



УДК 582.912.46:547.965

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЛКОЛЕПЕСТНИКА КАНАДСКОГО (*ERIGERON CANADENSIS* L.) ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

А.Ю. БОТОВ
В.Я. ЯЦЮК
Г.В. СИПЛИВЫЙ

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: dasbot777@gmail.com

В статье изучены перспективы использования липофильного, спиртоводного и водного извлечений из мелколепестника канадского при экспериментальном необструктивном пиелонефрите. Установлено, что введение животным с пиелонефритом, получавшим гентамицин, изучаемых извлечений оказывает разное по выраженности гепатопротекторное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие.

Ключевые слова: липофильное, спиртоводное, водное извлечение, трава мелколепестника канадского, необструктивный пиелонефрит, иммунометаболическая активность.

Введение. Пиелонефрит является одним из самых распространенных заболеваний почек в любых возрастных группах, частота которых за последние годы увеличилась и занимает второе место в структуре заболеваний после острой респираторно-вирусной инфекции [8, 19]. Пиелонефрит имеет тенденцию к длительному течению, хронизации процесса и является основой глубоких морфологических, энзиматических, мембранодестабилизирующих нарушений в почках, что в свою очередь вызывает системные иммунометаболические нарушения [7, 9].

Комплексное лечение необструктивного пиелонефрита наряду с традиционной антибактериальной терапией включает средства растительного происхождения, обладающие целым рядом преимуществ перед синтетическими препаратами. Растительные средства, как правило, обладают низкой токсичностью, минимальным количеством негативных реакций при длительном применении, широким спектром фармакологической активности, обусловленной наличием различных классов биологически активных веществ, хорошей совместимостью с различными группами фармакологических средств. К числу таких растений относится мелколепестник канадский, применяемый в народной медицине в виде жидкого экстракта как диуретическое средство при асците, дизентерии. Отвар наружно – при болезнях глаз, дерматозах, для улучшения роста волос; настой из травы мелколепестника канадского – как гемостатическое, противовоспалительное средство, при диарее, дизентерии, мочекаменной болезни. Эфирное масло мелколепестника канадского используется при метроррагиях, проявляет фитонцидную активность [13].

Однако, исходя из широкого набора содержащихся в нем биологически активных классов, применение его неоправданно сужено, что приводит к неэффективному использованию такого ценного растительного сырья, как мелколепестник канадский.

Целью работы является разработка экспериментального обоснования для включения в комплексную терапию необструктивного пиелонефрита мелколепестника канадского с целью коррекции выявленных иммунометаболических нарушений.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования служили масляные, спиртоводные и водные извлечения из травы мелколепестника канадского, заготовленного в период цветения – начала плодоношения на территории Курской области в 2010-2011 гг. Масляное извлечение представляет собой смесь каротиноидов, хлорофиллов, жирных кислот, стеринов, спиртов, тяжелых терпеноидов [2, 14]. Спиртоводное извлечение содержит в основном производные 2-фенил-бензо-γ-пирона, бензо-α-пирона и фенолкарбоновых кислот [2]. Водное извлечение представлено органическими кислотами, аминокислотами, дубильными веществами, полисахаридным комплексом, включающим глюкозу, галактозу, рамнозу, ксилозу, глюкуроновую и галактуроновую кислоты [2].

Опыты проводили на крысах Вистар, массой 180-220 г. Животные содержались в одинаковых условиях, на обычном пищевом рационе. Все исследования проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Животных выводили из опыта декапитацией под эфирным наркозом. Модель необструктивного пиелонефрита создавали путем однократного внутрижелудочного введения ртути дихлорида в дозе 2 мг/кг и внутрибрюшинной инъекцией предварительно оттитрованных доз суточной агаровой культуры *Staphylococcus aureus*, содержащих 1×10^8 микробных тел в 0,5 мл раствора [7]. Части животным с пиелонефритом внутримышечно, однократно в течение 5 дней вводили гентамицин в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг. Используемые дозы гентамицина соответствовали рекомендованным терапевтическим дозам, пересчитанным с учетом со-



отношения поверхности тела биологического объекта и его массы, по общепринятой формуле межвидового переноса доз с применением коэффициента пересчета в зависимости от массы тела.

