

**Какорин Павел Алексеевич**

**Изучение фармакологических свойств *Caragana jubata***

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва 2018 г.**

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, профессор

Раменская Галина Владиславовна

**Научный консультант:**

академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

Кукес Владимир Григорьевич

**Официальные оппоненты:**

**Бузлама Анна Витальевна** – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», кафедра фармакологии и клинической фармакологии фармацевтического факультета, заведующая кафедрой.

**Романов Борис Константинович** – доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, заместитель генерального директора по научной работе.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений».

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1, а также на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор**

Дроздов Владимир Николаевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Современное состояние фармакотерапии сопровождается во всем мире новым витком в развитии лекарственных средств природного происхождения, основную долю которых составляют препараты растительного происхождения. В настоящее время в медицинской практике России возрастает интерес к фитотерапии. Растительные препараты обладают рядом отличий от синтетических препаратов: основное фармакологическое действие определяется составом биологически активных веществ, имеется широкий спектр терапевтического действия, эффект фитопрепарата зависит от технологии его получения (Кукес В. Г., 2013). Лекарственные растения, применяемые в традиционной медицине, остаются перспективными объектами для изучения их эффективности для внедрения в официальную клиническую практику (Малинка В., Жданова Е., 2000). Большой интерес представляют средства из лекарственного растительного сырья, используемые при хронических и острых формах различных заболеваний, поскольку они, как правило, не вызывают побочных реакций даже при длительном систематическом применении (Сёмкина О. А., 2005).

Карагана гривастая или верблюжий хвост (*Caragana jubata* (Pall.) Poir.) – кустарник семейства бобовые высотой 30–100 см. Ареал произрастания включает лесной и субальпийский пояса. Цветет в июне и размножается семенами. Карагана гривастая используется в этномедицине Восточной Сибири, в Иркутской области, в юго-западных районах Бурятии и юго-восточных областях Тувы. За рубежом – в северной части Китая, в Тибете, а также в Монголии. Часто карагану гривастую используют при заболеваниях кожи и слизистых: при дерматите, гнойничковых поражениях кожи, стоматите, гингивите и ангине (Артемьева И. А., 2009; Bhardwaj P.K., 2013; Павлова П. А., 2015). Внутрь отвар караганы применяют при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и заболеваниях печени (Беркутенко А. Н., Вирек Э. Г., 1995).

На основании литературных данных можно предположить, что основной группой биологических активных веществ караганы гривастой являются полифенольные соединения (флавоноиды). Флавоноиды обладают широким спектром фармакологических эффектов. У них выраженная противовоспалительная активность и сильные антиоксидантные свойства. Поэтому карагана гривастая является перспективным растением для дальнейшего фармакологического исследования при местных воспалительных заболеваниях кожи, а также может обладать гепатопротекторной и гипополипидемической активностью за счет антиоксидантного и мембранопротекторного механизма действия.

**Целью исследования** нашей работы являлось изучение фармакологической активности лиофилизированного водного извлечения *Caragana jubata* (Pall.) Poir. (карагана гривастая).

**Задачи исследования:**

1. Установить основную группу биологически активных веществ лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой для определения ее основной фармакологической активности.
2. Исследовать антиоксидантную активность водного извлечения караганы гривастой *in vitro*.
3. Исследовать острую токсичность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой при пероральном и накожном применении.
4. Изучить дерматотропную активность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой:
  - исследовать противовоспалительную активность при накожном и пероральном применении на модели контактного дерматита;
  - исследовать ранозаживляющую активность при накожном применении на модели линейных ран;
  - исследовать капилляропротекторную активность при пероральном применении на модели ксилоловых петехий.
5. Изучить другие фармакологические свойства лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой:
  - исследовать гепатопротекторную активность на модели острого гепатита, индуцированного парацетамолом;
  - исследовать гипополидемическую активность.

**Научная новизна работы.** Впервые было проведено исследование фармакологической активности растения караганы гривастой. В ходе исследования была установлена выраженная противовоспалительная, капилляропротекторная и ранозаживляющая активность караганы гривастой. Была определена гепатопротекторная, антиоксидантная и гипополидемическая активность караганы гривастой.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Экспериментально обосновано, что лиофилизированное водное извлечение *Caragana jubata* (Pall.) Poir. обладает фармакологической активностью. Полученные результаты показывают целесообразность дальнейшего исследования караганы гривастой в виде разнообразных готовых лекарственных форм.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Основными биологически активными веществами лиофилизированного извлечения караганы гривастой являются полифенольные соединения (флавоноиды).
2. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой обладает антиоксидантной активностью.
3. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой при пероральном и накожном применении не обладает токсичностью.
4. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой обладает противовоспалительной, ранозаживляющей и капилляропротекторной активностью.
5. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой обладает гепатопротекторной активностью.
6. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой обладает гиполипидемической активностью.

**Степень достоверности и апробация работы.** В соответствии с поставленными задачами были использованы современные информативные подходы. Эксперименты проводились с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Strasbourg, 1986). Изучение токсикологических и фармакологических свойств караганы гривастой проводилось согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств (А.Н. Миронов, 2012) с использованием соответствующих методов статистической обработки данных. Достаточный объем проведенных экспериментальных исследований с применением соответствующих поставленным задачам современных методов исследования и статистической обработке полученных данных обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов.

Основные положения диссертации были изложены и обсуждены на III научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья природного происхождения в медицине» (Москва, 2015 г.), VI и VIII научно-практической конференции «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств» (Москва, 2015 и 2017 гг.), всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках «Дней молодежной медицинской науки» (Оренбург, 2015 г.), международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармации и медицины» (Казахстан, 2015 г.), XIV научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием (Владикавказ, 2015 г.), IV и VII научно-практической конференции «Беликовские чтения» (Пятигорск, 2015 и 2017 гг.), IV

научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья природного происхождения в медицине» (Москва, 2016 г.), VI научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ» (Воронеж, 2016 г.), научно-практической конференции «Лекарственные растения ботанического сада» (Москва, 2016 г.), IV и V научно-практической конференции «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Казахстан, 2016 и 2017 гг.) всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармацевтической деятельности» (Казань, 2017).

Апробация научной работы состоялась 27 августа 2018 г. на совместной научной конференции кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева и кафедры фармакологии Института фармации, кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, центра доклинических исследований Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лаборатории фармакокинетики ФГБНУ НИИ В. В. Закусова.

**Внедрение результатов в практику.** Данные, полученные в результате химического анализа караганы гривастой, могут быть использованы для подготовки фармакопейной статьи на сырье. Материалы проведенной экспериментальной работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование Какорина П.А., включающее вопросы изучения фармакологической активности лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология» и областям исследований по следующим пунктам: п.1, п.3, п.5. Область наук данной диссертации – медицинские науки.

**Личный вклад автора.** Автор провел анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы. Автором самостоятельно выполнена экспериментальная часть исследования. Также автором выполнена статистическая обработка, описание и обсуждение полученных результатов, сформулированы выводы и научно-практические рекомендации.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 статьи (3 оригинальных и 1 обзорная) в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации научных результатов диссертаций.

#### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 137 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы, включающего 192 отечественных и 41 зарубежных источников. Работа содержит 23 таблицы и 34 рисунка.

#### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Сырье *C. jubata* было собрано и заготовлено в Кунгуртургском районе (Республика Тыва) весной 2010 и 2015 гг. Идентификация сырья и его морфолого-анатомические признаки проводились в соответствии с методикой, описанной в статье Е.Д. Рыбаковой «Фармакогностическое изучение листьев и травы караганы гривастой *Caragana jubata* (Fabaceae)» (Рыбакова Е.Д., 2014).

В качестве объекта исследования фармакологических свойств было использовано лиофилизированное водное извлечение (ЛВИК), полученное из побегов надземной части *C. jubata*, собранной в 2015 г. в экспериментальной дозе 51,4 мг/кг в пересчете на сухой остаток. Доза была определена согласно литературным данным (Телятьев В.В., 1976). Для исследования химического состава использовалось лиофилизированное водное извлечение, полученное из побегов надземной части *C. jubata*, собранной в 2010 и 2015 гг. Для исследования антиоксидантной активности – водное извлечение из побегов надземной части *C. jubata*, собранной в 2010 и 2015 гг. С учетом коэффициента межвидового переноса (Хабриев Р.У., 2005) были определены дозировки для крыс и мышей. Доза на крысу составляла 308,4 мг/кг, на мышь – 626 мг/кг.

Исследования фармакологической активности ЛВИК были проведены на белых беспородных мышках-самцах массой 20–25 г и на белых крысах – самцах линии Wistar массой 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «КролИнфо» (Московская область, Орехово-Зуевский район).

Результаты исследования были обработаны методами вариационной параметрической статистики с использованием t-критерия Стьюдента и представлены как средняя величина  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ) при помощи пакета статистических программ Statistica 10. Различия считались статистически достоверными при уровне различия  $p \leq 0,05$ . Обозначения в таблицах: \* – достоверное отличие от

интактной группы,  $p \leq 0,05$ ; \*\* – достоверное отличие от контрольной группы,  $p \leq 0,05$ ; # – достоверное отличие от группы сравнения,  $p \leq 0,05$ .

**Методы исследования химического состава (полифенольных соединений) и антиоксидантной активности водного извлечения караганы гривастой.** Исследования проводились с использованием системы ВЭЖХ Agilent 1100 (Agilent Technologies, США), оснащенной бинарным насосом, дегазатором, термостатируемым автосамплером, термостатом колонок, диодно-матричным спектрофотометрическим детектором (ДМД) (Agilent 1100 Series Diode Array) и времяпролетным масс-спектрометрическим (МС) детектором (Agilent 6200 TOF LC/MS). Идентификацию и определение содержания флавоноидов проводили по оригинальной методике для анализа флавоноидов в плодах черники обыкновенной, аронии черноплодной, смородины черной и калины обыкновенной (Перова И. Б., 2014).

Антиоксидантную активность отдельно приготовленных образцов водных извлечений караганы гривастой определяли по торможению ими окисления люминола, которое индуцировали водорастворимыми пероксильными радикалами, образующимися при термическом разложении 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП) (Чехани Н.Р., Тесёлкин Ю.О., 2012).

**Методы токсикологического исследования ЛВИК.** Исследование острой токсичности водного извлечения караганы гривастой при пероральном введении и накожном нанесении определяли на белых мышах – самцах согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 г.), ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности» и ГОСТ 32373-2013 «Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм... испытаний по оценке острой токсичности при накожном поступлении». Раствор ЛВИК испытывали в дозах 626, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000 и 7000 мг/кг.

**Методы исследования дерматотропной активности ЛВИК.** Исследования противовоспалительной активности ЛВИК проведены на белых крысах – самцах линии Wistar с использованием модели контактного дерматита при накожном и пероральном применении (табл. 1). Для индукции контактного дерматита использовали стандартный аллерген – 2,4-динитрохлорбензол (Sigma-Aldrich, США). Продолжительность исследования составляла 12 суток: 4 из них – аппликация 2,4-ДНХБ и 8 – нанесение исследуемых препаратов. В ходе эксперимента для оценки эффективности ЛВИК были использованы следующие данные: балльная оценка проявления контактного дерматита (Смирнов. В. С., Саватеева-Любимова Т. Н., 2013), толщина кожной складки в очаге

воспаления в мм, гематологические показатели крови подопытных крыс. По результатам измерений в конце эксперимента рассчитывали индекс ингибирования воспалительной реакции по формуле (Ершик В. М., Голубцов, В. В., 2012):  $ИИ_{\text{вп}} = \frac{d_0 - d}{d_0} \times 100\%$ , где  $d_0$  – толщина кожной складки до начала лечения, мм,  $d$  – толщина кожной складки после лечения, мм. Чем больше был показатель ИИ, тем более выражено было противовоспалительное действие применяемого препарата. Дополнительными критериями были показатели гистологических исследований, а также активность миелопероксидазы (МПО) в кожном лоскуте животных в области очага контактного дерматита как одного из маркеров воспаления.

Таблица 1

### Схема исследования противовоспалительной активности ЛВИК

| № группы                           | Название группы     | Описание группы  |
|------------------------------------|---------------------|--|
| <b>Накожное применение ЛВИК</b>    |                     |  |
| 1                                  | Интактная<br>n=10   | У крыс не вызывали контактный дерматит и не наносили исследуемые препараты   |
| 2                                  | Контрольная<br>n=10 | Крысам с контактным дерматитом наносили аппликации дистиллированной водой  |
| 3                                  | Опытная<br>n=10     | Крысам с контактным дерматитом наносили аппликации ЛВИК в дозе 10 мг в виде 10%-ного раствора, разведенного дистиллированной водой, что соответствует отвару, приготовленному в соотношении 1:10 (Телятьев В.В., 1976) |
| 4                                  | Сравнения<br>n=10   | Крысам с контактным дерматитом наносили аппликации крема «Акридерм» (бетаметазон) (АО «Акрихин», Россия) в дозе 1 г  |
| <b>Пероральное применение ЛВИК</b> |                     |  |
| 1                                  | Интактная<br>n=10   | У крыс не вызывали контактный дерматит и не вводили им исследуемые препараты   |
| 2                                  | Контрольная<br>n=10 | Крысам с контактным дерматитом внутрижелудочно вводили дистиллированную воду   |
| 3                                  | Опытная<br>n=10     | Крысам с контактным дерматитом внутрижелудочно вводили раствор ЛВИК, разведенного дистиллированной водой, в экспериментальной дозе 51,4 мг/кг (в пересчете на сухой остаток)   |

Исследования ранозаживляющей активности ЛВИК были проведены с использованием модели линейной раны на белых крысах – самцах линии Wistar (табл. 2). Для оценки эффективности ускорения восстановительных процессов после нанесения линейной раны были использованы морфологические показатели заживления раны (формирование рубца, воспалительная инфильтрация в области раны), длина раневой поверхности в мм, оценка скорости эпителизации раны в баллах (Костырко Я.А., Алексеев

К.В., 2014) и показатели тензиометрии раневого рубца. Продолжительность исследования составляла 8 суток с ежедневным нанесением исследуемых препаратов.

