

УДК: 615.322:616-002.1

МАҲАЛЛИЙ ФЛОРАДАН ТАЙЁРЛАНГАН ДОРИВОР ЎСИМЛИКЛАР ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИНГ ТУРАЙ ХИЛ ЯЛЛИГЛАНИШЛАРГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИНИ АНИҚЛАШ

Хакимов Зиёвутдин Зайнутдинович

т.ф.д., фармакология кафедраси профессори, Тошкент тиббиёт академияси

Раҳманов Алишер Худайбердиевич

т.ф.д., катта илмий ходим, Олий таълим муассасалараро илмий текшириш лабораторияси, фармаколого-токсикология бўлими раҳбари, Тошкент тиббиёт академияси

Мавланов Шухрат Равшан ўғли

PhD, ПЗ-20170926458 амалий лойиҳасининг кичик илмий ходими, Тошкент тиббиёт академияси

Аннотация. Яллигланишга қарши самарали дори воситасини яратиш мақсадида экспериментал тадқиқотлар ўтказилиб, олинган натижалар маҳаллий флорадан тайёрланган доривор ўсимликлар қуруқ экстрактини юқори фаоллигини кўрсатди. Шунингдек, ДЎҚЭ яллигланишга қарши фаоллиги бўйича ЛИВ-52 дан устунлиги ва яллигланишга қарши эталон препарат – диклофенак натрийдан қолишмаслиги аниқланиб, патогенезида яллигланиш асосий роль ўйнайдиган касалликларни даволашда патогенетик даво воситаси сифатида қўллашга тавсия берилади.

Таянч тушунчалар: доривор ўсимликлар, яллигланиш, декстран, гистамин, формалин.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СУММЫ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ МЕСТНОЙ ФЛОРЫ ПРИ АСЕПТИЧЕСКИХ ВОСПАЛЕНИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Хакимов Зиёвутдин Зайнутдинович

д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Ташкентская медицинская академия

Раҳманов Алишер Худайбердиевич

д.м.н., с.н.с., руководитель отдела фармако-токсикологических исследований Межвузовской научной исследовательской лаборатории, Ташкентская медицинская академия

Мавланов Шухрат Равшан ўғли

PhD, м.н.с. гранта ПЗ-20170926458, Ташкентская медицинская академия

Аннотация. В целях создания эффективного противовоспалительного лекарства проведены экспериментальные исследования, показавшие высокую активность сухих экстрактов лекарственных растений местной флоры. Показано, что СЭЛР своей противовоспалительной активностью превосходит ЛИВ-52, не уступает эталонному нестероидному противовоспалительной препарату – диклофенаку натрия и может быть рекомендован в качестве патогенетического средства в лечении заболеваний, в патогенезе которых воспаление занимает главенствующую роль.

Ключевые слова: лекарственные растения, воспаление, декстран, гистамин, формалин.

THE STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE SUM OF DRY EXTRACTS OF MEDICINAL PLANTS OF THE LOCAL FLORA IN ASEPTIC INFLAMMATIONS OF VARIOUS ETIOLOGY

Khakimov Ziyovutdin Zainutdinovich

Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology department, Tashkent Medical Academy

Rakhmanov Alisher Khudaiberdievich

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of pharmacological and toxicological studies of Interuniversity Scientific Research Laboratory, Tashkent Medical Academy

Mavlanov Shukhrat Ravshan ugli

PhD, Research Assistant, Grant Nr. ПЗ-20170926458, Tashkent Medical Academy

Annotation. *The experimental studies for developing an effective anti-inflammatory medication have showed the high activity of dry extracts of medicinal plants from the local flora. The superiority of DEMP over LIV-52 by its anti-inflammatory activity was substantiated, as it is an equivalent to the standard non-steroidal anti-inflammatory drug – diclofenac sodium I and can be recommended as a pathogenetic medicine for the treatment of diseases in which the inflammation takes the predominant role.*

Key words: medicinal plants, inflammation, dextran, histamine, formalin.

