

УДК 615.21

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.38.56.009>

## ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО

**Е.Н. Курманова**, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**Е.В. Ферубко**, доктор мед. наук, зав. отделом экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**Т.Д. Даргаева**, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела химии природных соединений, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**А.А. Маркарян**, доктор фарм. наук, профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

В ФГБНУ ВИЛАР разработан способ получения володушки золотистой травы экстракта сухого. Проведено изучение влияния этого экстракта на состояние слизистой оболочки желудка у крыс в условиях острых экспериментальных язв с использованием индометациновой модели, а также в условиях модели субхронической бутадионовой язвы желудка у крыс. Установлено гастропротективное действие экстракта володушки в условиях индометациновой и бутадионовой язвы. Володушки золотистой травы экстракт сухой является перспективным объектом для дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка, лекарственные препараты растительного происхождения, володушки золотистой травы экстракт сухой, острая экспериментальная язва желудка у крыс, субхроническая язва желудка у крыс

Язвенная болезнь по распространенности, тяжести течения, осложнениям и смертности

занимает одно из ведущих мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта [1–6]. Основной причиной данного заболевания сегодня признается нарушение баланса между факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и агрессивными факторами желудочного сока [3,8–10]. К защитным факторам оболочки желудка относят слизисто-бикарбонатный барьер, дуоденальный тормозной механизм, регионарный кровоток, восстановительную активность поверхностного эпителия [7–11].

Из факторов агрессии ведущее место отводится ацидопептическому фактору [5,8]. Важным фактором агрессии является активация процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул. Поэтому существует необходимость включения в комплексную терапию язвенной болезни антиоксидантов. Из этой группы наибольшее внимание привлекают препараты растительного происхождения, содержащие естественные антиоксиданты [12]. Лекарственные растительные средства имеют широкий спектр профилактического и лечеб-

ного действия, отличаются низкой токсичностью, физиологичностью действия, способностью быстро устранять симптомы обострения, предупреждать рецидивы и способствовать восстановлению функций желудочно-кишечного тракта. Несмотря на увеличивающийся сектор рынка растительных средств, номенклатура лекарственных препаратов растительного происхождения для лечения таких сложных патологий, как язвенная болезнь, ограничена [13].

Анализ литературных данных дает возможность рассматривать род *Vupleurum* как ценное сырье для разработки препаратов при заболеваниях органов пищеварения. Проведенный сравнительный анализ растений рода Володушка (*Vupleurum*), произрастающих на территории России, с целью поиска наиболее перспективного вида для разработки фитопрепарата при заболеваниях органов пищеварения показал, что целесообразно рассмотреть володушку золотистую (длиннолистную) – *Vupleurum aureum* (Fisch.) *seu longifolium* L.

Володушка золотистая (длиннолистная) – *Vupleurum aureum* (Fisch.) *seu longifolium* L., сем. *Ariaceae* – Сельдерейные – многолетнее травянистое растение [14]. На сегодняшний день имеются достаточные запасы сырья в дикой природе. Заготовка не является трудоемкой и дорогостоящей, т. к. растение произрастает преимущественно в равнинных регионах. Проводились работы по разработке методов культивирования володушки золотистой на территории Республики Башкортостан, которые показали, что володушка золотистая технологично вводится в культуру [15]. Также имеются работы по изучению химического состава и фармакологической активности этого растения [16].

В ФГБНУ ВИЛАР разработан способ получения володушки золотистой травы экстракта сухого. В составе экстракта содержатся флавоноиды, сапонины, полисахариды, дубильные

вещества катехиновой природы. Содержание фенольных соединений в пересчете на рутин не менее 7%. Наличие указанного спектра биологически активных веществ предполагает потенциальную противоязвенную активность полученного экстракта.

**Цель** исследования – изучение влияния володушки золотистой травы экстракта сухого на состояние слизистой оболочки желудка у крыс в условиях экспериментальных язв для разработки на его основе лекарственного препарата растительного происхождения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фармакологические исследования выполняли согласно Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС», Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 г.) и в соответствии с федеральными законами от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

Данное исследование проведено согласно плану научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР по теме: «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (FGUU-2022-0010).