Таблица 2

### Схема исследования ранозаживляющей активности ЛВИК

| № группы | Название группы     | Описание группы   |
|----------|---------------------|---|
| 1        | Интактная<br>n=10   | Крысы не подвергались хирургическому вмешательству, и им не наносили исследуемые препараты  |
| 2        | Контрольная<br>n=10 | Крысам с линейной раной наносили аппликации дистиллированной водой  |
| 3        | Опытная<br>n=10     | Крысам с линейной раной наносили аппликации ЛВИК в дозе 10 мг в виде 10%-ного раствора, разведенного дистиллированной водой, что соответствует отвару, приготовленному в соотношении 1:10 (Телятьев В.В., 1976) |
| 4        | Сравнения<br>n=10   | Крысам с линейной раной наносили аппликации метилурациловой мазью («Нижфарм», Россия) в дозе 1 г  |

Исследования капилляропротекторной активности ЛВИК проведены на белых крысах – самцах линии Wistar на модели ксилоловых петехий, где регистрировали время появления первых петехий и их отчетливого окрашивания в области депилированной брюшной стенки крыс (табл. 3). Интенсивность и скорость появления окраски пораженного участка отражала степень поражения капилляров.

Таблица 3

### Схема исследования капилляропротекторной активности ЛВИК

| № группы | Название группы     | Описание группы   |
|----------|---------------------|---|
| 1        | Интактная<br>n=10   | Крысам не вызывали поражения капилляров и не вводили исследуемые препараты  |
| 2        | Контрольная<br>n=10 | Крысам на фоне поражения капилляров внутрижелудочно вводили дистиллированную воду   |
| 3        | Опытная<br>n=10     | Крысам на фоне поражения капилляров внутрижелудочно вводили раствор ЛВИК, разведенного дистиллированной водой, в экспериментальной дозе 51,4 мг/кг (в пересчете на сухой остаток) |
| 4        | Сравнения<br>n=10   | Крысам на фоне поражения капилляров внутрижелудочно вводили водный раствор измельченных таблеток «Аскорутин» (аскорбиновая кислота+рутозид) («Вифитех», Россия) в дозе 100 мг/кг  |

**Методы исследования гепатопротекторной активности ЛВИК.** Исследования гепатопротекторной активности лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой были проведены на белых крысах – самцах линии Wistar (табл. 4) с использованием модели острого гепатита, индуцированного парацетамолом.

Продолжительность исследования составила 14 суток. Введение исследуемых веществ животным проводили по схеме «профилактика + лечение». В течение 7 суток животным опытной группы и группы сравнения внутрижелудочно вводились исследуемые препараты. На 7-е сутки исследования животным всех групп, кроме интактных, через 1 ч после введения препаратов индуцировали острый гепатит. Следующие 7 суток животные получали исследуемые препараты в тех же дозах. Для оценки функционального состояния печени определяли биохимические показатели крови исследуемых животных: АЛТ, АСТ, ЩФ, холестерин, общий билирубин. Методом активированной хемилюминесценции с использованием АБАП в исследуемых гомогенатах печени животных, получавших ЛВИК, была исследована антиоксидантная активность. Анализ гистоморфологических изменений образцов печени крыс проводили с помощью балльной оценки воспаления в соответствии с индексом гистологической активности гепатита по Knodell.

Таблица 4

**Схема исследования гепатопротекторной активности ЛВИК**

| № группы | Название группы     | Описание группы  |
|----------|---------------------|--|
| 1        | Интактная<br>n=10   | У крыс не вызывали острый гепатит и не вводили исследуемые препараты   |
| 2        | Контрольная<br>n=10 | Крысам с острым гепатитом внутрижелудочно вводили дистиллированную воду  |
| 3        | Опытная<br>n=10     | Крысам с острым гепатитом внутрижелудочно вводили раствор ЛВИК, разведенного дистиллированной водой, в экспериментальной дозе 51,4 мг/кг (в пересчете на сухой остаток)      |
| 4        | Сравнения<br>n=10   | Крысам с острым гепатитом внутрижелудочно вводили водный раствор измельченных таблеток «Карсила» (экстракт расторопши пятнистой сухой) (Sopharma, Болгария) в дозе 140 мг/кг |

**Методы исследования гипополипидемической активности ЛВИК.** Исследования гипополипидемической активности ЛВИК были проведены на белых крысах – самцах линии Wistar (табл. 5) с использованием модели экспериментальной гиперлипидемии, вызванной внутрибрюшинным введением масляного раствора Твин-80 (Panreac, США). За 10 суток до индукции гиперлипидемии животным опытной группы внутрижелудочно вводили раствор ЛВИК. После пищевой депривации у опытных животных вызывали гиперлипидемию. На следующие сутки образцы крови крыс отбирались из хвостовой вены для определения биохимических показателей (общего холестерина и триацилглицеридов).

**Схема исследования гиполипидемической активности ЛВИК**

| № группы | Название группы     | Описание группы   |
|----------|---------------------|---|
| 1        | Интактная<br>n=10   | У крыс не вызывали гиперлипидемию и не вводили исследуемые препараты  |
| 2        | Контрольная<br>n=10 | Крысам с гиперлипидемией внутрижелудочно вводили дистиллированную воду  |
| 3        | Опытная<br>n=10     | Крысам с гиперлипидемией внутрижелудочно вводили водный раствор ЛВИК в экспериментальной дозе 51,4 мг/кг (в пересчете на сухой остаток) |

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Результаты исследования химического состава (полифенольных соединений) и антиоксидантной активности водного извлечения караганы гривастой.** ВЭЖХ-ДМД-МС-анализ показал, что в водных извлечениях караганы гривастой содержатся преимущественно моно- и дигликозиды, являющиеся производными О-гидроксилированных флавонолов – мирицетина, кверцетина, кемпферола и О-метилированных флавонолов – изорамнетина, ларицитрина и сирингетина. В качестве основных флавоноидов в водных извлечениях караганы гривастой были идентифицированы кверцитрин, гиперозид, мирицетин-3-рамнозид, авикулярин, ларицитрин-3-рамнозид, 3-рамнозиды изорамнетина и сирингетина. Для караганы гривастой характерно наличие 3-рамнозидов, пентозидов (в том числе 3-арабиноидов и 3-ксилозидов) и софорозидов/3,5-диглюкозидов вышеперечисленных флавонолов. В исследованных экстрактах также присутствовало незначительное количество производных флавонов – дигликозид апигенина и гликозиды диметилированного флавона. Суммарное содержание флавоноидов караганы гривастой в сборе 2010 г. составило 27,15 мг/г, в сборе 2015 г. – 31,27 мг/г.

У исследуемых водных извлечений было подтверждено наличие антиоксидантной активности. Латентный период ХЛ-системы АБАП-люминол увеличивался прямо пропорционально концентрации исследуемых образцов. Аналогичная зависимость была получена и для тролокса – стандартного антиоксиданта при проведении подобных исследований. АОО караганы гривастой, ммоль/г ( $M \pm m$ ): водное извлечение из сбора 2010 г. –  $35,50 \pm 1,366$ , из сбора 2015 г. –  $43,73 \pm 2,486$ .

**Результаты исследования острой токсичности ЛВИК.** Однократное пероральное введение и наружное нанесение максимальной дозы (7000 мг/кг) не вызвало гибели животных. Таким образом, мы можем сделать вывод, что согласно ГОСТ 12.1.007-76 исследуемое вещество соответствует 4-му классу опасности «Вещества малоопасные».