Введение

Несмотря на значительные достижения в области создания синтетических лекарственных препаратов нового поколения, в последнее десятилетие отмечается всё более возрастающий интерес к средствам растительного происхождения. Актуальны вопросы создания лекарственных средств на основе как индивидуального растительного сырья, так и его сборов. Многокомпонентные сборы достаточно широко используются на сегодняшний день в традиционной медицине, что объясняется наличием широкого фармакологического действия, мягко и гармонично воздействующего на все системы организма при минимальном количестве побочных эффектов в условиях их длительного применения [1, 2]. Однако ассортимент сборов, официально утвержденных к медицинскому применению на территории Республики Узбекистан, достаточно ограничен. Данный факт указывает о необходимости использования различных экстрактов, выделенных из индивидуального растительного сырья и сборов. Использование экстрактов в качестве субстанций, полученных из лекарственных растений, позволит расширить ассортимент комплексных фитопрепаратов, применяемых в лечении и профилактике заболеваний внутренних органов.

Первым обязательным условием в создании новых лекарственных препаратов, независимо

от их происхождения, является проведение первичного токсикологического и фармакологического исследования на животных, чему посвящена настоящая работа.

Материалы и методы исследования

Все экспериментальные исследования проведены на половозрелых лабораторных животных, полученных из вивария Управления санитарно-эпидемиологического надзора Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан. Перед началом эксперимента все лабораторные животные были тщательно осмотрены, взвешены, учтены их возраст, пол, а также двигательная активность. Весь период подготовки к эксперименту и его проведения лабораторные животные находились в виварии в хорошо проветриваемом помещении при температуре 20-25 °С, влажности не менее 50%, и световом режиме день/ночь, в стандартных пластмассовых клетках по 6 особей в каждой, при стандартном рационе питания, суточная потребность составлена в соответствии с возрастом животных. Все лабораторные животные, участвующие в эксперименте, до начала опыта имели здоровый вид и были активны.

Данный сухой экстракт лекарственных растений (СЭЛР) получали из растений: *Hipericum scabrum* L., *Mediasia macrophylla*,

Glycirrhiza glabra L. и *Ziziphora pedicellata* Razij & Vved. ранее описанным методом [3].

Воспалительный отек лапки крысы моделировали путем субплантарного введения различных флогенов, которые широко используются для оценки противовоспалительной активности новых потенциальных лекарственных средств [4]. Экспериментальные модели асептических артритов воспроизводили путем субплантарного введения в заднюю лапку крысы 6%-ного водного раствора декстрана, 0,1%-ного раствора гистамина и 2%-ного раствора формалина в объеме 0,1 мл. Изучали профилактическое действие различных доз СЭЛР (10, 25, 50 и 100 мг/кг) сравнительно с диклофенаком натрия (10 мг/кг) и ЛИВ-52 (100 мг/кг). Вышеуказанные препараты превентивно вводились внутривенно с металлическим зондом за 2 часа до введения флогена. Измерение объема правой задней лапы животных проводили с помощью плетизмометра до и через 60, 120, 180 и 240 минут после введения декстрана и гистамина, а формалина – через 2, 4, 6, 24 и 48 часов. Рассчитывали значение противовоспалительной активности (ПВА) препаратов по формуле:

$$\text{ПВА} = \frac{V_{\text{кон}} - V_{\text{оп}}}{V_{\text{кон}}} \times 100\%$$

Все эксперименты проводили с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используе-

мых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.).

Полученные результаты исследования статистически обрабатывали с помощью пакета программного обеспечения Biostat 2009. Данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартной ошибки среднего значения (m). За статически достоверное изменение принимали различие при уровне вероятности 95 % и более ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, у интактных животных под влиянием декстрана объем лапок увеличивался более чем в три раза. При этом максимальное увеличение объема лапок отмечалось через 1 час от начала эксперимента и статически значимо сохранялось в течение последующих четырех часов. В отличие от этого, у животных, предварительно получавших СЭЛР в дозе 10 мг/кг, наивысшее нарастание объема лапок составляло 240%, и статистическая значимость была меньше более чем на 77% по сравнению с данными контрольных животных. Противовоспалительная активность препарата в данной дозе составила 22,1%. Увеличение дозы СЭЛР до 25 мг/кг приводило к нарастанию выявленного эффекта. При этом противовоспалительная активность препарата составила 27,4%. Использование препарата в дозе, в два

Таблица 1
Сравнительное изучение влияния СЭЛР, ЛИВ-52 и диклофенака натрия на течение асептического артрита, вызванного декстраном