Производитель животных – Филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Мышей и крыс содержали в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе, животные перед экспериментальными исследованиями находились на карантине 14 дней. Конкретные процедуры с использованием

животных были утверждены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Проведено изучение влияния володушки золотистой травы экстракта сухого на состояние слизистой оболочки желудка у крыс в условиях острых экспериментальных язв с использованием индометациновой модели [17]. Исследование было выполнено на 40 нелинейных белых крысах-самцах массой тела 180–200 г, которые были разделены на четыре группы по 10 особей. Фармакологические свойства экстракта изучали при его внутрижелудочном введении крысам. Экстракт растворяли в воде очищенной и вводили его в течение трех дней в дозах 10 мг/кг (1-я опытная группа) и 100 мг/кг (2-я опытная группа). В качестве препарата сравнения крысам вводили плантаглюцид в дозе 250 мг/кг (3-я опытная группа). Плантаглюцид растворяли в воде очищенной и вводили также в течение трех дней. Контрольные животные получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Объекты исследования вводили крысам при помощи зонда в утренние часы, за 1 час до кормления.

Для воспроизведения патологического состояния слизистой оболочки желудка использовали однократное введение крысам индометацина в дозе 30 мг/кг, суспендированного в 1% крахмальном геле, с последующим выводом крыс из эксперимента с помощью эвтаназии в CO<sub>2</sub>-камере через 24 часа после введения данного ульцерогена. После эвтаназии крыс в CO<sub>2</sub>-камере желудок и двенадцатиперстную кишку извлекали, разрезали и промывали в физиологическом растворе. Затем при помощи микроскопа бинокулярного стереоскопического МБС-10 (увеличение ×8, с миллиметровой шкалой) производили подсчет количества и площади язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вычисляли индекс Паулса (ИП):

$$\text{ИП} = A \times B / 100,$$

где А – среднее количество язв на одно животное; В – количество животных с язвами в группе.

Затем вычисляли терапевтический эффект (ТЭ) по формуле:

$$\text{ТЭ} = \text{ИП контроль} / \text{ИП опыт},$$

где ИП контроль – индекс Паулса в контрольной группе животных, а ИП опыт – индекс Паулса в опытной группе животных.

При ТЭ = 2 и более считается, что исследуемые вещества оказывают гастропротективное действие [17].

Противоязвенную активность володушки золотистой травы экстракта сухого изучали также в условиях модели субхронической бутадионовой язвы желудка у крыс [1,17]. Исследование было выполнено на 96 нелинейных белых крысах-самцах массой 180–200 г, которые были разделены на четыре группы по 24 особи. Фармакологические свойства экстракта изучали при его внутрижелудочном введении крысам. Исследуемый экстракт растворяли в воде очищенной и вводили его в течение трех дней в дозах 10 мг/кг (1-я группа) и 100 мг/кг (2-я группа). В качестве препарата сравнения использовали плантаглюцид в изоэффективной дозе 250 мг/кг. Его растворяли в воде очищенной и вводили в течение 3 дней животным (3-я опытная группа). Язвенное поражение слизистой желудка воспроизводили внутрибрюшинным введением бутадиона в дозе 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней. С четвертого дня опытным крысам вводили в желудок экстракт и плантаглюцид в указанных дозах 1 раз в сутки в течение 10 дней. В контроле крысам вводили эквивалентное количество воды очищенной в аналогичном режиме.

Эвтаназию животных опытных и контрольных групп проводили на 7-е, 14-е и 21-е сутки с начала опытов в CO<sub>2</sub>-камере. После эвтаназии крыс желудок и двенадцатиперстную кишку извлекали, разрезали и промывали в физио-

логическом растворе. Затем при помощи микроскопа бинокулярного стереоскопического МБС-10 (увеличение  $\times 8$ , с миллиметровой шкалой) производили подсчет количества и площади язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вычисляли индекс Паулса и терапевтический эффект.

Статистические данные обрабатывали с помощью лицензионной программы Statistica version 13 (TIBCO Software Inc, США). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовался t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Данные в тексте и таблицах представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая величина,  $m$  – ошибка средней арифметической [18].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения гастропротективной активности экстракта володушки на индометациновой модели поражения слизистой желудка приведены в табл. 1.

Изучение гастропротективной активности экстракта володушки на индометациновой модели поражения слизистой желудка показало, что экстракт защищает слизистую желудка от поражающего фактора индометацина. При введении экстракта володушки золотистой в дозе 10 мг/кг проявляется гастропротективный эффект: уменьшение площади язвенной поверхности на 89%, ТЭ = 9,1. На фоне введения экстракта в дозе 100 мг/кг язвы обнаруживали лишь у 67% животных, установлено уменьшение площади язвенной поверхности желудка крыс на 96%, ТЭ = 24,5. При введении препарата сравнения плантаглюцида в дозе 250 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращается на 49%.

