

ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОРОШКА ИВЫ ТРЕХТЫЧИНКОВОЙ ПОБЕГОВ

Санникова Е.Г.¹, Сергеева Е.О.¹, Саджая Л.А.¹, Кузнецова Л.С.¹, Компанцева Е.В.¹, Фролова О.О.¹

¹ *Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, Россия (357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: oxifarm@mail.ru*

Заболевания опорно-двигательного аппарата относятся к одной из распространенных патологий среди населения. Ведущей группой лекарственных препаратов, применяемых в их терапии, являются противовоспалительные препараты (нестероидные или стероидные). Однако большинство из них при длительном применении оказывают негативное влияние на желудочно-кишечный тракт, почки, кроветворные органы и др. В то же время известно, что в народной медицине при заболеваниях опорно-двигательного аппарата широко применяются растения рода ива. Объектом данного исследования является ива трехтычинковая (*Salix triandra* L.), которая распространена на Северном Кавказе. В экспериментальных сериях на крысах при воспроизведении модели хронического пролиферативного воспаления порошок побегов ивы трехтычинковой в эффективной дозе 68 мг/кг обладает антиэкссудативной и антипролиферативной активностью сравнимой с кислотой ацетилсалициловой, являющейся лекарственным средством. Определены технологические характеристики (фракционный состав, насыпная плотность и сыпучесть) порошка побегов ивы трехтычинковой, которые свидетельствуют о возможности его объемного дозирования на фармацевтических производствах. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего всестороннего изучения растительного сырья различных видов ивы с целью последующего внедрения в медицинскую практику.

Ключевые слова: ива трехтычинковая (*Salix triandra* L.), побеги, противовоспалительное действие, ulcerогенное действие, порошок, технологические свойства.

PHARMACOTECHNOLOGICAL STUDY OF THE TRIANDROUS WILLOW BRANCHES

¹ Sannikova E.G., ¹ Sergeeva E.O., ¹ Sadzhaya L.A., ¹ Kuznetsova L.S., ¹ Kompantseva E.V., ¹ Frolova O.O.

¹ *Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the State Budgetary Educational Establishment of Higher Professional Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Public Health Services of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russia (357532, Pyatigorsk, Kalinin avenue, 11), e-mail: oxifarm@mail.ru*

Locomotor system diseases are one of the most common pathologies among the population. A leading group of medicinal drugs used in therapy are anti-inflammatory drugs (nonsteroidal or steroid). However, most of them with long-term use have a negative impact on the gastro-intestinal tract, kidneys, blood-forming organs, etc. At the same time, we know that folk medicine applies willow for the treatment of locomotory system diseases. The object of this study is the triandrous willow (*salix triandra* L.), which is common in the north caucasus. In experiments on rats in a model of chronic proliferative inflammation (cotton granuloma) powder of triandrous willow branches in effective dose of 68 mg/kg has a reliable antiexudative and antiproliferative activity comparable to drug acetylsalicylic acid. The study defined technology characteristics (size distribution, bulk density and flowability) of triandrous willow branches powder that indicate the possibility of its volumetric dispensing for pharmaceutical industries. The results of the study suggested that further comprehensive study of vegetable raw materials of willow species for subsequent introduction into medical practice.

Keywords: triandrous willow (*Salix triandra* L.), branches, anti-inflammatory action, ulcerative action, powder, technological characteristics.

Заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) относятся к одной из распространенных патологий среди населения. Артрит, полиартрит и спондилоартрит часто служат причиной инвалидизации, полной или частичной потери трудоспособности. Главным патогенетическим звеном при данных заболеваниях является процесс воспаления.

Соответственно, ведущей группой лекарственных препаратов, применяемых в терапии заболеваний ОДА, являются противовоспалительные препараты (нестероидные или стероидные – в зависимости от стадии и степени тяжести заболевания). Однако абсолютное большинство из них являются синтетическими препаратами, которые при длительном применении оказывают негативное влияние на желудочно-кишечный тракт, почки, кроветворные органы и др. [3]. В то же время известно, что растительные биологически активные вещества (БАВ) проявляют значительно меньшее или вовсе не проявляют побочного действия.

Одним из наиболее перспективных видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) для внедрения в клиническую практику при заболеваниях суставов, является кора различных видов ивы [5]. Данное растение весьма распространено на территории Европейской части Российской Федерации (произрастает более 80 видов) [2]. Этот факт повышает актуальность изучения его фармакологических свойств. В Северо-Кавказском регионе произрастает около 20 видов ивы. Нами выбраны для изучения побеги ивы трехтычинковой (*Salix triandra* L.), имеющей один из лучших показателей продуктивности при культивировании в районе Кубано-Приазовской низменности [6].

В настоящее время наметилась тенденция роста производства лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе измельченного нативного лекарственного сырья. Эта древнейшая и самая простая лекарственная форма привлекает исследователей своей биодоступностью, низкой токсичностью и удобством применения [1]. В связи с этим актуально определение технологических свойств порошка побегов ивы трехтычинковой, влияющих на процесс объемного дозирования полученного готового продукта – порошка растения – на фармацевтическом производстве.