Группы	Доза мг/кг	Объем лапки, см ³				
		исходный	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
Контроль	-	0,45±0,01	1,41±0,06*	1,37±0,05*	1,25±0,07*	1,18±0,06*
Диклофенак натрия	10	0,49±0,02	1,11±0,04*	1,02±0,07*	0,93±0,04*	0,84±0,05*
			35,4	42,4	45,0	52,0
СЭЛР	10	0,53±0,02	1,27±0,08*	1,15±0,07*	1,17±0,06*	0,99±0,06*
			22,9	32,6	20	36,9
СЭЛР	25	0,54±0,02	1,22±0,05*	1,12±0,04*	1,06±0,04*	0,97±0,04*
			29,2	36,9	35,0	41,1
СЭЛР	50	0,51±0,02	1,11±0,06*	1,08±0,04*	0,99±0,03*	0,91±0,04*
			37,5	38,0	40,0	45,2
СЭЛР	100	0,53±0,03	1,19±0,06*	1,11±0,06*	1,03±0,04*	0,93±0,05*
			31,2	36,9	37,5	45,2
ЛИВ-52	100	0,52±0,02	1,39±0,04*	1,23±0,03*	1,17±0,04*	1,05±0,04*
			19,4	22,8	18,7	27,4

Примечание: в числителе – абсолютные показатели объема лапки, а в знаменателе – ПВА.

* – значения, достоверно отличающиеся от исходных ($P < 0,05$);

– значения, достоверно отличающиеся от контрольных ($P < 0,05$).

раза превышающей предыдущую, приводило к более значительному подавлению процесса экссудации, при этом противовоспалительная активность составила 35,8%. Из приведенных данных видно, что увеличение дозы препарата приводило к увеличению антиэкссудативного эффекта СЭАР. Дальнейшее увеличение дозы исследуемого соединения до 100 мг/кг проявляло отчетливый противовоспалительный эффект, степень которого была несколько меньше, чем от доз 25 и 50 мг/кг. При этом значение ПВА составляло 26,3%.

Следовательно, изучаемое соединение, представляющее собой сумму сухих экстрактов из местных лекарственных растений, обладает отчетливым антиэкссудативным эффектом, указывающим на его противовоспалительную активность. Известно, что если величина противовоспалительной активности исследуемого вещества превышает 30%, то принято считать, что препарат обладает выраженным противовоспалительным действием [5].

В плане практического применения представляется важным установление эффективной дозы новых соединений. Из приведенных выше данных видно, что на этой модели экспериментального асептического артрита эффективная доза исследуемого соединения составляет 50 мг/кг. Поскольку исследуемое соединение представляет собой экстракты нескольких лекарственных растений, то в качестве прототипа нами был выбран препарат ЛИВ-52, представляющий собой комплекс веществ из ряда лекарственных растений. Следует отметить, что сведений о специально проведенных исследованиях по установлению антиэкссудативной активности данного препарата в литературе недостаточно. ЛИВ-52 использован авторами в дозе 100 мг/кг, которая по данным из источников является эффективной в качестве гепатопротектора [6]. Результаты отдельной серии экспериментов по изучению антиэкссудативного действия ЛИВ-52 на модели декстранового воспаления показали, что данный фитопрепарат отчетливо проявляет антиэкссудативный эффект, который по своей степени приравнивается к эффекту СЭАР в дозе 10 мг/кг, где противовоспалительная активность ЛИВ-52 составляла 23%.

Таким образом, исследуемое СЭАР, даже в десятикратной малой дозе, по своей антиэкссудативной активности существенно превос-

ходит известный препарат – ЛИВ-52.

В лечении заболеваний человека, в патогенезе которых важное место отводится воспалению, широко применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) из различных групп химических соединений, избирательно блокирующих циклооксигеназу. Среди этих НПВС диклофенак натрия считается эталонным препаратом [7]. Исходя из этого, авторы в отдельной группе животных изучали противовоспалительную активность диклофенака натрия, используя его эффективную противовоспалительную дозу [7]. Результаты экспериментов показали, что диклофенак натрия подавляет развитие экссудации довольно выражено с максимум проявлением активности через 1 час от начала эксперимента. При этом расчет противовоспалительной активности показал, что он равен 37,9%. Примечательно, что эффект диклофенака натрия незначительно (на 3,4%) превышает эффект СЭАР в дозе 50 мг/кг.

