

Pregnancy of early terms. From the pregravid preparation for healthy gestation / edited by E. Radzinsky, A.A. Orazmuradov. – 3rd ed., rev. and add.: Media Business Status presens, 2018. – 800 p.

5. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием / Е.Ю. Волкова, Е.С. Силантьева, В.Н. Серов [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, №3. – С. 50–54.

The effect of physiotherapy on the hemodynamics of the uterus in women with impaired reproductive function and «thin» endometrium / E.Yu. Volkova, E.S. Silantieva, V.N. Serov [et al.] // Ros. Vestnik of Obstetrician-Gynecol. – 2012. – Vol. 12, №3. – P. 50–54.

6. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза / Е.Л. Казачков, Е.В. Воробьева, В.Л. Коваленко [и др.] // Архив патологии. – 2010. – №1. – С. 23–26.

Morphofunctional characteristics of the uterine mucosa in women with pregnancy loss syndrome of early terms of infectious genesis / E.L. Kazachkov, E.V. Voropaeva, V.L. Kovalenko [et al.] // Arch. of Pathology. – 2010. – №1. – P.23–26.

7. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях / Ю.А. Петров

// Казанск. мед. журн. – 2011. – Т. 92, №4. – С.522–525.

Petrov Yu.A. Sonographic aspects of the diagnosis of chronic endometritis at early reproductive losses / Yu.A. Petrov // Kazansk. Med. Journal. – 2011. – V. 92, №4. – P. 522–525.

8. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия V.2. / В.Е. Радзинский. – М.: Status Praesens, 2017. – 872 с.

Radzinsky V.E. Obstetric aggression V.2.0 / V.E. Radzinsky. – M.: Izd-vo Zhurn. Status Praesens, 2017. – 872 p.

9. Рудакова Е.Б. Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Б. Рудакова, П.В. Давыдов, В.Б. Давыдов // Лечащий врач. – 2013. – №11. – С.10–14.

Rudakova E.B. New possibilities for diagnosing intrauterine pathology in programs of assisted reproductive technologies / E.B. Rudakova, P.V. Davydov, V.V. Davydov // Practical doctor. – 2013. – №11. – P. 10–14.

10. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руковод. для практ. врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 536 с.

Sidelnikova V.M. Miscarriage of pregnancy: manual for practical doctors / V.M. Sidelnikov, G.T. Sukhih. – M.: Med. inform Agency, 2010. – 536 p.

11. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: рук-во / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.

Sukhih G.T. Chronic endometritis: manual / G.T. Sukhih, A.V. Shurshalina. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 64 p.

12. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему / А.В. Шуршалина // Consilium Medicum. – 2011. – №6. – С. 36–39.

Shurshalina A.V. Chronic endometritis: modern views on the problem / A.V. Shurshalina // Consilium Medicum. – 2011. – №6. – P. 36–39.

13. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynecological symptoms: a systematic review // J. Bosteels, S. Weyers, P. Puttemans [et al.] // Hum Reprod Update. – 2010. – V. 16, №1. – P. 1–11.

14. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicentre observer study / J.C. Kasius, F.J.M. Broekmans, D.M.D. S. Sie-Go, C. Bourgain [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – V. 27, №1. – P.153–158.

15. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Zolghadri, M. Momtahan, K. Aminian [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – V. 155, №2. – P.217–220.

## Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева

# ОЦЕНКА ПРОТИВОЯЗВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.14

УДК 615;615.2435;616.33;616.34

Изучено противоязвенное действие нового многокомпонентного растительного экстракта, полученного из следующих видов растительного сырья: листья подорожника большого (*Plantago major* L.), трава сушеницы топяной (*Gnaphalium uliginosum* L.), корневища с корнями девясила высокого (*Inula helenium* L.), цветки ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.), корни солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), трава горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), плоды рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia* L.) в соотношении 3:3:3:2:2:1:1:1, в опытах на белых крысах-самцах линии Wistar. Результаты исследования свидетельствуют о выраженном противоязвенном действии полученного растительного экстракта, которое сопоставимо с эффектами бифунгина и ранитидина. Богатый комплекс биологически активных веществ, имеющихся в экстракте, способствуют ускорению заживления язвенного дефекта благодаря многостороннему влиянию на основные патогенетические механизмы указанной патологии.