Проведено изучение влияния экстракта на течение бутадионовой язвы желудка у крыс. Как видно из данных табл. 2, введение экстракта уменьшает площадь язвенных дефектов, установленный эффект наиболее выражен на 14-е и 21-е сутки наблюдений. Референтный препарат также уменьшает площадь язвенных дефектов слизистой желудка, уступая по эффективности экстракту.

Выраженное противоязвенное действие экстракта на поздних сроках течения патоло-

Таблица 1

### ВЛИЯНИЕ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА У КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ ВВЕДЕНИЕМ ИНДОМЕТАЦИНА ( $M \pm M$ )

Группа животных, n=10	Крысы с язвами, %	Средняя площадь язвенной поверхности	ИП, отклонение %	ТЭ
Контрольная	100	12,26 $\pm$ 2,57	12,3	–
1-я опытная, экстракт володушки 10 мг/кг	100	1,35 $\pm$ 0,27*	1,4 89%	9,1
2-я опытная, экстракт володушки 100 мг/кг	67	0,76 $\pm$ 0,30*	0,5 96%	24,5
3-я опытная, плантаглюцид 250 мг/кг	100	6,11 $\pm$ 0,13*	6,1 49%	2,0

Примечание: здесь и далее \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ )

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ БУТАДИОНОВЫХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА У КРЫС, М±М**

Группа животных n=24	Площадь язвенных дефектов (мм <sup>2</sup> ), 7-е сутки	Площадь язвенных дефектов (мм <sup>2</sup> ), 14-е сутки	Площадь язвенных дефектов (мм <sup>2</sup> ), 21-е сутки
Контрольная	83,9±1,10	69,5±2,20	51,8±1,55
1-я опытная экстракт володушки 10 мг/кг	72,4±1,14*	47,9±1,21*	20,7±0,30*
2-я опытная, экстракт володушки 100 мг/кг	65,9±0,42*	46,6±1,10*	14,1±0,22*
3-я опытная, плантаглюцид 250 мг/кг	70,4±1,51*	51,0±0,17*	25,4±0,46*

гического процесса, очевидно, обусловлено ускоренной регенерацией клеток эпителия слизистой.

На 21-е сутки введения экстракта володушки золотистой в дозе 10 мг/кг проявляется выраженный гастропротективный эффект: уменьшение площади язвенной поверхности на 60%, ТЭ = 3,1 по сравнению с контролем.

При введении экстракта в дозе 100 мг/кг происходит уменьшение площади язвенной поверхности на 70%, ТЭ = 7,4. При введении препарата сравнения плантаглюцида в дозе 250 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращается на 51%, ТЭ = 2,0 (по сравнению с контролем). Володушки золотистой травы экстракт сухой оказывает достоверно выраженное

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ НА ТЕЧЕНИЕ БУТАДИОНОВОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА У БЕЛЫХ КРЫС НА 21-Е СУТКИ ОПЫТА, М±М**

Группа животных, n=24	Кол-во крыс с язвами, %	Площадь язвенных дефектов (мм <sup>2</sup> ), 21-е сутки	Индекс Паулса, отклонение в %	ТЭ
Контрольная	100	51,8±1,55	51,8 –	–
1-я опытная, экстракт володушки 10 мг/кг	80	20,7±0,30*	16,56 60%	3,1
2-я опытная, экстракт володушки 100 мг/кг	50	14,1±0,22*	7 70%	7,4
3-я опытная, плантаглюцид 250 мг/кг	78	25,4±0,46*	20 51%	2,0

гастропротективное действие в условиях экспериментальной бутадионовой язвы.

Введение животным экстракта володушки препарата характеризуется закономерным снижением индекса Паулса и повышением ТЭ, основных критериев оценки противоязвенной активности лекарственных препаратов. Сумма биологически активных веществ, находящихся в экстракте, способствует ускорению заживления язвенных дефектов, благодаря его влиянию на основные патогенетические механизмы указанной патологии [12].

Таким образом, володушки золотистой травы экстракт сухой проявляет достоверно выраженную противоязвенную активность в условиях экспериментальных язв слизистой желудка у крыс.

Выявленное гастропротективное действие володушки золотистой травы экстракта сухого обусловлено содержанием в нем фенольных соединений, в частности кумаринов, флавоноидов и фенолкарбоновых кислот, обладающих антиоксидантной, противовоспалительной активностью [19].