**Результаты исследования противовоспалительной активности ЛВИК на модели контактного дерматита.** Наружное и пероральное применение ЛВИК достоверно уменьшало признаки воспалительного процесса в очаге контактного дерматита. Это проявлялось уменьшением толщины кожной складки и снижением степени воспаления пораженного участка кожи (табл. 6). В опытной группе накожное нанесение и пероральное введение раствора ЛВИК животным способствовало уменьшению выраженности внешних и гистологических признаков контактного дерматита (эрозии эпидермиса, нейтрофильной инфильтрации дермы) при достоверном отличии от показателей контрольной группы животных.

Раствор ЛВИК также устранял признаки воспалительного процесса в периферической крови животных с контактным дерматитом. В начале исследования у всех животных, пораженных контактным дерматитом, наблюдались типичные признаки воспалительной реакции: достоверное увеличение СОЭ, лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево (доля сегментоядерных нейтрофилов увеличивалась, а доля лимфоцитов снижалась). На 7-е сутки в группе животных, получавших раствор ЛВИК, все показатели незначительно улучшились. В последний день исследования у животных контрольной группы еще наблюдались явления лейкоцитоза. Также сохранялся сдвиг лейкоцитарной формулы влево (количество сегментоядерных нейтрофилов было повышено, а лимфоцитов – снижено). Все показатели крови опытной группы достоверно не отличались от показателей у животных интактной группы (табл. 7).

Противовоспалительный эффект ЛВИК выражался в достоверном повышении индекса ингибирования воспалительной реакции: **при накожном применении** – в опытной группе и группе сравнения ( $61,50 \pm 0,24^{**\#}$ ) % и ( $58,68 \pm 0,45^{**}$ ) %, в контрольной группе ( $26,89 \pm 0,17$ ) %; **при пероральном применении** – в опытной группе ( $68,45 \pm 0,26^{**}$ ) %, в контрольной группе ( $45,15 \pm 0,17$ ) %.

Показатели активности воспалительного фермента миелопероксидазы в коже в области очага контактного дерматита у животных опытной группы были достоверно ниже показателей у животных контрольной группы: **при накожном применении** – в контрольной группе пероксидазная активность составляла ( $22,0 \pm 3,7^*$ ) ед/г и достоверно превышала соответствующий показатель в опытной группе ( $13,3 \pm 2,4^{**}$ ) ед/г и в группе сравнения ( $12,5 \pm 3,6^{**}$ ) ед/г, в интактной группе – ( $9,5 \pm 2,8$ ) ед/г; **при пероральном применении** – в контрольной группе пероксидазная активность составляла ( $24,5 \pm 3,5^*$ ) ед/г и достоверно превышала показатель для опытной группы ( $12,4 \pm 4,1^{**}$ ) ед/г и для интактных животных ( $9,1 \pm 2,1$ ) ед/г.

**Влияние изучаемых средств на течение контактного дерматита у крыс,  $M \pm m$  (n=10)**

| Группа   | Тяжесть поражения,<br>баллы | Толщина кожной складки, мм |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| <b>При нахожном применении ЛВИК</b>                      |                             |                            |
| После нанесения 2,4-динитрохлорбензола в течение 4 суток |                             |                            |
| Интактная  | 0                           | 2,5±0,32                   |
| Контрольная  | 4,96±0,18*                  | 7,73±0,80*                 |
| Опытная  | 4,97±0,23*                  | 7,68±0,78*                 |
| Сравнения  | 4,95±0,21*                  | 7,71±0,78*                 |
| 7-е сутки исследования                                   |                             |                            |
| Интактная  | 0                           | 2,5±0,29                   |
| Контрольная  | 4,56±0,15*                  | 6,81±0,76*                 |
| Опытная  | 3,54±0,22*,**               | 5,08±0,55****              |
| Сравнения  | 3,50±0,32*,**               | 5,18±0,34*,**              |
| 12-е сутки исследования                                  |                             |                            |
| Интактная  | 0                           | 2,5±0,31                   |
| Контрольная  | 3,91±0,17*                  | 5,83±0,81*                 |
| Опытная  | 2,43±0,33*,**               | 3,0±0,28****               |
| Сравнения  | 2,45±0,25*,**               | 3,1±0,17*,**               |
| <b>При пероральном применении ЛВИК</b>                   |                             |                            |
| После нанесения 2,4-динитрохлорбензола в течение 4 суток |                             |                            |
| Интактная  | 0                           | 2,5±0,38                   |
| Контрольная  | 4,94±0,18*                  | 9,8±0,60*                  |
| Опытная  | 4,94±0,33*                  | 9,7±0,48*                  |
| 7-е сутки исследования                                   |                             |                            |
| Интактная  | 0                           | 2,5±0,42                   |
| Контрольная  | 4,54±0,20*                  | 7,7±0,54*                  |
| Опытная  | 3,68±0,19****               | 6,0±0,17****               |
| 12-е сутки исследования                                  |                             |                            |
| Интактная  | 0                           | 2,5±0,37                   |
| Контрольная  | 3,81±0,17*                  | 5,1±0,41*                  |
| Опытная  | 2,21±0,38*,**               | 3,1±0,18****               |

Показатели периферической крови крыс с индуцированным контактным дерматитом,  $M \pm m$  (n=10)