**Ключевые слова:** многокомпонентный растительный экстракт, модель бутадиновой язвы, противоязвенное действие.

The authors report their study on the antiulcerous effect of a new multicomponent plant extract derived from the following species of medicinal plant materials: leaves of *Plantago major* L., grass of *Gnaphalium uliginosum* L., rhizomes and roots of a *Inula helenium* L., flowers of *Matricaria chamomilla* L., roots of *Glycyrrhiza glabra* L., grass of *Polygonum aviculare* L., grass of *Urtica dioica* L., fruits of *Sorbus aucuparia* L. in the ratio 3:3:3:2:2:1:1:1, in experiments on Wistar line rats. The findings of the research confirm the expressed antiulcerous effect of the plant extract which is comparable to the effects of bifunginum and ranitidine. The complex of biologically active substances contained in the extract promotes the acceleration of the ulcer healing due to its versatile influence on the main pathogenesis mechanisms of the given pathology.

**Keywords:** multicomponent plant extract, model of the butadiol-induced ulcer, antiulcerous effect.

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва: **ФЕРУБКО Екатерина Владимировна** – к.м.н., зав. отделом Центра медицины, vilarnii@mail.ru, **ДАРГАЕВА Тамара Дарижаповна** – д.фарм.н., проф., гл.н.с., vilarnii@mail.ru; **НИКОЛАЕВ Сергей Матвеевич** – д.м.н., проф., гл.н.с. ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, smnikolaev@mail.ru; **ПУПЫКИНА Кира Александровна** – д.м.н., проф. ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РБ, pupykinaka@gmail.com.

**Введение.** По распространенности, тяжести течения, осложнениям и смертности язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения [7, 8]. В патогенезе заболевания основная роль отводится нарушению баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка

и двенадцатиперстной кишки на фоне изменения нейроэндокринной и иммунной регуляции гастродуоденальной зоны [4, 9, 11].

Рынок лекарственных препаратов с доказанной противоязвенной активностью превышает 500 наименований, при этом проблема эффективной терапии далека от своего разрешения. При

лечении противоязвенными средствами наблюдаются развитие обострений и возникновение рецидивов в 30-80% случаев, у 25-45% больных встречаются осложненные формы ЯБЖ, резистентность гастродуоденальных язв к фармакотерапевтическому воздействию встречается у 15-25% больных, побочные реакции при приеме ряда препаратов наблюдаются у одной трети больных. Поэтому актуальной остается проблема разработки эффективных, не оказывающих побочного действия гастропротективных средств [3, 6, 10].

В связи с этим, **целью** нашего исследования явилось определение противоязвенной активности нового комплексного растительного экстракта.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследований служил экстракт сухой, полученный из следующих видов растительного сырья: листья *Plantago major* L. (3 ч), трава *Gnaphalium uliginosum* L. (3 ч), корневища и корни *Inula helenium* L. (3 ч), цветки *Matricaria chamomilla* L. (2 ч), корни *Glycyrrhiza glabra* L. (2 ч), трава *Polygonum aviculare* L. (1 ч), листья *Urtica dioica* L. (1 ч), плоды *Sorbus aucuparia* L. (1 ч). В полученном экстракте содержатся каротиноиды, полисахариды, флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, стероиды, белки, сесквитерпеновые лактоны, слизи, смолы, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация экстракта осуществлена по сумме флавоноидов.

Работа выполнена в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эксперименты выполнены на 104 белых крысах-самцах линии Wistar с исходной массой 180-200 г. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях сертифицированного вивария со свободным доступом к корму и воде. Фармакологические исследования проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных». Содержание животных и дизайн исследований согласованы с этическим комитетом.