У экспериментальных животных на декстрановой модели асептического воспаления СЭАР проявляет отчетливый антиэкссудативный эффект, который по своей противовоспалительной активности существенно превосходит ЛИВ-52 и не уступает эталонному НПВС – диклофенаку натрия.

Считается, что развитие асептического воспаления индуцированного декстраном обусловлено высвобождением из тучных клеток гистамина и серотонина, являющихся одними из важных медиаторов воспаления [8]. Исходя из этого, в отдельной серии экспериментов авторами исследовалось влияние СЭАР на течение гистаминового воспаления.

Гистамин оказывает многостороннее действие на организм человека, в частности, возбуждая H1-рецепторы, расположенные в сосудах, бронхах и в желудке, вызывает увеличение проницаемости сосудов, спазм бронхов, снижение артериального давления, усиление секреции желудочного сока [9, 10]. Гистамин в очаге воспаления по существу обнаруживается одновременно с возникновением повреждения. Вызывает расширение сосудов микроциркуляторного русла, увеличивает их проницаемость, стимулирует окончания болевых нервов. Таким образом, гистамин «запускает» острый воспалительный ответ. Появление гистамина в очаге воспаления тесно связано с дегрануляцией тучных клеток, ко-

торая стимулирует синтез новых медиаторов из липидов мембран активированных тучных клеток и базофилов, таких как протеазы, протеогликаны, факторы хематоксиса эозинофилов, кинины, комплементы, эаконоиды, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и другие [10].

Как показали результаты проведенных исследований, под влиянием гистамина происходит выраженное усиление процессов экссудации. Так, у интактных крыс гистамин приводил к увеличению объема лап более чем в 2,5 раза через 30 мин. от начала его введения. В последующем эффект постепенно ослабевал, однако, даже к концу четвертого часа эксперимента объем лап превысил исходный в 2,1 раза. В отличие от этого, у крыс, которым предварительно был введен СЭЛР в дозе 10 мг/кг, степень увеличения объема лапы через 30 минут после введения флагогена была меньше и составляла по сравнению с исходным объемом 2,2 раза. При использовании

препарата в дозе 25 мг/кг отмеченный эффект возрастал и подавление развития отека составляло 116,9%. Увеличение дозы препарата в 2 раза по сравнению с предыдущей приводило к нарастанию эффекта, где увеличение объема лап составило лишь 2 раза. При этом, значение противовоспалительной активности препарата (ПВА) в указанных дозах на высоте процесса экссудации составляло 21,3, 26,2, 33,9 и 29,1% соответственно. В группе животных, предварительно получавших диклофенак натрия, увеличение объема лап после введения гистамина была аналогичной, как в группе предварительно получавших СЭЛР в дозе 50 мг/кг.

Примечательно, что СЭЛР в дозе 50 мг/кг по своей антиэкссудативной активности был наравне с диклофенаком натрия и превосходил известный препарат ЛИВ-52, у которого значение ПВА в настоящем эксперименте составляло лишь 25,2%.

Таблица 2

Влияние диклофенака натрия, ЛИВ-52 и СЭЛР на течение асептического артрита индуцированного гистамином

Группы, (доза)	Объем лапки, см ³					
	исходный	30 мин	60 мин	120 мин	180 мин	240 мин
Контроль	0,67±0,05	<u>1,70±0,05*</u>	<u>1,63±0,05*</u>	<u>1,53±0,05*</u>	<u>1,45±0,06*</u>	<u>1,38±0,05*</u>
Диклофенак натрия (10 мг/кг)	0,64±0,03	<u>1,30±0,07*#</u> 35,9	<u>1,24±0,08*#</u> 37,5	<u>1,02±0,07*#</u> 55,8	<u>0,93±0,04*#</u> 62,8	<u>0,84±0,05*#</u> 71,8
СЭЛР (10 мг/кг)	0,68±0,01	<u>1,49±0,06*</u> 21,3	<u>1,41±0,06*#</u> 23,9	<u>1,32±0,05*#</u> 25,6	<u>1,21±0,06*#</u> 32,0	<u>1,13±0,07*#</u> 36,6
СЭЛР (25 мг/кг)	0,65±0,02	<u>1,41±0,07*#</u> 26,2	<u>1,32±0,07*#</u> 30,2	<u>1,23±0,06*#</u> 32,5	<u>1,14±0,06*#</u> 37,2	<u>1,04±0,05*#</u> 45,1
СЭЛР (50 мг/кг)	0,68±0,03	<u>1,36±0,06*#</u> 26,2	<u>1,29±0,05*#</u> 30,2	<u>1,19±0,05*#</u> 40,7	<u>1,10±0,04*#</u> 46,1	<u>0,97±0,04*#</u> 59,1
СЭЛР (100 мг/кг)	0,61±0,03	<u>1,34±0,07*#</u> 29,1	<u>1,26±0,07*#</u> 32,3	<u>1,18±0,07*#</u> 33,7	<u>1,10±0,07*#</u> 37,2	<u>1,02±0,07*#</u> 42,2
ЛИВ-52 (100 мг/кг)	0,69±0,03	<u>1,46±0,07*#</u> 25,2	<u>1,38±0,08*#</u> 28,1	<u>1,31±0,08*</u> 27,9	<u>1,23±0,07*</u> 30,7	<u>1,13±0,07*</u> 38,0

