

Е. Ю. Юрченко¹, О. Я. Мищенко¹,
Н. А. Гербина², И. Ю. Капустянский³

Скрининговое исследование холеретического и холекинетического эффектов густого экстракта цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare L.*)

¹Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национального фармацевтического университета, г. Харьков

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

³Учебно-научный тренинговый центр химико-технологических исследований
Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Ключевые слова: желчегонная активность,
цветки пижмы обыкновенной, заболевания
органов гепатобилиарной системы

По данным мировой медицинской статистики болезни органов пищеварения (БОП) являются одной из основных причин смерти трудоспособного населения и за последние два года показывают значительный прирост как по показателю впервые выявленных заболеваний, так и по показателю летальности. Согласно результатам международного исследования Global Burden of Disease, БОП являются третьими среди пяти основных причин смерти в Украине [1]. Таким образом, эффективная профилактика и своевременная фармакологическая терапия БОП – это насущная медико-экономическая проблема с высоким уровнем актуальности, для разрешения которой в клинической практике используется широкий спектр лекарственных средств как синтетического, так и природного происхождения [2].

Проведенный анализ данных статистического наблюдения выявил, что среди БОП наиболее распространенными на данный момент являются заболевания гепатобилиарной

системы, для которых характерна как высокая степень хронизации, так и значительная частота обострений при хроническом течении [1, 3]. В связи с этим выбор препаратов для их терапии оказывается обусловлен не только доказанной эффективностью, но и высокой степенью безопасности при длительном применении или частом повторении курсового приема. Значительный клинический опыт результативного применения гепатотропных препаратов растительного происхождения (ГПРП) является предпосылкой включать данные лекарственные средства в алгоритмы фармакотерапии большинства заболеваний билиарной системы [2, 4].

Ключевое место среди ГПРП занимают препараты на основе лекарственных растений, содержащих флавоноиды [5]. Одним из лекарственных растений, ведущей группой биологически активных веществ (БАВ) которого выступают флавоноиды, является пижма обыкновенная (*Tanacetum vulgare L.*) [6, 7].

В настоящее время во второе дополнение издания ГФУ внесены цветки пижмы обыкновенной (ЦПО), содержащие такие группы БАВ, как флавоноиды, эфирные масла, органические кислоты, полисахариды, дубильные

вещества, алкалоиды [8, 9]. Разнообразии групп БАВ, находящихся в ЦПО, определяет широкий спектр проявляемых ими фармакологических эффектов, а особенного внимания заслуживает избирательное влияние на печень. Основной характеристикой функционального состояния печени является ее экскреторная активность, так как желчь, наряду с пищеварительной, выполняет также метаболическую роль в организме [10].

Цель исследования – скрининговое исследование холеретического и холекинетического эффектов густого экстракта ЦПО (*Tanacetum vulgare L.*) (ГЭЦПО) на здоровых животных.

Материалы и методы. Исследуемый ГЭЦПО был получен на кафедре ботаники НФаУ под руководством профессора Т. Н. Гонтовой и был стандартизован по содержанию суммы флавоноидов (3,69 % в пересчете на лютеолин) и суммы гидроксикоричных кислот (16,88 % в пересчете на хлорогеновую кислоту) [11].

Исследование безопасности стандартизованного ГЭЦПО и его влияния на экскреторную активность печени здоровых животных проводилось на базе Учебно-научного института прикладной фармации НФаУ, аттестованного ГЭЦ МЗ Украины.

Первым этапом исследований субстанции, проводимых в ходе разработки нового препарата, является изучение его безопасности на молодых половозрелых грызунах обоих полов. Изучение токсикологических характеристик показало, что внутрижелудочное введение ГЭЦПО половозрелым крысам обоих полов в дозе 5000 мг/кг не приводит к гибели животных и не оказывает негативного влияния на состояние органов и систем животных в целом. Так, ГЭЦПО относится к 5 классу токсич-

ности веществ и является практически нетоксичным.

Результаты предварительно проведенного токсикологического исследования доз, значительно превышавших предполагаемую максимальную суточную терапевтическую дозу изучаемой нами субстанции для человека, позволили продолжить изучение ее основных фармакологических свойств. Так, следующим этапом доклинического исследования ГЭЦПО было определение ее условно-эффективной дозы по выраженности желчегонного эффекта.