Предварительно на модели стрессовых язв определены экспериментально-терапевтические дозы полученного экстракта с использованием

противоязвенного индекса Паулса, которые соответствовали 100-350 мг/кг. Дозы 400 мг/кг и выше не имели преимуществ, поэтому все последующие эксперименты проведены с использованием дозы 150 мг/кг.

Препаратами сравнения были в изозэффективных дозах бефунгин (0,3 мл/кг) и ранитидин (50 мг/кг).

Противоязвенную активность экстракта изучали в условиях модели «бутадионовой язвы». Белые крысы в данном эксперименте были распределены на группы: интактная (8 крыс); контрольная (24 крысы); опытная 1 (24 крысы); опытная 2 (24 крысы); опытная 3 (24 крысы). Язвенное поражение слизистой желудка воспроизводили внутрибрюшинным введением бутадиона в дозе 100 мг/кг 1 раз в сут в течение 3 дней подряд. С четвертого дня опытным группам 1, 2, 3 вводили в желудок соответственно экстракт, бефунгин, ранитидин в указанных дозах 1 раз в сутки в течение 10 дней. В контроле крысам вводили эквивалентное количество воды очищенной в аналогичном режиме. Интактные животные служили дополнительным контролем. Эвтаназию животных опытных групп 1, 2, 3 и контроля проводили на 7-е, 14-е и 21-е сут с начала опытов в CO<sub>2</sub> камере. После вскрытия животных измеряли площадь язвенных дефектов в мм<sup>2</sup>, а также вычисляли индекс противоязвенного действия исследуемого экстракта и референтных препаратов [5, 8]. Индекс Паулса (ИП) вычисляли по формуле:  $ИП = A \cdot B / 100$ , где A – среднее количество язв на одно животное; B – количество животных с язвами в группе. О противоязвенном действии (ПД) экстракта судили по отношению ИП в контроле к ИП в опытной группе животных (ПД = ИПк/ИП<sub>о</sub>); при ПД 2 и более считали, что экстракт, а также референтные препараты оказывают противоязвенное действие [4,8].

Для морфологических исследований желудка крыс фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином [8]. С помощью микроскопа Axiostar plus (C. Zeiss) оценивали состояние слизистого, подслизистого и мышечных слоев, выраженность воспали-

тельной реакции и активность регенераторных процессов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0 (США). Значимость различий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента [1]. Различия принимали значимыми при  $P \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Изучено влияние полученного многокомпонентного растительного экстракта на течение «бутадионовой язвы» желудка у белых крыс.

Как видно из данных, приведенных в табл.1, введение экстракта ограничивает образование язвенных дефектов, что наиболее выражено на 14-е и 21-е сут опыта. Референтные препараты также уменьшали размеры язвенных поражений слизистой желудка, уступая по эффективности экстракту. Выраженное противоязвенное действие экстракта на поздних сроках течения патологического процесса, очевидно, обусловлено ускоренной регенерацией эпителия слизистой.

Индекс противоязвенного действия экстракта соответствует 3,4; бефунгина – 2,5; ранитидина – 2,0 (табл.2).

Гистологически в данном эксперименте установлено, что на 7-е сут в контроле обнаруживается глубокий язвенный дефект, заполненный некритическими массами (слущенный эпителий, сгустки крови, слизи). Край дефекта неровные, наблюдается выраженный отек и инфильтрация слизистого и подслизистого слоев гранулоцитами, в небольшом количестве

Таблица 1

**Влияние экстракта на язвенные дефекты при «бутадионовой язве» желудка у белых крыс**

| Группа животных | Площадь язвенных дефектов, мм <sup>2</sup> |            |            |
|-----------------|--------------------------------------------|------------|------------|
|                 | 7-е сут                                    | 14-е сут   | 21-е сут   |
| Интактная       | 0                                          | 0          | 0          |
| Контрольная     | 84,2±2,30                                  | 69,8±2,80  | 51,6±2,10  |
| Опытная 1       | 66,1±1,20*                                 | 46,8±1,60* | 14,2±1,00* |
| Опытная 2       | 72,5±1,30*                                 | 48,0±1,70* | 20,8±0,90* |
| Опытная 3       | 70,3±1,00*                                 | 51,0±1,10* | 25,2±1,00* |

Примечание. В табл.1-2 \*различия значимы при  $P < 0,05$ .