Примечание: в числителе – абсолютные показатели объема лапки, а в знаменателе – ПВА.

* – значения, достоверно отличающиеся от исходных (P<0,05);

– значения, достоверно отличающиеся от контрольных (P<0,05).

Флагогенное действие формалина, как известно, обусловлено его взаимодействием с аминокруппами белков и освобождением биогенных аминов и свободных аминокислот с последующим нарушением изоионии и изотонии в месте введения. Эти данные указывают на существенные различия механизма флагогенного действия формалина от других веществ, индуцирующих воспаление [11, 12, 13].

Результаты проведенных исследований показали, что введение формалина у крыс вызывает увеличение объема лапок более чем в 2 раза в течение первых 4-6 часов, указывающее на развитие экссудации выраженной степени. Отмечанные нарушения объема лапок отчетливо сохранялись без существенных измене-

ний в течение 48 часов (табл. 3). В отличие от этого, у крыс, превентивно получавших диклофенак натрия, степень отека лапок была меньше и по сравнению с исходными параметрами отличалась лишь на 61,0-77,0%. Примечательно, что данный эффект в последующем нарастал, и к концу второго дня эксперимента различия в объеме лапок по сравнению с исходными составляли 45,0%. Значения ПВА диклофенака натрия составляли: 31,1% – через 4 часа, 41,4% – через 6 часов и 50,6% – через 24 часа от начала эксперимента. Следовательно, формалин у крыс вызывает развитие значительного воспаления, которое хорошо предотвращается эталонным нестероидным противовоспалительным средством – диклофенаком натрия.

Таблица 3

Влияние диклофенака натрия, ЛИВ-52 и СЭЛР на течение асептического артрита индуцированного формалином

Влияние диклофенака натрия, ЛИВ-52 и СЭЛР на течение асептического артрита индуцированного формалином Группы, (доза)	Объем лапки, см ³					
	исходный	2 часа	4 часа	6 часов	24 часа	48 часов
Контроль	0,69±0,03	1,23±0,03*	1,43±0,03*	1,51±0,03*	1,48±0,03*	1,39±0,03
Диклофенак натрия (10 мг/кг)	0,67±0,03	<u>1,07±0,02*</u> 25,9	<u>1,18±0,04*#</u> 31,1	<u>1,15±0,06*#</u> 41,4	<u>1,06±0,03*#</u> 50,6	<u>0,97±0,04*#</u> 57,1
СЭЛР (10 мг/кг)	0,70±0,01	<u>1,19±0,03*</u> 9,2	<u>1,38±0,03*</u> 13,5	<u>1,39±0,04*</u> 15,8	<u>1,28±0,03*#</u> 26,6	<u>1,18±0,03*#</u> 31,4
СЭЛР (25 мг/кг)	0,74±0,02	<u>1,20±0,04*</u> 14,8	<u>1,36±0,04*</u> 16,2	<u>1,35±0,05*#</u> 25,6	<u>1,26±0,06*#</u> 34,2	<u>1,18±0,05*#</u> 37,1
СЭЛР (50 мг/кг)	0,69±0,01	<u>1,15±0,03*</u> 14,8	<u>1,23±0,02*#</u> 27,0	<u>1,19±0,03*#</u> 39,0	<u>1,08±0,03*#</u> 50,6	<u>0,99±0,5*#</u> 57,1
СЭЛР (100 мг/кг)	0,68±0,03	<u>1,13±0,07*</u> 16,7	<u>1,24±0,04*#</u> 24,3	<u>1,26±0,05*#</u> 29,3	<u>1,17±0,05*#</u> 37,9	<u>1,08±0,05*#</u> 42,8
ЛИВ-52 (100 мг/кг)	0,71±0,02	<u>1,18±0,03*</u> 12,9	<u>1,28±0,03*#</u> 22,9	<u>1,26±0,04*#</u> 32,9	<u>1,15±0,04*#</u> 44,3	<u>1,08±0,03*#</u> 47,1