| Показатели                    | Группы животных |                        |                        |                        |                        |                           |                         |                          |                           |                          |
|-------------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                               | Интактная       | Контрольная            |                        |                        | Опытная                |                           |                         | Сравнения                |                           |                          |
|                               |                 | После индукции КД      | На 7-е сутки           | На 12-е сутки          | После индукции КД      | На 7-е сутки              | На 12-е сутки           | После индукции КД        | На 7-е сутки              | На 12-е сутки            |
| Накожное применение           |                 |                        |                        |                        |                        |                           |                         |                          |                           |                          |
| СОЭ, мм/ч                     | 2,2±0,14        | 6,14±0,44 <sup>*</sup> | 5,9±0,44 <sup>*</sup>  | 3,2±0,46 <sup>*</sup>  | 6,0±0,32 <sup>*</sup>  | 4,3±0,23 <sup>*,**</sup>  | 3,0±0,41                | 6,11±0,23 <sup>*</sup>   | 4,8±0,32 <sup>*,**</sup>  | 2,9±0,21                 |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 6,9±0,76        | 12,8±0,71 <sup>*</sup> | 12,1±0,43 <sup>*</sup> | 9,3±0,68 <sup>*</sup>  | 12,9±0,76 <sup>*</sup> | 10,4±0,13 <sup>*,**</sup> | 7,0±0,85 <sup>**</sup>  | 11,7±0,52 <sup>*</sup>   | 10,9±0,21 <sup>*,**</sup> | 6,9±0,72 <sup>**</sup>   |
| Палочкоядерные нейтрофилы, %  | 2,9±0,15        | 3,4±0,11 <sup>*</sup>  | 3,3±0,11 <sup>*</sup>  | 3,2±0,12               | 3,3±0,14 <sup>*</sup>  | 3,0±0,13 <sup>*,**</sup>  | 2,9±0,19                | 3,5±0,16 <sup>*</sup>    | 3,0±0,22 <sup>*,**</sup>  | 3,2±0,15                 |
| Сегментоядерные нейтрофилы, % | 14,4±0,74       | 31,0±0,44 <sup>*</sup> | 28,0±0,23 <sup>*</sup> | 23,0±0,20 <sup>*</sup> | 29,0±1,1 <sup>*</sup>  | 25,0±0,23 <sup>*,**</sup> | 14,9±0,72 <sup>**</sup> | 27,9±0,54 <sup>*</sup>   | 25,4±0,37 <sup>*,**</sup> | 13,0±0,1 <sup>**</sup>   |
| Базофилы, %                   | 0,5±0,05        | 1,2±0,05               | 1,3±0,09 <sup>*</sup>  | 0,7±0,02               | 0,8±0,09               | 0,7±0,02                  | 0,6±0,02                | 0,9±0,04 <sup>*,**</sup> | 0,8±0,09 <sup>*,**</sup>  | 0,5±0,06 <sup>**</sup>   |
| Моноциты, %                   | 2,1±0,19        | 3,2±0,14               | 3,3±0,14 <sup>*</sup>  | 2,9±0,2 <sup>*</sup>   | 3,2±0,41               | 3,1±0,2 <sup>*</sup>      | 2,4±0,13                | 2,8±0,32                 | 3,2±0,11 <sup>*</sup>     | 2,3±0,44                 |
| Эозинофилы, %                 | 2,2±0,21        | 4,1±0,2                | 3,9±0,45 <sup>*</sup>  | 3,4±0,15 <sup>*</sup>  | 3,5±0,33               | 3,2±0,12 <sup>*</sup>     | 2,1±0,1 <sup>**</sup>   | 3,4±0,24 <sup>**</sup>   | 3,2±0,33 <sup>*</sup>     | 2,0±0,12 <sup>**</sup>   |
| Лимфоциты, %                  | 80,9±0,46       | 63,0±0,4 <sup>*</sup>  | 61±0,71 <sup>*</sup>   | 67±0,50 <sup>*</sup>   | 63,1±0,7 <sup>*</sup>  | 65±0,54 <sup>*,**</sup>   | 76±0,65 <sup>**</sup>   | 62,3±0,5 <sup>*</sup>    | 66,1±0,4 <sup>*,**</sup>  | 70,1±0,7 <sup>*,**</sup> |
| Пероральное применение        |                 |                        |                        |                        |                        |                           |                         |                          |                           |                          |
| СОЭ, мм/ч                     | 2,1±0,15        | 7,13±0,34 <sup>*</sup> | 6,4±0,51 <sup>*</sup>  | 4,1±0,25 <sup>*</sup>  | 6,9±0,21 <sup>*</sup>  | 4,8±0,23 <sup>*,**</sup>  | 2,9±0,51 <sup>**</sup>  | —                        | —                         | —                        |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 6,5±0,36        | 12,1±0,48 <sup>*</sup> | 12,1±0,22 <sup>*</sup> | 10,3±0,39 <sup>*</sup> | 12,5±0,67 <sup>*</sup> | 10,6±0,14 <sup>*,**</sup> | 6,9±0,78 <sup>**</sup>  | —                        | —                         | —                        |
| Палочкоядерные нейтрофилы, %  | 2,9±0,13        | 3,4±0,21 <sup>*</sup>  | 3,2±0,12 <sup>*</sup>  | 3,0±0,12               | 3,1±0,13               | 3,0±0,13                  | 2,7±0,17 <sup>**</sup>  | —                        | —                         | —                        |
| Сегментоядерные нейтрофилы, % | 13,4±0,53       | 31,2±0,38 <sup>*</sup> | 27,0±0,33 <sup>*</sup> | 19,5±0,26 <sup>*</sup> | 29,2±0,71 <sup>*</sup> | 24,6±0,33 <sup>*,**</sup> | 13,9±0,31 <sup>**</sup> | —                        | —                         | —                        |
| Базофилы, %                   | 0,9±0,07        | 1,0±0,1                | 1,1±0,1                | 0,8±0,06               | 0,7±0,06               | 0,7±0,1                   | 0,9±0,02                | —                        | —                         | —                        |
| Моноциты, %                   | 2,2±0,22        | 3,4±0,22 <sup>*</sup>  | 3,2±0,13 <sup>*</sup>  | 3,0±0,2 <sup>*</sup>   | 3,2±0,14 <sup>*</sup>  | 3,1±0,2 <sup>*</sup>      | 2,8±0,21 <sup>*</sup>   | —                        | —                         | —                        |
| Эозинофилы, %                 | 2,3±0,1         | 3,8±0,3 <sup>*</sup>   | 3,9±0,34 <sup>*</sup>  | 3,5±0,17 <sup>*</sup>  | 4,1±0,21 <sup>*</sup>  | 3,4±0,13 <sup>*</sup>     | 2,8±0,12 <sup>**</sup>  | —                        | —                         | —                        |
| Лимфоциты, %                  | 82,1±0,50       | 64,5±0,51 <sup>*</sup> | 62,9±0,80 <sup>*</sup> | 65,6±0,52 <sup>*</sup> | 63,8±0,67 <sup>*</sup> | 69,8±0,61 <sup>*,**</sup> | 74,6±0,15 <sup>**</sup> | —                        | —                         | —                        |

**Результаты исследования ранозаживляющей активности ЛВИК на модели линейной раны.** Заживление раны происходило от концов линейной раны к центру (табл. 8). Данные тензиометрии раневого рубца крыс в исследуемых группах, Н ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ): контрольная –  $3,308 \pm 0,96$ ; опытная –  $5,088 \pm 1,77^{**}$ ; сравнения –  $6,015 \pm 1,54^{**}$ .

Таблица 8

**Влияние изучаемых средств на динамику заживления линейной раны у крыс,  $M \pm m$  ( $n=10$ )**

| Группа      | Размер раны, см      | Степень эпителизации, баллы |
|-------------|----------------------|-----------------------------|
| 2-е сутки   |                      |                             |
| Контрольная | $3,1 \pm 0,05$       | –                           |
| Опытная     | $3,0 \pm 0,03$       | –                           |
| Сравнения   | $3,0 \pm 0,03$       | –                           |
| 5-е сутки   |                      |                             |
| Контрольная | $2,9 \pm 0,18$       | $1,0 \pm 0,11$              |
| Опытная     | $2,4 \pm 0,20^{**}$  | $2,1 \pm 0,89^{**}$         |
| Сравнения   | $2,0 \pm 0,23^{**}$  | $2,3 \pm 1,01^{**}$         |
| 8-е сутки   |                      |                             |
| Контрольная | $1,7 \pm 0,21$       | $2,2 \pm 0,21$              |
| Опытная     | $0,65 \pm 0,11^{**}$ | $2,9 \pm 0,76^{**}$         |
| Сравнения   | $0,49 \pm 0,23^{**}$ | $2,9 \pm 0,29^{**}$         |

Как видно из представленных данных, применение раствора ЛВИК повышает скорость заживления и прочность раневого рубца. При этом показатели опытной группы не отличались от показателей группы сравнения, что показывает сопоставимое действие исследуемых препаратов.