Таблица 2

**Влияние растительного экстракта на течение «бутадионовой язвы» желудка у белых крыс (21-е сут опыта)**

| Группа животных | Кол-во крыс с язвами, % | Кол-во разрушений на 1 крысу | ИП   | ПД  |
|-----------------|-------------------------|------------------------------|------|-----|
| Интактная       | 0                       | 0                            | 0    | 0   |
| Контрольная     | 100                     | 12,6±0,68                    | 12,6 | 0   |
| Опытная 1       | 50                      | 5,5±0,21*                    | 3,7  | 3,4 |
| Опытная 2       | 80                      | 6,0±0,24*                    | 5,0  | 2,5 |
| Опытная 3       | 78                      | 7,5±0,22*                    | 6,2  | 2,0 |

находили лимфоциты. Вдали от язвенного дефекта видны многочисленные эрозии. На фоне введения экстракта у животных опытной группы 1 в инфильтрате слизистой и подслизистой доминируют лимфоциты, складки слизистой отечны, гиперемизованы, размеры дефекта значительно меньше, чем в контроле, и вокруг язвы находили единичные эрозии и точечные кровоизлияния. В опытных группах 2 и 3 также размеры язвенного дефекта были меньше, чем у крыс контрольной группы, наблюдали также отек и инфильтрацию слизистого и подслизистого слоев преимущественно лейкоцитами.

На 14-е сут эксперимента у крыс контрольной группы сохранялся обширный и глубокий дефект с некротическими массами, стенка желудка в области язвы утолщена, инфильтрирована, наблюдалась выраженная воспалительная реакция с отеком всех слоев. В инфильтрате уже заметны макрофаги, фибробласты. На дне язвы обнаруживали новообразования сосудов, сохранялись отек и выраженная гиперемия. У краев язвы обнаруживались слизистые железки. В опытной группе 1 заметны процессы активного заживления дефекта с грануляцией, заполняющей язвенные полости, обнаружены участки покровного эпителия с высоким содержанием слизи. На фоне введения референтных препаратов наблюдали аналогичную тенденцию с менее выраженной активностью регенераторных процессов.

Спустя 21 сут опыта в контрольной группе крыс наблюдали явления частичного очищения язвенного дефекта от некротических масс, сохраняется отек всех слоев стенки, заметна гиперемия зоны повреждения. В опытной группе 1 отчетливо заметны процессы активной регенерации в зоне дефекта, рубцы практически заполнили дефект, но полного восстановления слизистой не отмечено, что, вероятно, связано с коротким курсом введения экстракта. В группах с введением бефунгина и ранитидина также отмечено усиление репаративных процессов, причем, более активное по морфологическим признакам в опытной группе 2 (на фоне введения бефунгина). Полного заживления язвенного дефекта у животных с восстановлением слизистой также не отмечено.

Таким образом, исследованный экстракт, бефунгин, ранитидин оказывают противоязвенное действие. Наибольшую активность проявляет экстракт в связи с наличием в нем широкого спек-

тра биологически активных веществ, обеспечивающих активную регенерацию клеток слизистой и снижающих повреждающее действие бутадиона у белых крыс, что связано, очевидно, со способностью полученного экстракта ингибировать активность циклооксигеназы 1 и 2 с последующим снижением синтеза простагландинов [2, 4].