Примечание: в числителе – абсолютные показатели объема лапки, а в знаменателе – ПВА.

* – значения, достоверно отличающиеся от исходных (P<0,05);

– значения, достоверно отличающиеся от контрольных (P<0,05).

В группе животных, получавших СЭЛР и ЛИВ-52, также отмечалось подавление процесса экссудации, индуцированного формалином. Как видно из данных таблицы 3, СЭЛР во всех испытанных дозах уменьшает интенсив-

ность отека лап, особенно при использовании дозы 50 мг/кг. Так, по сравнению с исходным нарастание объема лапок через 4 часа от начала опыта составляло 78,0%, т.е. действие СЭЛР в этой дозе по существу не отличалось

от действия диклофенака натрия. При этом, значение ПВА препарата в указанных сроках наблюдения составляло 27,0-39,0 % и в последующем отчетливо нарастало. Подобный эффект авторами выявлялся и у животных, получавших ЛИВ-52, степень которого была несколько меньшей, чем при применении СЭАР.

Таким образом, СЭАР оказывает тормозящее влияние на развитие экссудативного процесса, индуцированного формалином. При этом, по своей фармако-терапевтической эффективности он не уступает диклофенаку натрия и несколько превосходит ЛИВ-52.

Авторами ранее была установлена безвредность СЭАР. Проведенные исследования по изучению острой токсичности СЭАР на половозрелых самках и самцах крыс показали, что при внутрижелудочном и подкожном введении различных доз сухого экстракта (1000, 2000, 3000, 4000, 5000 и 10000 мг/кг), на половозрелых мышах при внутрижелудочном введении различных доз СЭАР (1000, 2000, 3000, 4000 и 5000 мг/кг) и на кроликах при внутрижелудочном введении различных доз (5000, 7500 и 10000 мг/кг) не вызывается гибель животных. При ежедневном наблюдении за общим состоянием животных в течение первого дня эксперимента в лабораторных условиях и в дальнейшем в динамике в течение 14 дней не наблюдалось токсического действия сухого экстракта. Внешний вид и поведение животных, состояние шерстяного покрова и видимых слизистых оболочек, отношение к пище, подвижность, ритм и частота дыхания не нарушались, что характеризовало отсутствие интоксикации. При этом не наблюдались половые различия. В связи с отсутствием гибели животных рассчитать уровень ЛД₅₀ не представилось возможным. Следовательно, исследуемый сухой экстракт является практически нетоксичным [14]. Учитывая выраженную эффективность в подавлении воспаления, индуцированного различными флавоноидными агентами, можно рекомендовать СЭАР в качестве эффективного, безвредного противовоспалительного средства.

В последние годы установлено, что в механизме противовоспалительной активности веществ, выделенных из лекарственных растений, важная роль принадлежит их антиоксидантной активности. Такой эффект обусловлен содержанием в них фенольных соединений, среди которых ведущее место занимают по-

