким вводиться флогоген (формалін або каррагенін); 2) і 3) дослідні, яким на фоні введення флогогена призначалися екстракти; 4) дослідна, якій на фоні введення флогогена призначали диклофенак. Флогоген вводили одноразово, субплантарно з розрахунку 0,1 мл на тварину 1% розчин каррагеніну. Рослинний екстракт вводили внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда в дозі 100 мг/кг сухої речовини за три доби до введення флогогена і відразу після введення флогогена. Диклофенак вводили внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда в дозі 5 мг/кг так же як і досліджувані рослинні екстракти. Об'єм лапки вимірювали через кратні проміжки часу. Впродовж 20 діб щодня експериментальні тварини зважували та оглядали. Проводили оцінку поведінки і загального стану.

Антипроліферативні властивості досліджуваних рослинних екстрактивних комплексів вивчали за методикою «кишенькової гранульоми» - щуру підшкірно в міжлопаткову ділянку вводять шприцом 20 см³ повітря. В утворену повітряну кишеню вводять 0,5 мл 50 % масляного розчину скипидару. На 8 добу тварин умертвляли під тіопентал - натрієвим наркозом (40 мг/кг) гранулемний мішок отсепаровували і зважували, висушували в термостаті до незмінної маси [1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10].

Гастропротекторну активність досліджуваних рослинних екстрактивних комплексів вивчали на моделі виразки шлунка. Експериментальну виразку

модельовали 10 добовим введенням індометацину у дозі 15 мг/кг внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда у вигляді водної суспензії з твін-80. Індометацин вводили тваринам натщесерце рано вранці. Досліджувані рослинні комплекси з трави *Inula britannica* вводили внутрішньошлунково у вигляді водного розчину (1:1) у дозі 100 мг/кг за 60 хв. до введення індометацину протягом 10 діб. Через 3 години після останнього введення препаратів тварин забивали під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) і витягували шлунки. Шлунки промивали фізіологічним розчином для видалення вмісту. Оцінку гастропротекторної дії проводили по зниженню балів шкали пошкодження слизової шлунка.

У жодному з випадків летальних ефектів досягти не вдалося навіть при введенні максимальних доз - 40 мг/кг (понад 20000 мг/кг сухої речовини) при внутрішньошлунковому введенні. Також не відзначалося значимих порушень загального стану і поведінки тварин. Яка відзначалася з 1–4 добу загальмованістю і зниженням споживання корму, що мало місце і в контрольній групі тварин, і пов'язані, очевидно, не з токсичною дією препарату, а з стресуючим ефектом процедури багаторазового перорального введення великих об'ємів. Протягом всього періоду спостереження за загальним станом і поведінкою дослідні тварини не відрізнялися від тварин контрольної групи. Динаміка маси тіла в усіх групах залишалася нормальною. У табл. 1 наведені дані по виміру маси тіла тварин після введення ЛЕ в усіх експериментальних групах.

Таблиця 1

Динаміка ваги тіла щурів, які пережили інтоксикацію після гострого введення ЛЕ трави *Inula britannica* L.

| Доба дослідження | Контроль ($M \pm m$, г), n = 6 | ЛЕ трави <i>Inula britannica</i> L. ($M \pm m$, г), n = 6 |
|------------------|-------------------------------------|--|
| Фон | 175 ± 5 | 172 ± 6 |
| 2 | 174 ± 7 | 170 ± 5 |
| 7 | 180 ± 4 | 176 ± 5 |

| | | |
|----|---------|---------|
| 14 | 185 ± 6 | 184 ± 5 |
|----|---------|---------|

Дані, наведені в табл.1, показують, що на 2 добу дослідження спостерігалася незначна втрата ваги тіла у тварин всіх груп, в тому числі і в контрольній. Щоб виключити цей ефект (викликаний стресом, який пов'язаний з включенням тварин у дослідження) порівнювалися зміни ваги по відношенню до фонових показників. Аналіз даних не виявив достовірних відмінностей в динаміці маси тіла між дослідними і контрольними тваринами. Дещо більший приріст ваги тіла у тварин дослідних груп, у порівнянні з контрольними, до кінця дослідження не носив статистично достовірного характеру і мав характер лише тенденції.

Тварини всіх експериментальних груп піддавалися ефтаназії передозуванням петролейним ефіром в кінці дослідження (через 14 діб). При макроскопічному дослідженні не було встановлено видових і статевих відмінностей, а також впливу внутрішньошлункового шляху введення на стан внутрішніх органів.

Масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин, які отримували ЛЕ з трави оману британського і контрольних, не мають статистичних відмінностей.

Таким чином, тварини, які отримували максимально допустимі об'єми екстрактів через 2 тижні після гострого введення не відрізнялися за цими показниками від тварин контрольних груп.

Дослідження гострої токсичності на безпородних білих щурах показало, що ЛЕ з трави оману британського відноситься до практично нетоксичних речовин. Значення ЛД₅₀ ЛЕ для непородистих білих щурів обох статей при внутрішньочеревному введенні вище за 20000 мг/кг. ЛЕ при їх гострому внутрішньошлунковому введенні в дозах вищих за 20000 мг/кг не призводили до загибелі тварин, не визивали макроскопічних змін головного мозку, внутрішніх органів, не визивали гіперволемічного набряку внутрішніх органів, що підтверджується величинами їх масових коефіцієнтів.

Досліджувані ЛЕ не виявляють місцево – подразнюючої дії на неушкоджену слизову оболонку ока щурів.

Результати дослідження протизапальної активності наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність екстрактів трави *Inula britannica* L. на моделі каррагеніного запалення

| Групи тварин | Набряк лапки (V мм), термін, час n=10 | | | | | |
|--|--|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0,5 | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 12 | 24 |
| Контроль | 0,32±0,03 | 0,51±0,04 | 0,56±0,03 | 0,89±0,04 | 0,91±0,04 | 0,75±0,03 |
| ЛЕ трави <i>I. britannica</i> L. | 0,32±0,03 | 0,50±0,04 | 0,56±0,03 | 0,87±0,05 | 0,81±0,03 | 0,57±0,04* |
| Диклофенак | 0,32±0,05 | 0,40±0,02 | 0,44±0,04* | 0,65±0,03* | 0,68±0,05* | 0,57±0,03* |

Примітка. * - достовірність відхилень по відношенню до інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

Як показали проведені дослідження, досліджувані ЛЕ виявляли протизапальну дію на моделі каррагеніного запалення, що свідчить про пригнічення циклооксигенази. Досліджувані зразки проявляють достовірну протизапальну дію на 24 год. каррагеніного запалення. Враховуючи роль активних форм кисню у функціонуванні циклооксигеназного шляху синтезу прозапальних простагландинів та ініціювання оксидативного стресу при запальних реакціях обґрунтованим є комплексне застосування антиоксидантів і протизапальних засобів з метою потенціювання протизапальної дії. Крім того простежується тенденція створення протизапальних засобів з вираженою антиоксидантною дією. У цьому зв'язку доцільним було вивчити антиоксидантні властивості ЛЕ з трави *Inula britannica* L. (табл. 3).

Таблиця 3

Антиоксидантна активність екстрактів трави *Inula britannica* L на моделі каррагеніного запалення

| Групи тварин | АФГ, у.о/г | КФГ, у.о/г білка, | МДА, мкмол/г |
|--------------|------------|-------------------|--------------|
|--------------|------------|-------------------|--------------|

| | білка, n=10 | n=10 | тканини, n=10 |
|-------------------------------------|-------------|------------|---------------|
| Інтактна | 5,12 ± 0,3 | 2,4 ± 0,1 | 0,57 ± 0,03 |
| Контроль (запалення) | 14,1 ± 0,8 | 6,7 ± 0,4 | 1,11 ± 0,10 |
| ЛЕ трави <i>Inula britannica</i> L. | 8,4 ± 0,3* | 4,6 ± 0,2* | 0,99 ± 0,10 |
| Диклофенак | 8,3 ± 0,3* | 5,0 ± 0,1* | 1,00 ± 0,07 |

Примітка. * - достовірність відхилень по відношенню до інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

Досліджувані ЛЕ виявляли антиоксидантну активність, пригноблювали запалення, як оксидативний стрес.

ЛЕ з трави *Inula britannica* проявляє антипроліферативну і антиексудативну дію на моделі кишенькової гранульоми, зменшуючи вагу гранульомного мішка до і після висушування (табл. 4).