**Заключение.** В целом, данные проведенных исследований свидетельствуют о выраженном противоязвенном действии исследуемого растительного экстракта, которое сопоставимо с эффектами бефунгина и ранитидина в опытах на крысах с повреждениями слизистой желудка. Курсовое введение животным экстракта и референтных препаратов в изозффективных дозах характеризуется закономерным снижением индекса Паулса и повышением индекса противоязвенного действия – основных критериев противоязвенной активности лекарственных препаратов. Морфологическими признаками активации регенераторных процессов на фоне введения указанных средств служили новообразование сосудов, раннее очищение раны, ограничение воспалительной реакции, активная грануляция, более выраженные при использовании экстракта. Именно богатый комплекс биологически активных веществ, имеющих в экстракте, способствует ускорению заживления язвенного дефекта благодаря его многостороннему влиянию на основные патогенетические механизмы язвенной болезни. По сути, рассматривается системное влияние экстракта, уравнивающее факторы агрессии и защиты при его применении, что согласуется с литературными данными [5, 11]. Полученные результаты свидетельствуют о противоязвенном действии комплексного растительного экстракта и представляют большой интерес для клинической практики, аргументируют целесообразность его применения в составе используемых технологий лечения больных язвенной болезнью, а также на восстановительном этапе, что повысит эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

## Литература

1. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия, 2014. – 181 с.
2. Borovikov V.P. Popular introduction to the modern data analysis in the STATISTICA system / V.P. Borovikov. – M.: Hot line, – 2014. – 181 p.

2. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки / Т.Л. Лапина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №5. – С. 75–80.

Lapina T.L. Pharmaceutical options of modulation gastroduodenal mucosa cytoprotection / T.L. Lapina // Russian magazine of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2006. – №5. – P.75-80.

3. Ли И.А. Экспериментальное изучение противоязвенных и антиоксидантных свойств экстракта из лекарственных растений / И.А. Ли, А.М. Попов, О.Б. Веселова // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы VII Международного форума «Фитофарм». – СПб., 2003. – С. 2006–2008.

Li I.A. Experimental study of anti-ulcerous and antioxidant properties of extracts from medicinal plants / I.A. Li, A.M. Popov, O.B. Veselova // Current problems of creation of new medicinal preparations of natural origin: materials of the VII International forum «Fitofarm». – SPb., 2003. – P.2006–2008.

4. Махакова Г.Ч. Фармакологическая регуляция свободнорадикальных процессов при язвенной болезни / Г.Ч. Махакова, В.А. Орлов, С.М. Николаев. – Уфа, 2001. – 193 с.

Makhakova G.Ch. Pharmacological regulation of free radical processes in ulcer disease / G.Ch. Makhakova, V.A. Orlov, S.M. Nikolaev. – Ufa, 2001. – 193 p.

5. 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. – №5. – С. 69–72.

Novikov V.E. NSAID-induced gastropathy and its prophylaxis / V.E. Novikov, O.N. Kryukova, A.V. Kryukova // Experimental and clinical pharmacology. – 2008. – №5. – P. 69-72.

6. Никонов Г.К. Основы современной фитотерапии / Г.К. Никонов, Б.М. Мануйлов. – М., 2011. – 518 с.

Nikonov G.K. Fundamentals of the modern phytotherapy / G.K. Nikonov, B.M. Manuylov. – M., 2011. – 518 p.

7. Яковенко Э.П. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Патогенетические подходы к терапии: Лекции для практикующих врачей / Э.П. Яковенко. – М.: Русский врач, 2012. – С. 253–264.

Yakovenko E.P. Erosive-ulcerative impairments of the stomach and duodenum. Pathogenetic approaches to the therapy: Lectures for the practicing doctors / E.P. Yakovenko. – M.: Russian doctor, 2012. – P. 253-264.

8. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова [и др.] – М., 2017. – 96 с.

Experimental models of erosive-ulcerative impairments of the stomach and duodenum / A.I. Baginskaya, E.V. Ferubko, E.N. Kurmanova [et al.] – M., 2017. – 96 p.

9. Brhum J.C. The use of natural products in modern medicine / J.C. Brhum // Acta pharm. Nord. – 1989. – № 1. – P. 117-130.

10. Swerdlow J.L. The use of medicinal plant remedies / J.L. Swerdlow // Nature's Natural Geographic. – 2000. – P. 98–117.

11. Vani T. Antioxidant properties of the ayurdic formulation triphala and its constituents / T. Vani, M. Rajani, S. Sarcar, C.J. Shishoo // Int. J. Pharmacognos. – 1997. – № 5. – P. 313-317.