лифенолы, а именно флавоноиды [15, 16]. В механизме антиоксидантного действия последних важную роль играют следующие процессы: радикал-утилизирующая активность в отношении активных форм кислорода и вторичных продуктов перекисного окисления липидов; хелатирование металлов переменной валентности, участвующих в образовании свободных радикалов; ингибирование активности некоторых прооксидантных ферментов и активация эндогенных антиоксидантов. При этом уделяется отдельное внимание стабилизации мембран путем изменения их текучести вследствие способности флавоноидов проникать в липидный бислой мембран [16, 17]. В пользу такого предположения указывают ранее проведенные авторами исследования, в которых были показаны антиоксидантные свойства СЭАР [18]. В составе исследованного сбора лекарственных растений имеется ряд веществ, связывающих свободные радикалы, тормозящие свободнорадикальное окисление липидов, ингибирующих активность фермента липооксигеназы [15]. Более того, в последние годы у веществ, обладающих мембраностабилизирующим действием, в частности у силимарина, обнаружены свойства угнетать циклооксигеназу, липооксигеназу, активность которых повышается при воспалении [5, 19]. Учитывая это, можно считать, что СЭАР обладает свойством, которое приводит, вероятно, к укреплению мембран тучных клеток и препятствует выходу медиаторов воспаления. Такое мембраностабилизирующее действие препарата, как известно, характерно для соединений, обладающих антиоксидантным действием. Поскольку они, подавляя интенсивность свободнорадикальных процессов, препятствуют повреждению мембран клеток и субклеточных структур. Ранее нами было показано, что СЭАР уменьшает в крови уровень малонового диальдегида, являющегося промежуточным продуктом перекисного окисления липидов [18]. По мнению авторов, последнее связано с тем, что в составе СЭАР содержится большое количество флавоноидов, обладающих антиоксидантным действием [20]. Антиоксиданты, подавляя свободнорадикальное окисление липидов, препятствуют высвобождению из фосфолипидов арахидоновой кислоты – предшественника простагландинов. Вероятность того, что СЭАР обладает ингибирующим влиянием на

активность циклооксигеназы очень низка, однако нельзя исключить, что содержащаяся в СЭЛР глицирризиновая кислота, являющаяся тритерпеноидным гликозидом, обладая противовоспалительным свойством, обеспечивает выраженность фармакодинамического эффекта СЭЛР [21].

Следовательно, СЭЛР, представляющий собой сухой экстракт из лекарственных растений медиазии крупнолистной (*Mediasia macrophylla*), солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), зверобоя шероховатистого (*Hipericum scabrum* L.) и зизифоры цветоножечной (*Ziziphora pedicellata* Pazij & Vved.) обладает отчетливой противовоспалительной активностью, особенно в дозах 50 и 100 мг/кг. Вероятно, механизм такого действия исследуемого соединения состоит в подавлении интенсивности процессов перекисного окисления липидов, ибо, как было указано выше, в составе данного сбора лекарственных растений имеется ряд веществ, связывающих свободные радикалы, тормозящие свободнорадикальное окисление липидов, ингибирующих активность фермента липооксигеназы (15). Наряду с этим, результаты данного исследования указывают на антигистаминное действие СЭЛР, препятствующее развитию асептического воспаления, индуцированного гистамином. Можно предположить, что СЭЛР будет эффективным в лечении не только асептических воспалений, но и заболеваний, сопровождающихся аллергическим фоном.

На основании результатов, приведенных

в настоящей работе, можно заключить, что СЭЛР обладает отчетливым антиэкссудативным действием, не уступающим по своей активности диклофенаку натрия, и отчетливо превосходит препарат, являющийся сухим экстрактом ряда лекарственных растений – ЛИВ-52. Учитывая, что СЭЛР является нетоксичным соединением [22] и обладает достаточно высокой противовоспалительной активностью, он может быть рекомендован в качестве средства для лечения заболеваний, в патогенезе которых ведущая роль отводится воспалению.

Выводы

1. СЭЛР, выделенных из медиазии крупнолистной (*Mediasia macrophylla*), солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), зверобоя шероховатистого (*Hipericum scabrum* L.), и зизифоры цветоножечной (*Ziziphora pedicellata* Pazij & Vved.), у экспериментальных животных отчетливо подавляет процесс экссудации, индуцированный декастраном, формалином и гистамином.

2. СЭЛР по своей противовоспалительной активности превосходит ЛИВ-52 и не уступает эталонному нестероидному противовоспалительному препарату – диклофенаку натрия.

3. Механизм противовоспалительной активности СЭЛР, вероятно, связан с его антигистаминным и антиоксидантным свойством.

4. СЭЛР может быть рекомендован в качестве патогенетического средства в лечении болезней, в патогенезе которых воспаление занимает главенствующую роль.