Цель работы: изучить противовоспалительную активность и ulcerогенное действие порошка побегов ивы трехтычинковой, а также его технологические характеристики, влияющие на получение потенциального лекарственного средства.

Материалы и методы исследования.

Исследование проводили на образцах побегов ивы трехтычинковой, собранных в г. Пятигорске Ставропольского края в пойме реки Подкумок в конце мая 2014 года. В качестве сырья заготавливали только молодые (текущего года) облиственные, недревесневшие побеги. Для измельчения побегов ивы, имеющих волокнистую структуру, была применена траворезка, с помощью которой достигали размера частиц 3 мм. Дальнейшее измельчение сырья до размера частиц менее 1 мм (оптимального для приема внутрь) проводили на мельнице с ротационным ножом. Стандартного состояния измельченного сырья достигали

просеиванием через сито соответствующего диаметра. Очистку от пыли осуществляли просеиванием через сито с размером отверстий 0,2 мм.

Из измельченных побегов ивы трёхтычинковой и коры ивы белой, взятой в качестве препарата сравнения [4], готовили суспензии, используя в качестве растворителя воду очищенную. Для устойчивости суспензии порошок ЛРС растирали с 1-2 каплями Твина-80, а затем порциями воды очищенной порошок из побегов и коры количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили водой очищенной до метки. Рассчитанное количество действующего вещества для крысы массой 200 г. содержалось в 2 мл суспензии. Исследуемые объекты вводились в дозе 68 мг/кг (соответствует приему человеком, массой 70 кг, 800 мг порошка в сутки).

Кора ивы является известным источником «природных салицилатов» (преобладает фенольный гликозид салицин), поэтому кроме порошка коры ивы белой препаратом сравнения являлась и ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 125 мг/кг, соответствующей приему человеком, массой 70 кг, 1,5 г АСК в сутки. Вещество также вводилось в виде водной суспензии на Твине-80 в объеме 2 мл.

Исследуемые измельченные побеги ивы трёхтычинковой и кора ивы белой, а также препарат сравнения в эквивалентном объеме вводили с помощью зонда в желудок в течение 7 дней. Контрольным животным вводили физиологический раствор таким же способом [7].

Оценку противовоспалительной активности проводили на модели ватной гранулемы (хроническое пролиферативное воспаление) [9]. Для проведения эксперимента было использовано 4 группы животных по 6 особей в каждой (крысы-самцы линии Wistar весом 220-240 г). Животные первой группы служили контролем, второй получали суспензию порошка побегов ивы трёхтычинковой, третьей – суспензию порошка коры ивы белой; четвертой – суспензию АСК. Во время эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария ПМФИ на пищевом рационе со свободным доступом к корму и воде, находящейся в стандартных питьевых бутылочках.

У белых наркотизированных крыс (хлоралгидрат в дозе 350 мг/кг) в области спины выстригалась шерсть. В асептических условиях ножницами делался разрез кожи и подкожной клетчатки длиной около 1 см. Пинцетом в подкожной клетчатке через разрез формировалась полость, куда помещался простерилизованный ватный шарик с точной массой 15 мг. На полученную рану накладывалось два шва. Через 7 дней (на восьмые сутки) эксперимента имплантированный шарик с образовавшейся вокруг него грануляционной тканью извлекался, взвешивался, затем высушивался до постоянной массы при 60-65°C. Величину экссудативной фазы воспаления рассчитывали по разнице в массе (мг) шарика до и после высушивания, а величину пролиферативной фазы устанавливали по разнице в массе (мг) высушенного шарика с его исходной массой 15 мг.

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Следующим этапом наших исследований было определение ulcerогенного действия (наиболее характерный для противовоспалительных лекарственных препаратов побочный эффект). Поскольку исследуемые объекты вводились испытуемым животным в течение 7 дней, данный эксперимент можно считать субхроническим введением.

С целью изучения ulcerогенного действия порошка побегов ивы трёхтычинковой опытных животных декапитировали под хлоралгидратным наркозом, извлекали желудки, рассекали по малой кривизне и промывали в 0,9% физиологическом растворе для удаления содержимого и оценивали степень влияния исследуемых веществ на слизистую оболочку. Степень повреждения желудка оценивали в баллах: 0 баллов – отсутствие повреждений, 1 балл – единичные незначительные повреждения (1 или 2 точечных кровоизлияния); 2 балла – множественные повреждения (эрозии, точечные кровоизлияния); 3 балла – значительные и множественные повреждения слизистой оболочки; 4 балла – грубые повреждения, охватывающие всю поверхность слизистой оболочки (массивные кровоизлияния, эрозии, перфорации). Кроме того, симптомы, предшествующие образованию деструкции в желудке и указывающие на определённые трофические нарушения в его слизистой (отёк, гиперемия, инъекция сосудов, кровоизлияния), оценивали в 0,5 балла.