Изучение желчегонной активности субстанции производили на интактных беспородных самцах белых крыс. Во время эксперимента животных содержали в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом «день-ночь» и свободным доступом к воде и корму. Все манипуляции проводили в соответствии с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей» [12] и методическими рекомендациями ГЭЦ МЗУ «Доклинические исследования лекарственных средств» [13]. Распределение животных по группам в эксперименте проводили согласно принципу рандомизации.

При выборе диапазона изучаемых доз руководствовались данными литературы, в частности результатами исследований кафедры ботаники НФаУ под руководством профессора Т. Н. Гонтовой, проведенных в ходе подготовки монографии «Пижмы цветки» в ГФУ 2.1-2.2 [14].

Исследуемую субстанцию ГЭЦПО в дозах 50, 100, 150 мг/кг и препараты сравнения вводили животным внутрижелудочно один раз в сутки за 1 ч до кормления на протяжении 14 дней.

Животные были разделены на группы: 1 – интактный контроль (животные получали дистиллированную воду); 2 – животные, получавшие ГЭЦПО в дозе 50 мг/кг; 3 – животные, получавшие ГЭЦПО в дозе 100 мг/кг; 4 – животные, получавшие ГЭЦПО в дозе 150 мг/кг; 5 – животные, получавшие референс-препарат – настой сбора «Фитогепатол» (производства ЧАО «Лектравы») в дозе 0,5 мл 10 % настоя на 100 г массы животного; 6 – животные, получавшие референс-препарат урсодезоксихолевую кислоту (капсулы «Урсофальк» производства «Др. Фальк Фарма» по 250 мг) в дозе 20 мг/кг. Дозы референс-препаратов рассчитывали исходя из рекомендаций инструкции по применению с помощью коэффициентов видовой чувствительности Ю. А. Рыболовлева.

За сутки до начала сбора желчи животных лишали пищи, оставляя свободный доступ к воде. На 14 день эксперимента исследуемые субстанции вводились за 1 ч до начала сбора желчи, интактные животные получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением тиопентал-натрия в дозе 50 мг/кг. У наркотизированных животных в общем желчном протоке фиксировали полиэтиленовую канюлю, через которую вся выделенная желчь поступала в пробирку. Показатель объема выделенной за 60 мин желчи регистрировали ежечасно после введения исследуемого экстракта и препаратов сравнения путем забора желчи из пробирки. Сбор желчи проводили на протяжении 3 ч и рассчитывали скорость желчеотделения (мг/мин/100 г массы тела).

Оценку результатов исследования проводили с применением пакета стандартных программ статистики,

для всех видов статистического анализа значимыми считали различия при $p < 0,05$ [15, 16].

Результаты и их обсуждение. Влияние на экскреторную функцию печени ГЭЦПО и референс-препаратов оценивали по увеличению объема выделяемой в ходе эксперимента желчи и по скорости ее выделения. Полученные результаты экспериментов представлены в таблице.

Результаты проведенного скринингового исследования показали, что наиболее выраженную желчегонную активность (ЖА) проявляет ГЭЦПО в дозе 100 мг/кг, она максимально проявляется на 1 ч наблюдения и сохраняется стабильно высокой на протяжении всего периода наблюдения. ЖА ГЭЦПО в дозе 100 мг/кг достоверно (критерий Ньюмана-Келса) превосходит показатели других доз данной субстанции и референс-препаратов как в абсолютных величинах объема выделенной желчи, так и по относительному параметру скорости желчеотделения.

Как видно из таблицы, ГЭЦПО во всех исследуемых дозах достоверно стимулирует желчеотделение, увеличивая объем желчи, выделяемой опытными животными по сравнению с интактными в 1,8–2,8 раза. Анализ данных таблицы показывает, что наиболее эффективная доза ГЭЦПО – 100 мг/кг проявляет стойкую ЖА, которая характеризуется высокой по сравнению с интактной группой скоростью желчеотделения, равной 6,26; 4,04 и 3,37 мг/мин/100 г на 1 ч, 2 ч и 3 ч наблюдения соответственно. Следует отметить, что ЖА ГЭЦПО не является дозозависимой – в дозе 150 мг/кг ГЭЦПО проявляет меньшую эффективность, чем в дозе 50 мг/кг.

Заслуживает внимания также и тот факт, что ЖА ГЭЦПО на 1 ч

Показатели холеретической и холекинетической активности густого экстракта цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.)