Предварительно на здоровых животных определяли острую токсичность масляных, спиртоводных извлечений и полисахаридного комплекса, выделенных из мелколепестника канадского по методике [18]. С этой целью животным вводили внутривенно полученные извлечения в трех дозах: масляное извлечение в дозах 3 мг/кг, 9 мг/кг, 15 мг/кг; спиртоводное извлечение в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг, 50 мг/кг; полисахаридный комплекс в дозах 50 мг/кг, 150 мг/кг, 250 мг/кг, растворенных в 0,5 мл соответствующего растворителя. Наблюдения за животными проводили в течение 24 часов.

Исследование анальгетической активности выделенных растительных объектов проводили на мышах с использованием модели «уксусных корчей» и модели формалиновой болевой реакции [3, 17]. Растительные извлечения вводили внутривенно, однократно: масляное извлечение в дозе 3 мг/кг, спиртоводное извлечение в дозе 10 мг/кг, полисахаридный комплекс в дозе 50 мг/кг, а в качестве препарата сравнения использовали анальгин в дозе 5 мг/кг.

Модель острого асептического воспаления воспроизводили по методике [16]. Результаты влияния полученных извлечений на выраженность воспалительного процесса оценивали через 24 часа после инъекции формалина, по разнице масс воспаленных и контрольных лапок по отношению к весу животного.

Изучение антимикробной активности проводили методом диффузии в агар и методом серийных разведений [4]. В качестве тестовых микроорганизмов использовали *Escherichiacoli* и *Staphylococcus aureus*.

О состоянии выделительной функции почек судили по концентрации мочевины и креатинина в крови. Метаболическое состояние гепатоцитов оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) [12]. Антиоксидантный статус эритроцитов характеризовали по активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГР) [10]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [1] и малонового диальдегида (МДА) [15]. Иммунологическую реактивность животных оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке [11].

Статистическую обработку результатов проводили путем вычисления средних арифметических изучаемых показателей и их стандартных отклонений. Существенность различий средних величин оценивали по критериям Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни [5-6].

Результаты исследования и их обсуждение. Определение острой токсичности полученных извлечений показало их низкую токсичность. При введении изучаемых доз не регистрировалась гибель ни одного животного в течение 24 часов. Оценка анальгетической активности выделенных объектов показала их высокую активность, сопоставимую со стандартом. Наиболее выраженная анальгетическая активность отмечалась у масляного и спиртоводного извлечения. Изучение влияния извлечений на интенсивность асептического воспаления показало, что наиболее выраженное действие оказывает спиртоводное извлечение. Анализ антимикробной активности полученных растительных извлечений показал, что наиболее эффективным в отношении *E. coli* и *Staphylococcus aureus* было спиртоводное извлечение.

Развитие необструктивного пиелонефрита сопровождается резким нарушением выделительной функции почек, что манифестируется повышением в крови уровня мочевины и креатинина. Введение животным с пиелонефритом гентамицина дозозависимо усиливает нарушение выделительной функции почек. Введение крысам с пиелонефритом, получавшим гентамицин, масляного, спиртоводного извлечения и полисахаридного комплекса приводит к усилению или нормализации выделительной активности почек (табл. 1).

Таблица 1

Уровень мочевины и креатинина у животных с пиелонефритом, получавших гентамицин и извлечения из мелколепестника канадского

Условия опыта	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л
1. Контроль (здоровые крысы)	130,4±12,8	10,8±1,2
2. Крысы с пиелонефритом + гентамицин	286,3±27,3* ¹	38,2±3,6* ¹
3. Крысы с пиелонефритом + гентамицин + масляное извлечение	201,8±20,1* ^{1,2}	21,8±2,2* ^{1,2}
4. Крысы с пиелонефритом + гентамицин + спиртоводное извлечение	141,5±15,1* ²	11,8±1,6* ²
5. Крысы с пиелонефритом + гентамицин + полисахаридный комплекс	196,3±18,4* ^{1,2}	19,6±1,9* ^{1,2}

Примечание: * – достоверность при $p \leq 0,05$.