Таблиця 4

Антиексудативна та антипроліферативна активність ЛЕ трави *Inula britannica* L. та *Inula helenium* L. на моделі кишенькової гранульоми

| Групи тварин | Вага гранульомного мішка до висушування, мг, n=10 | Вага гранульомного мішка після висушування, мг, n=10 | Зниження ваги гранульоми після висушування, мг, n=10 |
|-------------------------------------|---|--|--|
| Контрольна | 716,7 ± 27,5 | 693,6 ± 25,6 | 23,1 ± 1,0 |
| ЛЕ трави <i>Inula britannica</i> L. | 674,9 ± 22,0* | 629,7 ± 21,7* | 45,2 ± 2,2* |
| Диклофенак | 510,7 ± 11,4* | 455,0 ± 14,5* | 55,7 ± 2,0* |

Примітка. * - достовірність відхилень по відношенню до інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

ЛЕ з трави *Inula britannica* проявляє гастропротекторну активність на моделі виразки шлунку (табл. 5).

Гастропротекторна активність ЛЕ трави *Inula britannica* L.

| Групи | Середній бал за шкалою пошкодження слизової шлунку, на 10 добу, n = 10 |
|-------------------------------------|--|
| Інтактна | 0,0 ± 0,0 |
| Контрольна | 3,1 ± 0,5 |
| ЛЕ трави <i>Inula britannica</i> L. | 1,4 ± 0,3* |
| Диклофенак | 4,7 ± 0,4* |

Примітка. * - достовірність відхилень по відношенню до інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

Дані наведені в таблиці свідчать, що профілактичне введення ЛЕ з трави *Inula britannica* тваринам з експериментальною виразкою призводило до зменшення міри ушкодження слизової оболонки шлунку. Так, в групах тварин, що отримували впродовж 10 діб профілактично ЛЕ з трави о. британського, спостерігали зниження балів ульцерогенності у 2 рази. Таким чином виявляють виражені гастропротекторні властивості.

У порівнянні з референтним препаратом «Диклофенак» доречно констатувати перспективність використання ліофільних екстрактів з трави о. британського, як протизапальний, гастропротекторний, антиексудативний та антипроліферативний засоби.

Література:

1. Антипова Е. М. Новый вид рода *Inula* L. (Asteraceae) из Сибири / Е. М. Антипова // *Turzninowia*. – 2001. – Т.4, № 4. – С. 16 – 17.
2. Биологически активные вещества растительного происхождения / Б. Н. Головкин, Р. Н. Руденская, И. А. Трохимова, А. И. Шретер. – М.: Наука, 2001. – 764 с.

3. Грау Ю. Дикорастущие лекарственные растения / Ю. Грау, Р. Юнг, Б. Мюнкер; Пер. с нем. И. Муромец. – М.: ООО “Изд – во АСТ”, ООО “Изд – во Астрель”, 2002. – 288 с.

4. Дослідження ефірної олії трави оману британського у вегетаційний період / О. К. Єренко [та ін.] // – Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2012. – Вип. 8, №1. – С. 4 – 6.

5. Зборовский А. Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков, Ю. Б. Белоусов. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2008. – 656 с.

6. Зеленская И. Л. Противовоспалительные и регенеративные свойства извлечений из *Inula helenium* L. / И. Л. Зеленская, Т. Н. Поветьева, В. Г. Пашинский // Раст. ресурсы. – 1999. – Т. 35, вып. 3. – С. 93 – 96.

7. Сур С. В. Методы идентификации и количественного определения флавоноидов в растительных сборах / С. В. Сур, О. Г. Макаренко, Т. В. Герасимчук // Фармац. журн. – 2001. – № 4. – С. 85 – 87.

8. Филипцова Г. Г. Основы биохимии растений / Г. Г. Филипцова, И. И. Смолин. – Минск.: БГУ. – 2004. – 136 с.

9. Характеристика антирадикальной активности экстрактов из растительного сырья и содержание в них дубильных веществ и флавоноидов / М. Н. Макарова [и др.] // Раст. ресурсы. – 2005. – № 2. – С. 108 – 115.

10. Чекман І.С. Клініко – фармакологічні властивості дубильних речовин рослинного походження / І. С. Чекман // Фітотерапія в Україні. – 2001. – № 1. – С. 3 – 5.

11. Allelochemical, eudesmane – type sesquiterpenoids from *Inula falconeri* / [A. L. Khan, S. S. Sabri, E. M. Hamed etc.] // Natural Product Research. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 99 – 102.

Стаття відправлена: 07.11.2013 р.

© Єренко О.К., Мазулін О.В., Беленічев І.Ф.