**Результаты исследования капилляропротекторной активности ЛВИК.** Установлено, что время появления петехий и время их отчетливого прокрашивания у животных опытной группы и группы сравнения достоверно больше, чем те же показатели у животных контрольной группы (табл. 9). Данные результаты показывают, что ЛВИК обладает выраженным капилляропротекторным действием, снижая проницаемость сосудистой стенки.

Таблица 9

**Влияние лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой на проницаемость сосудистой стенки у крыс,  $M \pm m$  ( $n=10$ )**

| Группа животных | Время появления петехий, сек | Отличие от контрольной группы, % | Время отчетливого прокрашивания, сек | Отличие от контрольной группы, % |
|-----------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Контрольная     | $71,5 \pm 2,13$              | –                                | $95,9 \pm 1,84$                      | –                                |
| Опытная         | $123,8 \pm 3,16^{**}$        | $52,5 \pm 2,12^{**}$             | $172,8 \pm 1,14^{**}$                | $75,4 \pm 1,05^{**}$             |
| Сравнения       | $132,4 \pm 2,21^{**}$        | $59,3 \pm 1,87^{**}$             | $181,1 \pm 2,08^{**}$                | $85,2 \pm 1,45^{**}$             |

**Результаты исследования гепатопротекторной активности ЛВИК.** В качестве критериев оценки сохранности печеночной ткани были исследованы некоторые биохимические показатели сыворотки крови крыс: АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин, холестерин (табл. 10).

Таблица 10

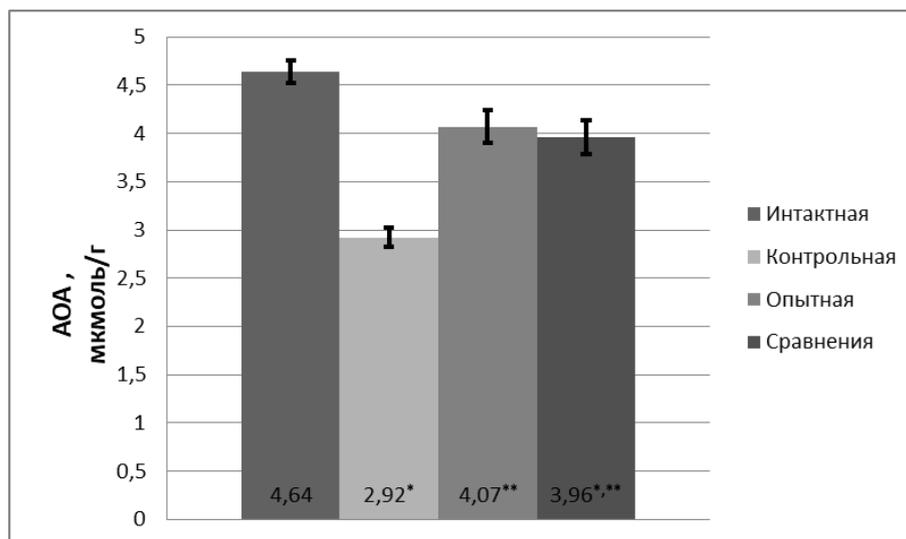
**Влияние ЛВИК на биохимические показатели сыворотки крови крыс ( $M \pm m$ ),  $n=10$**

| Показатель/Группа         | Интактная  | Контрольная | Опытная        | Сравнения      |
|---------------------------|------------|-------------|----------------|----------------|
| 8-е сутки                 |            |             |                |                |
| АЛТ, МЕ                   | 41,2±1,5   | 185,7±11,2* | 75,6±1,8*,**   | 69,9±1,2*,**   |
| АСТ, МЕ                   | 142,5±1,7  | 992,4±15,7* | 324,1±12,8*,** | 332,3±13,1*,** |
| ЩФ, Ед/л                  | 288,4±0,87 | 955,4±1,09* | 648,5±0,97*,** | 667,8±0,87*,** |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 9,1±0,78   | 36,4±1,7*   | 18,2±2,3*,**   | 16,8±1,5*,**   |
| Холестерин моль/л         | 1,43±0,25  | 4,15±0,31*  | 2,53±0,23*,**  | 2,55±0,24*,**  |
| 14-е сутки                |            |             |                |                |
| АЛТ, МЕ                   | 40,7±1,2   | 145,2±12,1* | 54,9±4,1*,**   | 55,4±3,2*,**   |
| АСТ, МЕ                   | 141,5±0,8  | 573,1±13,8* | 232,1±11,6*,** | 221,5±16,3*,** |
| ЩФ, Ед/л                  | 270,4±0,50 | 745,1±1,12* | 408,6±0,45*,** | 426,1±0,68*,** |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 9,2±0,21   | 18,9±1,32*  | 12,1±0,82*,**  | 10,9±0,39*,**  |
| Холестерин моль/л         | 1,41±0,34  | 3,59±0,28*  | 1,93±0,3*,**   | 2,05±0,22*,**  |

На фоне лечебно-профилактического применения раствора ЛВИК и препарата сравнения «Карсила» исследуемые показатели крови по сравнению с показателями контрольной группы были достоверно ниже на следующий день после введения гепатотоксина (парацетамола) (на 8-е сутки введения препаратов) и в конце исследования (на 13-е сутки введения препаратов).

У животных, получавших раствор ЛВИК и препарат сравнения, достоверных изменений АОА гомогенатов печени, по сравнению с данными у интактных животных, не выявлено. В то же время у животных опытной группы АОА гомогенатов печени была в среднем на 39% выше, чем у животных контрольной группы. Что касается группы сравнения, то изучаемый показатель был больше на 35%, чем у крыс контрольной группы, достоверно не отличался от показателя опытной группы, однако был меньше на 15%, чем у животных интактной группы (рис. 1).

При гистологическом исследовании выявлена нормализация морфофункциональных показателей печени крыс, которые получали раствор ЛВИК и препарат сравнения.



**Рисунок 1. Антиоксидантная активность гомогенатов печени крыс, мкмоль/г сырой ткани (n=10) в различных группах**

**Результаты исследования гиполипидемической активности ЛВИК на модели экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной Твин-80.** Результаты исследования гипополипидемической активности ЛВИК представлены в табл. 11.

Таблица 11

**Влияние ЛВИК на биохимические показатели плазмы крови крыс на фоне экспериментальной гиперлипидемии (M ± m), n=10**

| Биохимические показатели      | Группа животных |             |            |
|-------------------------------|-----------------|-------------|------------|
|                               | Интактная       | Контрольная | Опытная    |
| Триацилглицериды (ТАГ), мг/дл | 60,2±6,7        | 93,7±10,2*  | 51,4±6,3** |
| Холестерин (ХС), мг/дл        | 56,9±6,2        | 83,4±8,0*   | 61,2±6,7** |

Полученные данные показывают, что лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой обладает гипополипидемической активностью. Применение раствора ЛВИК способствовало снижению уровня триацилглицеридов и холестерина в плазме крови крыс при достоверном отличии от показателей контрольной группы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментальных исследований лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой было показано, что оно обладает выраженной фармакологической активностью. Методом ВЭЖХ было показано, что профиль флавоноидов караганы представлен в основном флавонолгликозидами – кверцитрином,

гиперозидом, мирицитрином, авикулярином, ларицитрин-3-рамнозидом. Также мы подтвердили антиоксидантную активность сырья караганы гривастой *in vitro* методом активированной хемилюминесценции.