Наиболее эффективное действие оказывало спиртоводное извлечение.

При различных формах стресса, в том числе и при пиелонефрите, усиливаются окислительные процессы клеточных мембран. Известно, что при пиелонефрите вследствие нарушения азотистого и водно-солевого обмена страдают функции всех органов и систем организма. Формируется процесс срочной адаптации, что сопровождается напряжением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. В результате повышенной выработки кортикостероидов происходит снижение как клеточного, так и гуморального иммунитета.

При введении полученных извлечений из изучаемого сырья животным с пиелонефритом, получавшим гентамицин, происходит улучшение метаболического состояния гепатоцитов, снижение интенсивности окислительных процессов, усиление антиоксидантной защиты и ГИО (табл. 2, 3).

Таблица 2

Метаболическое состояние гепатоцитов у животных с пиелонефритом, получавших гентамицин и извлечение из мелколепестника канадского

Условия опыта	АСТ, ммоль/ч×л	АЛТ, ммоль/ч×л	ЩФ, ммоль/ч×л
1. Контроль (здоровые крысы)	0,24±0,04	0,36±0,03	0,016±0,001
2. Крысы с пиелонефритом + гентамицин	0,75±0,07	0,87±0,08	0,027±0,002
3. Крысы с пиелонефритом + гентамицин + масляное извлечение	0,51±0,05 ^{*1,2}	0,59±0,06 ^{*1,2}	0,021±0,002 ^{*1,2}
4. Крысы с пиелонефритом + гентамицин + спиртоводное извлечение	0,28±0,03 ^{*2}	0,41±0,04 ^{*2}	0,015±0,001 ^{*2}
5. Крысы с пиелонефритом + гентамицин + полисахаридный комплекс	0,52±0,05 ^{*1,2}	0,54±0,06 ^{*1,2}	0,022±0,002 ^{*1,2}

Примечание: * – достоверность при p≤0,05.

Таблица 3

Окислительные процессы у животных с пиелонефритом, получавших гентамицин и извлечения из мелколепестника канадского

Условия опыта	СОД, ЕД/мл эритроцитов	ГР, мкмоль/ мл эритроцитов	МДА, мкмоль/л	АГП, ΔD233 на 1 мл плазмы	АОК, 10 ³ /орган
1. Контроль (здоровые крысы)	57,2±5,1	49,4±4,1	38,4±3,4	1,6±0,1	29,7±2,8
2. Крысы с пиелонефритом + гентамицин	29,1±2,9	23,3±2,4	51,2±5,1	4,7±0,4	14,2±1,4
3. Крысы с пиелонефритом + гентамицин + масляное извлечение	41,2±4,2 ^{*1,2}	38,4±3,4 ^{*1,2}	42,3±4,1 ^{*1,2}	3,1±0,3 ^{*1,2}	21,3±2,1 ^{*1,2}
4. Крысы с пиелонефритом + гентамицин + спиртоводное извлечение	55,1±5,6 ^{*2}	48,3±4,7 ^{*2}	37,1±3,7 ^{*2}	1,9±0,1 ^{*2}	28,4±2,6 ^{*2}
5. Крысы с пиелонефритом + гентамицин + полисахаридный комплекс	42,1±4,1 ^{*1,2}	37,9±3,2 ^{*1,2}	41,8±4,2 ^{*1,2}	2,9±0,3 ^{*1,2}	20,8±2,1 ^{*1,2}

Примечание: * – достоверность при p≤0,05.

Наиболее эффективными были липофильное и спиртоводное извлечения.