Группа	Объем выделенной желчи, мл			Скорость желчеотделения, мг/мин/100 г		
	1 ч	2 ч	3 ч	1 ч	2 ч	3 ч
Интактный контроль (n = 6)	0,44 ± 0,04	0,08 ± 0,02	0,06 ± 0,02	2,24 ± 0,23	0,42 ± 0,06	0,29 ± 0,08
Густой экстракт цветков пижмы обыкновенной (<i>Tanacetum vulgare</i> L.), 50 мг/кг (n = 6)	0,77 ± 0,08*	0,37 ± 0,02*	0,07 ± 0,02	4,31 ± 0,68	2,10 ± 0,34	0,37 ± 0,13
Густой экстракт цветков пижмы обыкновенной (<i>Tanacetum vulgare</i> L.), 100 мг/кг (n = 6)	0,98 ± 0,08*, **, ***	0,63 ± 0,08*, **, ***	0,53 ± 0,07*, **, ***	6,26 ± 0,42*, **, ***	4,04 ± 0,52*, **, ***	3,37 ± 0,36*, **, ***
Густой экстракт цветков пижмы обыкновенной (<i>Tanacetum vulgare</i> L.), 150 мг/кг (n = 6)	0,72 ± 0,10*	0,50 ± 0,04**	0,25 ± 0,05***	4,07 ± 0,99	2,78 ± 0,24***	1,39 ± 0,40
Фитогепатол, 5 мл/кг (n = 6)	0,75 ± 0,07*	0,40 ± 0,05	0,21 ± 0,05***	4,44 ± 0,78	2,44 ± 0,68	1,25 ± 0,42
Урсофальк, 20 мг/кг (n = 6)	0,67 ± 0,07*	0,35 ± 0,05	0,10 ± 0,03	3,82 ± 0,51	2,03 ± 0,39*	0,57 ± 0,22

Примечание: *Достоверно по сравнению с показателем группы интактного контроля (критерий Ньюмана-Келса), $p < 0,05$, **достоверно по сравнению с показателем группы «Фитогепатол» (критерий Ньюмана-Келса), $p < 0,05$, ***достоверно по сравнению с показателем группы «Урсофальк» (критерий Ньюмана-Келса), $p < 0,05$, n – количество животных в группе.

наблюдения на 41 % превосходит показатель растительного препарата, аналога по фармакологическому действию, многокомпонентного сбора «Фитогепатол» и на 64 % препарата синтетического происхождения «Урсофальк», применяемого в качестве средства базовой фармакотерапии холестаза.

Также установлено, что ЖА ГЭЦПО по прошествии времени от момента приема снижается постепенно, в то время как ЖА референтных препаратов имеет тенденцию к более стремительному угасанию после 1 ч наблюдения. Из таблицы видно, что ЖА ГЭЦПО в дозе 100 мг/кг снижается на 32 % и 66 % на 2 ч и 3 ч наблюдения соответственно, при этом ЖА сбора «Фитогепатол» падает более резко на 45 % и 72 % соответственно, ЖА препарата «Урсофальк» также снижается на 47 % на 2 ч и на 85 % к концу эксперимента.

Таким образом, оценивая полученные в данном исследовании результаты, следует отметить, что ГЭЦПО

обладает выраженной ЖА в сочетании с высоким уровнем безопасности.

Выводы

1. Установлено, что ГЭЦПО оказывает выраженное стимулирующее влияние на экскреторную функцию печени, которое определяется достоверным увеличением как объема выделяемой желчи, так и скорости ее оттока.
2. Установлена условно-эффективная доза ГЭЦПО, которая составляет 100 мг/кг. Желчегонная активность ГЭЦПО не является дозозависимой. По силе холеретического и холекинетического эффектов ГЭЦПО достоверно превосходит препараты сравнения многокомпонентный растительный сбор «Фитогепатол» и препарат урсодезокси-холевой кислоты «Урсофальк».
3. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием дальнейшего изучения ГЭЦПО как перспективного желчегонного средства.