Известно, что фенольные соединения улучшают микроциркуляцию тканей, тем самым повышают метаболическую активность клеток покровно-эпителиального пласта, их способность противостоять различным факторам ulcerogenesis, ограничивать развитие воспалительной реакции и ускорять заживление эрозивно-язвенных повреждений в слизистой оболочке желудка [19].

## ВЫВОДЫ

Володушки золотистой травы экстракт сухой оказывает гастропротективное влияние при экспериментальных повреждениях желудка. Гастропротективное действие экстракта установлено в условиях экспериментальной острой индометациновой и экспериментальной субхронической бутадионовой язвы.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багинская А.И. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова и др. – М.: Русский врач, 2017. – 96 с.
2. Калюжная О.А. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с язвенной болезнью желудка / О.А. Калюжная, Р.Р. Тухватшин // Инновационная наука. – 2016. – №7–8. – С. 118–120.
3. Яковенко Э.П. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Патогенетические подходы к терапии / Э.П. Яковенко // Лекции для практикующих врачей. – М.: Русский врач, 2012. – С. 253–264.
4. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики – [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2023](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2023).
5. Маев И.В. Болезни желудка / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 967 с.
6. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
7. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – №26(6). – С. 40–54.
8. Akanksha P. A detailed review on: recent advances, pathophysiological studies and mechanism of peptic ulcer / P. Akanksha, S. Nikita, W. Pranay, et al. // Research journal of pharmacology and pharmacodynamics. – 2019. – Vol. 11, №4. – P. 165–170.
9. Yandrapu H. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an Overview / H. Yandrapu,

- J. Sarosiek // Current Gastroenterology Reports. – 2015. – Vol. 17, №24. – P. 23–34.*
10. Скворцов В.В. Лансопразол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.В. Скворцов, О.В. Фатеева, Е.М. Скворцова // Медицинский совет. – 2019. – №3. – С. 125–129.
  11. Новиков В.Е. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, и ее профилактика / В.Е. Новиков, О.Н. Крюкова, А.В. Крюкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, №5. – С. 69–72.
  12. Шахмарданова С.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская, В.В. Селецкая // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – №3. – С. 4–15.
  13. Джавахян М.А. От лекарственного растения к препарату (володушка золотистая – *Bupleurum Aurei Fisch.*) / Джавахян М.А., Семкина О.А., Даргаева Т.Д., Дул В.Н., Бортникова В.В., Лупанова И.А., Стрелкова Л.Б., Канунникова Ю.С., Сидельников Н.И. – Москва, 2018. – 186 с.
  14. Абрамчук А.В. Лекарственные растения Урала / А.В. Абрамчук, Г.Г. Карташева. – Екатеринбург, 2010. – 510 с.
  15. Мингажаева А.М. Растения рода *Bupleurum*: рекомендации по введению в культуру / А.М. Мингажаева, Р.М. Баширова, Ю.И. Усманов // Издание Башк. ун-та. – 2002. – 28 с.
  16. Джавахян М.А. Изучение аминокислотного состава травы володушки золотистой (*Herba Bupleuri Aurei*) и сухого экстракта / Джавахян М.А., Канунникова Ю.С., Родичева Е.В., Малышева Н.А., Крутов П.В. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №9. – С. 30–34.
  17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
  18. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.
  19. Hussain M.I. Natural product coumarins: biological and pharmacological perspectives / I.M. Hussain, Q.A. Syed, M.N. K. Khattak, et al. // *Biologia*. – 2019. – Vol. 74. – P. 863–888.

## GASTROPROTECTIVE PROPERTIES OF BUPLEURUM AUREUM GRASS DRY EXTRACT

**E.N. Kurmanova, E.V. Ferubko, T.D. Dargaeva, A.A. Markaryan**

*All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (FGBNU VILAR), Moscow, Russia*

*The VILAR State Medical University has developed a method for obtaining Bupleurum Aureum grass dry extract. The effect of this extract on the condition of the gastric mucosa in rats was studied under conditions of acute experimental ulcers using an indomethacin model, as well as under conditions of a model of subchronic butadione gastric ulcer in rats. The gastroprotective effect of volodushka extract in the conditions of indomethacin and butadione ulcers has been established. Bupleurum Aureum grass extract dry is a promising object for further in-depth pharmacological study.*

**Keywords:** gastric ulcer, herbal medicines, Bupleurum Aureum grass dry extract, acute experimental gastric ulcer in rats, subchronic gastric ulcer in rats