Работа выполнена при поддержке
гранта ПЗ-20170926458

Источники и литература

1. Самылина И.А., Блинова О.А., Кумышева Л.А. и др. Перспективы создания сухих экстрактов // *Фармация*. – 2006. – №2. – С.43-46.
2. Ghasemian M., Owlia S., Owlia M. Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines // *Advances in Pharmacological Sciences*. – 2016., Article ID 9130979, 11 page. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9130979>.
3. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Мавланов Ш.Р. Патент. Способ лечения воспалительного процесса в эксперименте (Ялигланиси жараёини тажрибада даволаш усули): № IAP 05728. Зарегистрирован 29.12.2018. – г. Ташкент.
4. Шварц Г.Я., Сябаев Р.Д. Методические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. Часть первая*. – М.: Гриф и К., 2012. – С. 746-759.
5. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2005. – Том 4. – №1. – С. 2-20.
6. Kushwaha Sh., Semwal Bh., Upadhyay P.K. Hepatoprotective activity of ethanolic extract of

Euphorbia royleana linn in carbon tetrachloride treated guinea pig // *Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol.4, – №1. – P.22-32.

7. Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.Kh., Asadov N.N. Influence of calcium antonogonists to the course of eccsudative and proliferative phase of aseptic inflammation // *Sciences of Europe*. – 2017. – Vol. 2, №17. – P.21-24.

8. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Улмасов М.А., Эсонбоев А.А. Особенности неспецифической ингибиции циклооксигеназы вольтареном при остром токсическом гепатите // *Доклады Академии наук Республики Узбекистан*. – 2015. – №3. – С. 90-93.

9. Циркин В.И., Хлыбова С.В. Роль гистамина в репродукции // *Вятский медицинский вестник*. – 2006. – № 2. – С. 1-12.

10. Порядина Г.В. Медиаторы воспаления // *Российский Государственный медицинский университет. Методическое пособие*. Москва, 2006. – 22 с.

11. Конг Хонг Хань, Хазиахметова В.Н., Зиганишина Л.Е. Противовоспалительные средства. Эксперим. и клин. фармакол. – 2015. – Том 78. – № 7. – С. 24-31.

12. Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Илюхин С.А. Влияние антигипоксантов на развитие острого формалинового отека // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2015. – Том 13. – №1. – С.41-44.

13. Полуконова Н.В., Новолокин Н.А., Райкова С.В. и др. Противовоспалительная, жаропонижающая и антимикробная активность флаваноидсодержащего экстракта Аврана лекарственно-го (*Gratiola officianilis* L.) // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2015. – Том 78 – №1. – С. 34-38.

14. Рахманов А.Х., Мавланов Ш.Р., Хикматуллаев Р.З. Исследования острой токсичности суммы экстрактов из лекарственных растений // *Материалы II научно-практической конференции с Международным участием «Фармацевтическая наука и практика: Проблемы, достижения, перспективы развития»*. Харьков: 2018. – С. 361.

15. Зверев Я.Ф. Флаваноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2017. – Том.15. – №4. – С. 5-13.

16. Кузьмичева Н.А., Карманова Д.С., Михайлова И.В. Определение антиоксидантной активности извлечений из травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) // *Беликовские чтения. Материалы 4 Всероссийской научно-практической конференции*. – 2015. – С. 102-103.

17. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Ветрова Е.Н. и др. Новый подход в оценке антиоксидантной активности растительного сырья при исследовании процесса аутоокисления адреналина // *Химия растительного сырья*. – 2011. – № 3. – С. 117-121.

18. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х. Влияние СЭЛР на содержание гликогена в печени при ее остром токсическом поражении // *Инфекция, иммунитет и фармакология*. – 2017. – №1. – С. 129-134.

19. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Возможности фармакологической протекции функции печени // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. Смоленск: 2005. – №1. – С. 107-117.

20. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Ходжиматов О.К. Желчегонное средство, патент на изобретение. 2017 г., № IAP 05334.

21. Rakhmanov A.Kh., Khakimov Z.Z., Mavlanov Sh.R. et al. Anti-inflammatory activity of dry extract of medicinal plants // *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. – 2018. – Vo1.5. – №8. – P. 55-57.

22. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Гильдиева М.С. Доклиническое токсикологическое исследование «Лесбохол» – смеси сухих экстрактов из местной флоры // *Фармацевтический вестник Узбекистана*. – 2017. – № 2. – С. 74-81.

Рецензент:

Якубов А.В. д.м.н., проф., зав. кафедрой «Клиническая фармакология»,
Ташкентской медицинской академии