1. Тягар хвороб органів травлення. Висновки з Дослідження глобального тягара хвороб у 2019 році. [Електронний ресурс]. Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». URL: <https://phc.org.ua/news/tyagar-khvorob-organiv-travlennya-visnovki-z-doslidzhennya-globalnogo-tyagarya-khvorob-u-2019>.
2. Петренко І. Сучасні тенденції в лікуванні захворювань органів травлення: від гастропротекції до метаболічної терапії [Електронний ресурс]. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020. № 19. С. 56–57. URL: <https://health-ua.com/article/62208-suchasn-tendentc-vlkuvann-zahvoryuvan-organiv-travlennya-vid-gastroprotektc-d>.
3. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе [Електронний ресурс]. В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких и др. *Доктор.Ру*. 2019. № 3 (158). С. 6–10. URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/bremya-zabolevaniy/>.
4. Мехтиев С. Н., Оковитый С. В., Мехтиева О. А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта. [Електронний ресурс]. *Лечащий врач*. 2016. № 8. URL: <https://www.lvrach.ru/2016/08/15436533>.
5. Беловол А. Н., Князькова И. И. Клиническая фармакология гепатопротекторов [Електронний ресурс]. *Ліки України*. 2019. № 5–6 (231–232). С. 18–25. URL: http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2019-07-12/3.pdf.
6. Куркина А. В. Исследование флавоноидного состава цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.). *Химия растительного сырья*. 2011. № 4. С. 209–212.
7. Химический анализ флавоноидных соединений пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.). О. С. Половецкая, М. Б. Никишина, А. В. Тимохина и др. *Научный форум: Медицина, биология и химия*. 2017. № 2 (4). С. 52–57.
8. Хусаинова А. И. Фармакогностическое исследование цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.): дисс. на соискание ученой степени канд. фарм. наук: спец. 14.04.02 «Фарм. химия, фармакогнозия»; ГБОУ ВПО МЗРФ «Самарский гос. мед. университет». Самара, 2015. 206 с.

9. Screening of polyphenolic compounds, antioxidant and antimicrobial properties of *Tanacetum vulgare* from Transylvania. M. Mureşan et al. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai Chemia*. 2015. V. LX, № 1. P. 127–138.
10. Мяделец О. Д., Лебедева Е. И. Функциональная морфология и элементы общей патологии печени: монография. Витебск : ВГМУ, 2018. 339 с.
11. Пат. 139684 Україна, МКП (2006) А61К 36/00, А61К 9/02 (2006.01) А61Р 29/00. Аналгетичний засіб. Заявн. та власн. Національний фармацевтичний Університет. № заявки u201907609; заявл. 08.07.2019; опубл. 10.01.2020, Бюл. № 1/2020.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. 48 p.
13. Експериментальне вивчення жовчогінної, холеспазмолітичної, холелітіазної та гепатопротекторної активності нових лікарських засобів. С. М. Дроговоз та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації: за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. С. 334–351.
14. Золотайкіна М. Ю. Фармакогностичне вивчення сировини пижма звичайного і розробка лікарських рослинних засобів на її основі : дис. на здобуття наукового ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фарм. хімія, фармакогнозія»; НФаУ. Харків, 2017. 224 с.
15. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2001. 320 с.
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. Москва : МедиаСфера, 2006. 312 с.

Е. Ю. Юрченко, О. Я. Мищенко, Н. А. Гербина, И. Ю. Капустянский
Скрининговое исследование холеретического и холекинетического эффектов густого экстракта цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare L.*)

Заболевания гепатобилиарной системы значительно распространены среди работоспособного населения и одним из направлений их фармакотерапии является применение гепатотропных препаратов растительного происхождения. В частности, пижма обыкновенная издавна известна своими гепатотропными свойствами и до сих пор применяется в народной медицине.

Цель исследования – скрининговое исследование холеретического и холекинетического эффектов густого экстракта цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare L.*) (ГЭЦПО) на здоровых животных.

Были определены следующие показатели: объем выделенной желчи в течение 3 ч с ежесекундной регистрацией после введения исследуемого экстракта и препаратов сравнения путем забора желчи из пробирки, также рассчитывали скорость желчеотделения (мг/мин/100 г массы тела).

Анализ полученных данных проводили в сравнении с препаратами группы растительных желчегонных и синтетических холелитолитических средств – сбором «Фитогепатол» и препаратом «Урсофальк». Изучение влияния ГЭЦПО на процессы холереза и холекинеза показало, что субстанция проявляет стимулирующее влияние на эти процессы во всех изученных дозах. Из нескольких доз была выбрана одна условно-эффективная (100 мг/кг). Также было установлено, что эта доза проявляет стимулирующее влияние на указанные процессы в течение всего периода наблюдения в ходе эксперимента.