Эффективностью данных извлечений можно объяснить тем, что усиливать антиоксидантную активность и нормализовать окислительные процессы могут как флавоноидные (спиртоводное), так и терпеноидные (масляное) компоненты извлечений. Флавоноиды действуют как «ловушка» для свободных радикалов, а терпеноиды препятствуют образованию свободных радикалов.

Выводы. Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать дальнейшее изучение целесообразности использования извлечений из мелколепестника канадского при комплексном лечении пиелонефрита.



Литература

1. Бенисевич, В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопросы медицинской химии. – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596-599.
2. Ботов, А.Ю. Мелколепестник канадский (*Erigeron canadensis* L.). Перспективы использования в медицине / А.Ю. Ботов, В.Я. Яцюк, Г.В. Сипливый // Сб. материалов II Междунар. науч.-практ. конф. «Классические подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес». – Белгород, 2012. – С. 118-120.
3. Гацура, В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 143 с.
4. Государственная Фармакопея СССР. Доп. – Вып.2. – 11-е изд. – М. : Медицина, 1990. – 210 с.
5. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л. : Медицина, 1978. – 294 с.
6. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л. : Медицина, 1973. – 141 с.
7. Есилевский, Ю.М. Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 368 с.
8. Калугина, Г.В. Хронический пиелонефрит / Г.В. Калугина, М.С. Клушанцева, Л.Ф. Шехаб // Клиническая медицина. – 1996. – № 2. – С. 54-56.
9. Лопаткин, Н.А. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита у взрослых / Н.А. Лопаткин, И.И. Деревянко // Клиническая антибиотикотерапия. – 2000. – № 1(3). – С. 45-47.
10. Макаренко, Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени / Е.В. Макаренко // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 48-50.
11. Мальберг, К. Метод локального гемолиза / К. Мальберг, Э. Зигль // Иммунологические методы : пер. с англ. – М. : Медицина, 1987. – С. 262-267.
12. Подымова, С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова – М. : Медицина, 1998. – 544 с.
13. Растительные ресурсы СССР / П.Д. Соколов. – СПб., 1993. – С. 112-114.
14. Северин, А.П. Изучение химического состава липофильной фракции некоторых видов семейства *asterales* / Северин А.П., Яцюк В.Я., Сипливый Г.В., Сипливая Л.Е., Ботов А.Ю. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2; URL: www.science-education.ru/102-5807 (дата обращения: 29.03.2012).
15. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66-68.
16. Стрельников, Ю.Е. Сравнительная характеристика противовоспалительного действия некоторых пиримидиновых производных / Ю.Е. Стрелков // Фармакология и токсикология. – 1960. – Т. 23, № 6. – С. 526-531.
17. Тринус, Ф.П. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих веществ : метод. руководство / Ф.П. Тринус, В.М. Клебанов, Н.А. Мохоорг. – Киев, 1974. – 29 с.
18. Штабский, Б.М. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б.М. Штабский // Гигиена и санитария. – 1980. – № 10. – С. 49-61.
19. O'Donnell, J. Selecting drug regimens for urinary tract infection: current recommendations / J. O'Donnell, S. Gelone, E. Abrutyn // *Infect Med.* – 2002. – № 19. – P. 14-22.

PROSPECTS OF ERIGERON CANADENSIS L. USING AT NONOBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS

A.Yu. BOTOV
V.Y. YATSUK
G.V. SIPLIVYI

Kursk State Medical University

e-mail: dasbot777@gmail.com

In this article we have studied the prospects of using of lipophilic, ethanol and water extracts from *Erigeron canadensis* L. at experimental nonobstructive pyelonephritis. It is established, that injection with studied extraction of animals, infected with pyelonephritis (animals received gentamicin) has different effects: hepatoprotective, antioxidant and immunomodulating activities.

Keywords: lipophilic, ethanol, water extracts, herb of *Erigeron canadensis* L., nonobstructive pyelonephritis, immunometabolic activity.