При оценке фармакологических свойств караганы гривастой было показано, что она обладает дерматотропной активностью. Это было подтверждено наличием у караганы гривастой противовоспалительной, ранозаживляющей и капилляропротекторной активности.

Противовоспалительная активность караганы гривастой была подтверждена при ее исследовании в форме лиофилизированного водного извлечения на модели контактного дерматита при накожном и пероральном применении на белых крысах-самцах. Раствор ЛВИК при накожном и пероральном применении способствовал заживлению участка контактного дерматита. В основе механизма развития контактного дерматита, вызванного 2,4-ДНХБ, лежит аллергическое воспаление, которое характеризуется сильным поражением кожных покровов, обширной лейкоцитарной инфильтрацией дермы, повышением интенсивности процессов ПОЛ с выходом воспалительных ферментов в дерму (Zhang M. Fritsch P.W., 2009; Веремейчик А. П., 2003). Основным источником воспалительного фермента миелопероксидазы в пораженной коже являются полиморфноядерные лейкоциты, участвующие в развитии местной воспалительной реакции в острый период (Sun G., 2007). Вероятно, влияние раствора ЛВИК на ускорение заживления пораженного участка при накожном применении обусловлено действием флавоноидов, содержащихся в растении, что нашло подтверждение в наших исследованиях. В опытной группе накожное нанесение и пероральное введение раствора ЛВИК животным способствовало уменьшению выраженности внешних и гистологических признаков контактного дерматита (эрозии эпидермиса, нейтрофильной инфильтрации дермы) по сравнению с контрольной группой. Снижение активности воспалительного фермента миелопероксидазы в коже в области очага контактного дерматита у животных опытной группы подтвердило противовоспалительную активность водного извлечения караганы гривастой. Снижение миелопероксидазной активности также подтверждается гистологическими исследованиями: в отличие от контрольной группы, у животных опытной группы в дерме не отмечалось выраженной инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами. Раствор ЛВИК также устранял признаки воспалительного процесса в периферической крови животных с контактным дерматитом. Повышение показателя индекса ингибирования воспалительной реакции у животных, получавших ЛВИК, подтвердило противовоспалительный механизм действия караганы гривастой (Ершик, В. М., Голубцов, В. В., 2012).

На модели линейной раны было показано наличие ранозаживляющей активности караганы гривастой. Для оценки эффективности регенеративных процессов заживления линейной раны оценивали длину раневой поверхности, скорость эпителизации раны и прочность раневого рубца на разрыв. Полученные в ходе эксперимента данные (при достоверном отличии от показателей контрольной группы) подтвердили наличие ранозаживляющей активности караганы гривастой. Ранозаживляющее действие караганы гривастой, вероятно, связано с тем, что входящие в ее состав БАВ являются сильными антиоксидантами, которые способствуют снижению активности свободных радикалов ПОЛ, при их отрицательном влиянии на регенеративные процессы (Watson, S. Zibadi., 2013).

На модели ксилоловых петехий была подтверждена капилляропротекторная активность караганы гривастой. Показано, что применение раствора ЛВИК снижало проницаемость и увеличивало прочность сосудистой стенки капилляров, пораженных ксилолом. Возможный механизм капилляропротекторного действия основывается на Р-витаминной активности раствора ЛВИК. Под витамином Р подразумевают некоторые вещества из группы флавоноидов (рутин, кверцетин и др.), обладающие способностью снижать проницаемость и ломкость капилляров (Владимиров А. Ю., 2014). В карагане гривастой содержится большое количество флавоноидов – в их число входят рутин, кверцетин и их производные. Данные вещества участвуют в окислительно-восстановительных процессах, тормозят действие гиалуронидазы. Повышается концентрация гиалуроновой кислоты, которая увеличивает эластичность капилляров и снижает их проницаемость.

Также была исследована гепатопротекторная активность караганы гривастой на модели острого гепатита, индуцированного парацетамолом. Известно, что одним из механизмов токсического действия парацетамола является инициация процессов ПОЛ в печени, в результате которой активируется выработка свободных радикалов, способствующих разрушению мембран клеток печени, что снижает активность эндогенной антиоксидантной системы и приводит к нарушению функциональности различных биохимических систем организма (Агарков, А.А., 2009; Яценков А. И., 2013). В качестве критериев сохранности печеночной ткани были исследованы некоторые биохимические показатели сыворотки крови крыс: АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин, холестерин. На фоне лечебно-профилактического применения раствора ЛВИК исследуемые показатели крови по сравнению с показателями у контрольной группы были достоверно ниже после применения парацетамола. Антиоксидантную активность раствора ЛВИК исследовали в гомогенатах печени опытных животных. Развитие острого гепатита

сопровождалось снижением АОА гомогенатов печени на 37% (по сравнению с АОА интактных животных). У животных, получавших раствор ЛВИК, достоверных изменений АОА гомогенатов печени, по сравнению с данными у интактных животных, не выявлено. В то же время у животных опытной группы АОА гомогенатов печени была в среднем на 39% выше, чем у животных контрольной группы. При гистологическом исследовании выявлена нормализация морфофункциональных показателей печени крыс, которые получали раствор ЛВИК. Можно предположить, что гепатозащитное действие караганы гривастой обусловлено тем, что флавоноиды растения ингибируют процессы ПОЛ, обладают мембраностабилизирующей активностью и повышают эффективность эндогенной антиоксидантной системы печени (Куркин В. А., Куркина А. В., 2013).

На модели экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной Твин-80, нами была показана гиполлипидемическая активность караганы гривастой. Это проявлялось снижением основных биохимических показателей гиперлипидемии – триацилглицеридов и холестерина – после 10 суток применения раствора ЛВИК. Механизмом гиперлипидемического действия поверхностного детергента Твин-80 является его способность связывать липиды липопротеинов плазмы крови, образуя мицеллы, которые изолированы от действия фермента липопротеидлипазы (Мухаммед А. А., Максимов М. Л., 2014). Гиполлипидемическое действие караганы гривастой может быть обусловлено наличием в ней флавоноидов, угнетающих всасывание холестерина в кишечнике за счет обменной реакции с желчными кислотами (Николаев С. М., Намсараева Г. Т., 2003).

## ВЫВОДЫ

1. Основная группа биологически активных веществ лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой – флавоноиды – была установлена методом ВЭЖХ-ДМД-МС и представлена в основном флавонолгликозидами: кверцитрином, гиперозидом, мирицитрином, авикулярином, ларицитрин-3-рамнозидом.
2. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой обладает антиоксидантной активностью *in vitro*, которая была установлена методом активированной хемиллюминисценции АБАП.
3. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой при пероральном и накожном применении максимальной дозы (7000 мг/кг) не вызывало гибели животных, что позволяет сделать вывод, что исследуемое вещество не обладает токсичностью и что согласно ГОСТ 12.1.007-76 исследуемое вещество соответствует 4-му классу опасности «Вещества малоопасные».

4. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой обладает дерматотропной активностью:

- при накожном и пероральном применении на модели контактного дерматита проявляется противовоспалительная активность: данные гематологических, гистологических исследований, расчетный показатель ингибирования воспалительной реакции и активность миелопероксидазы в области повреждения кожи показали противовоспалительный механизм действия водного извлечения караганы гривастой при ее накожном и пероральном применении;
- при накожном применении на модели линейных ран проявляется ранозаживляющая активность: данные измерения длины и степени эпителизации раны, а также данные тензиометрии раневого рубца подтвердили наличие ранозаживляющей активности водного извлечения караганы гривастой;
- при пероральном применении на модели ксилоловых петехий проявляется капилляропротекторная активность: увеличение времени появления петехий и их отчетливого прокрашивания подтвердило снижение проницаемости сосудистой стенки капилляров, пораженных ксилолом.

5. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой обладает гепатопротекторной активностью при пероральном применении на модели острого гепатита, индуцированного парацетамолом, что проявилось нормализацией биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, холестерина, общего билирубина), и антиоксидантной активностью гомогенатов печени, которую определяли хемилюминесцентным методом, основанным на окислении люминола, индуцированного 2,2'-азобис(2-амидинопропаном). При гистологическом исследовании выявлена нормализация морфофункциональных показателей печени крыс, которые получали ЛВИК.

6. Лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой обладает гипополипидемической активностью, показанной на модели экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной Твин-80, что проявлялось снижением основных биохимических показателей гиперлипидемии – триацилглицеридов и холестерина.

#### **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Данные, полученные в результате химического анализа *Caragana jubata* (Pall.) Poir., могут быть использованы для подготовки фармакопейной статьи на сырье и для стандартизации лекарственного растительного сырья караганы гривастой. Выраженные

дерматотропные свойства растения *Caragana jubata* (Pall.) Poir. позволяют рекомендовать его для дальнейшего изучения в виде готовых мягких лекарственных форм (мазей, кремов, гелей, линиментов) и для внедрения в дерматологическую практику в качестве вспомогательной симптоматической терапии при воспалительных заболеваниях кожи. Наличие гепатопротекторных и гипополипидемических свойств у караганы гривастой дает основание рекомендовать ее для дальнейшего использования в виде твердых лекарственных форм (таблетки, капсулы и др.) как лечебно-профилактического средства для лиц с заболеваниями печени, а также для профилактики атеросклероза.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Какорин П. А.** Изучение полифенольных соединений (флавоноидов) сухого экстракта караганы гривастой (*Caragana jubata*, Fabaceae) / П.А. Какорин, И.Б. Перова, К.И. Эллер, Г.В. Раменская, Л.А. Павлова // Мат. науч.-практ. конф., посвящённой 70-летию Ботанического сада ФГБОУ ВО Первого МГМУ И.М. Сеченова. Под ред. И.А. Самылиной, А.Н. Луферова. 2016. «Лекарственные растения ботанического сада». Москва, 2016. – С. 53.
2. **Какорин П.А.** Изучение антиоксидантной активности водного извлечения *Caragana jubata* / П.А. Какорин, Е.Д. Рыбакова, Г.В. Раменская, Ю.О. Тесёлкин // Вестник ЮКГФА. Мат. IV науч.-практ. конф. «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» Казахстан, 2016. – Т.4. – № 77. – С. 89-91.
3. **Какорин П. А.** Исследование репаративной активности экстракта *Caragana jubata* fab. / П.А. Какорин, С.В. Козин, Г.В. Раменская // Сбор. Всеросс. науч.-практ. конф. Актуальные проблемы фармацевтической деятельности. Казань, 2017. – С. 50–53.
4. Какорин, П.А. Изучение биологически активных веществ водных извлечений караганы гривастой (*Caragana jubata* (Pall.) Poir.) / П.А. Какорин, И.Б. Перова, Е.Д. Рыбакова, К.И. Эллер, Г.В. Раменская, Л.А. Павлова, Ю.О. Тесёлкин // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2017. – Т. 51. – № 11. – С. 29–34. (переводная версия: Biologically Active Compounds in Aqueous Extracts of *Caragana jubata* (Pall.) Poir./ P. A. Kakorin, I. B. Perova, E. D. Rybakova, K. I. Éller, G. V. Ramenskaya, L. A. Pavlova, Yu. O. Teselkin // **Pharmaceutical Chemistry journal**– 2018. – Vol. 51. – № 11. – P. 1014–1020. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1731-7>)
5. **Какорин П.А.** Исследование безопасности и дерматотропной активности караганы гривастой / П.А. Какорин, С.В. Козин, Г.В. Раменская, Л.А. Павлова // Сеченовский вестник. Мат. VIII науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы оценки безопасности

лекарственных средств» [Электронный ресурс]. Москва, 2017 – № 23 (электрон.опт.диск). – С. 7–8.

6. **Какорин П.А.** Гиполипидемическая активность *Caragana jubata* (Pall.) Poir. / П.А. Какорин // Вестник ЮКГФА. Мат. V науч.-практ. конф. «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» Казахстан, 2017. – Т.4. – № 81. – С. 15–16.

7. **Какорин П.А.** Капилляропротекторная активность *Caragana jubata* / П.А. Какорин // Мат. VII науч.-практ. конф. «Беликовские чтения». Пятигорск, 2017 г. – С. 177–181.

8. **Какорин П. А.** Дерматотропная активность водного извлечения из побегов караганы гривастой на модели атопического контактного дерматита / П.А. Какорин, С.В. Козин, Г.В. Раменская, Л.А. Павлова // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2018. – Т. 81. – №. 3. – С. 28–33.

9. **Какорин П.А.,** Потенциальная биологическая активность и химический состав растения *Caragana jubata* (Pall.) Poir. (Обзор) / П.А. Какорин, О.И. Терёшкина, Г.В. Раменская // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2018. – Т. 52. – № 6. – С.29–34. (переводная версия: Potential Biological Activity and Chemical Composition of *Caragana Jubata* (Pall.) Poir. (Review) / **Р.А. Какорин, О.И. Tereshkina, G.V. Ramenskaya // Pharmaceutical Chemistry journal** – 2018. – Vol. 52. – № 6. – P. 531–535) <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1854-x>

10. **Какорин П.А.** Гепатопротекторная активность водного извлечения из побегов *Caragana jubata* (Pall.) Poir. на модели острого гепатита, индуцированного ацетаминофеном у крыс / П.А. Какорин, И.В. Бабенкова, Ю.О. Тесёлкин, Г.В. Раменская, Т.А. Демура, В.Г. Кукес // **Биомедицинская химия.** – 2018. – Т.64. – №3. – С.241–246.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**АБАП** – 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорид.

**АлТ** – аланинаминотрансфераза.

**АОА** – антиоксидантная активность.

**АсТ** – аспаратаминотрансфераза.

**ВЭЖХ** – высокоэффективная жидкостная хроматография.

**ДМД** – диодно-матричный спектрофотометрический детектор.

**ИГА** – индекс гистологической активности.

**ИИ<sub>вр</sub>** – индекс ингибирования воспалительной реакции.

**КД** – контактный дерматит.

**ЛВИК** – лиофилизированное водное извлечение караганы.

**МПО** – миелопероксидаза.

**МС** – масс-спектрометрический детектор.

**ПОЛ** – перикисное окисление липидов.

**СОЭ** – скорость оседания эритроцитов.

**ТАГ** – триацилглицериды.

**ХЛ** – хемилюминисценция.

**ХС** – холестерин.

**ЩФ** – щелочная фосфатаза.