Таким образом, в ходе скринингового исследования была установлена условно-эффективная доза ГЭЦПО, которая характеризуется значительной выраженностью и продолжительностью терапевтического действия.

Ключевые слова: желчегонная активность, цветки пижмы обыкновенной, заболевания органов гепатобилиарной системы

К. Ю. Юрченко, О. Я. Мищенко, Н. А. Гербина, І. Ю. Капустяньський
Скринінгове дослідження холеретичного та холекінетичного ефектів густого екстракту квіток пижма звичайного (*Tanacetum vulgare L.*)

Захворювання гепатобіліарної системи значно розповсюджені серед працездатного населення й одним з напрямів їхньої фармакотерапії є використання гепатотропних препаратів рослинного походження. Зокрема, пижмо звичайно здавна відоме своїми гепатотропними властивостями та досі застосовується в народній медицині.

Мета дослідження – скринінгове дослідження холеретичного та холекінетичного ефектів густого екстракту квіток пижма звичайного (*Tanacetum vulgare L.*) (ГЕКПЗ) на здорових тваринах.

Були визначені наступні показники: обсяг виділеної жовчі впродовж 3 год зі щогодинною реєстрацією після введення досліджуваного екстракту і препаратів порівняння шляхом забору жовчі в пробірки, також розраховували швидкість жовчовиділення (мг/хв/100 г маси тіла).

Аналіз отриманих даних проводили порівняно з препаратами групи рослинних жовчогінних і синтетичних холелітолітичних засобів – збором «Фітогепатол» і препаратом «Урсофальк». Вивчення впливу ГЕКПЗ на процеси холерезу та холекінезу показало, що субстанція проявляє стимулюючий вплив на ці процеси в усіх вивчених дозах. З декількох доз була обрана одна, умовно-ефективна (100 мг/кг). Також було встановлено, що ця доза проявляє стимулюючий вплив на вказані процеси протягом усього періоду спостереження в ході експерименту.

Таким чином, у ході скринінгового дослідження була встановлена умовно-ефективна доза ГЕКПЗ 100 мг/кг, яка характеризується значною виразністю та тривалістю терапевтичної дії.

Ключові слова: жовчогінна активність, квітки пижма звичайного, захворювання органів гепатобіліарної системи

C. Yurchenko, O. Mishchenko, N. Herbina, I. Kapustyanskiy
Screening study of the choleric and cholekinetic effects of the the common tansy (*Tanacetum vulgare L.*) flowers thick extract

The hepatobiliary system diseases are significantly widespread among the working population, and one of the areas of their pharmacotherapy is the use hepatotropic herbal preparations. In particular, common tansy has long been known for its hepatotropic properties and is still used in folk medicine.

The aim of the study – screening study of choleric and cholekinetic effects of thick extract of flowers of common tansy (*Tanacetum vulgare L.*) on healthy animals.

The following parameters were determined: the volume of excreted bile within 3 hours with hourly registration after the introduction of the studied extract and reference drugs by sampling bile from a test tube, the rate of bile secretion was also calculated (mg/min/100 g of body weight).

The study and analysis of the experimental data obtained were carried out in comparison with the preparations of the plant group choleric and synthetic cholelitholytic agents – the collection of Phytohepatol and the preparation Ursosalk. The study showed that the substance under study has a stimulating effect on these processes in all doses that were studied during the experiment. Of the several studied doses of a thick extract from the common tansy flowers, one conditionally effective was chosen, that is, the minimum dose of a substance that is capable of providing the maximum therapeutic effect. It was also found that the conditionally effective dose 100 mg/kg exhibits a stimulating effect on the formation and secretion of bile during the entire observation period of the experiment.

A reliable stimulating effect of a thick extract from the tansy flowers on the processes of choleresis and cholekinesis in healthy animals has been established. Also, during the screening study, a conditionally effective dose of a thick extract from the tansy flowers was established, which is characterized by a significant choleric activity and its duration.

Key words: choleric activity, common tansy flowers, diseases of the hepatobiliary system

Надійшла: 19 травня 2021 р.

Прийнята до друку: 15 червня 2021 р.

Контактна особа: Юрченко К. Ю., Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, буд. 17, майдан Захисників України, м. Харків, 61001. Тел.: + 38 0 57 732 89 53.