Определение технологических характеристик. Наиболее быстрым и удобным методом определения фракционного состава является ситовой анализ. Определение фракционного состава проводили согласно методике ОФС 42-0136-09 «Ситовой анализ» Государственной Фармакопеи РФ XII издания.

Определение степени сыпучести порошков и насыпного объема проводили в соответствии с ОФС 42-0137-09 «Степень сыпучести порошков» Государственной Фармакопеи РФ XII издания.

Условно принята следующая характеристика порошкообразных веществ по их сыпучести: отличная (8,6-12,0 г/с), хорошая (6,6-8,5 г/с), удовлетворительная (3-6,5 г/с), допустимая (2,-3 г/с), плохая (1-2 г/с), очень плохая (<1г/с).

Насыпная плотность – определяется отношением массы свободно насыпанного материала к занимаемому им объему, выражается в кг/м³ и рассчитывается по формуле (3):

$$\rho_n = \frac{m}{V} \cdot (3)$$

В зависимости от значения насыпной плотности порошкообразные вещества условно подразделяют на весьма тяжелые ($\rho_n > 2000$ кг/м³), тяжелые ($\rho_n > 1100$ кг/м³), средние ($\rho_n > 600$ кг/м³), легкие ($\rho_n < 600$ кг/м³).

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке противовоспалительного действия испытуемых объектов получены следующие данные (табл.1).

Таблица 1

Результаты определения противовоспалительной и ульцерогенной активности порошка побегов ивы трехтычинковой и коры ивы белой в сравнении с ацетилсалициловой кислотой

Объект	Противовоспалительная активность		Ульцерогенная активность (баллы)
	Экссудация, мг	Пролиферация, мг	
Контроль	200,0±10,50	34,2±2,23	0
АСК, 125 мг/кг	116,53±8,00	24,71±1,53	3,8±0,134*
Побеги ивы, 68 мг/кг	118,6±8,87* -41%	22,4±2,18* -35%	0,3±0,023*#
Кора ивы, 68 мг/кг	125,2±16,14* -37%	27,2±5,26	0,6±0,0047*#

Примечание: *- достоверно по отношению к контролю,
#-достоверно по отношению к АСК

Как следует из экспериментальных данных, порошки, полученные из коры ивы трехтычинковой и побегов ивы белой, достоверно уменьшили экссудацию по сравнению с контрольной группой на 41% и 37 % соответственно. Сравнение этого показателя не выявило достоверных отличий порошка коры ивы белой и побегов ивы трехтычинковой от препарата сравнения – АСК. По ограничению экссудации порошок побегов ивы также достоверно не отличался от порошка коры ивы, хотя последний и проявил большую антиэкссудативную активность.

Анализ влияния объектов исследования на пролиферативную стадию воспаления показал, что порошок коры ивы белой достоверно угнетает образование грануляционной ткани на 35 % по отношению к контрольной группе. Порошок побегов ивы трехтычинковой хотя и снижал уровень пролиферации на 20%, но эти данные были недостоверными (нет достоверных отличий от контрольной группы животных). Сравнение этого показателя для порошка коры ивы не выявило достоверных отличий от АСК.

Таким образом, в опытах на крысах на модели хронического пролиферативного воспаления (ватной гранулемы) измельченный порошок побегов ивы трехтычинковой в эффективной дозе 68 мг/кг обладает достоверной антиэкссудативной и антипролиферативной активностью сопоставимой с лекарственным средством АСК. Выявленные эффекты порошков коры и побегов ивы трёхтычинковой способствуют регенерации тканей в очаге воспаления.

При оценке ульцерогенного действия выявлено, что в дозе 125 мг/кг АСК вызывала повреждение слизистой желудка у 90-100% животных, степень повреждения слизистой оболочки желудка составила 3,8 балла. АСК в дозе 125 мг/кг вызывала слущивание клеток

эпителия, геморрагическое воспаление слизистой оболочки желудка. Минимальная степень повреждения наблюдалась при применении суспензии, полученной из побегов ивы трехтычинковой (0,3 балла). Слабое ulcerогенное действие (0,6) проявилось и под влиянием коры ивы белой (наблюдалась лёгкая гиперемия).

Исследования по определению технологических свойств порошка побегов ивы трехтычинковой касались изучения некоторых факторов, влияющих на процесс объемного дозирования (фракционного состава, насыпной плотности и сыпучести) [8].

Фракционный состав или распределение частиц порошкообразного вещества по размерам, оказывает значительное влияние на стабильность порошкованной массы и ритмичную работу дозирующей машины. Наиболее быстрым и удобным методом определения фракционного состава является ситовой анализ. Определено, что порошок ивы трехтычинковой побегов неоднороден, в нем преобладают фракции с размером частиц более 1 мм (35,5%) и с размером частиц 0,5-1 мм (31,1%).

Обеспечение выполнения одного из основных требований к качеству порошка – *однородности дозирования* – зависит от сыпучести материала. *Сыпучесть (текучесть)* – способность порошкообразного вещества высыпаться под силой собственной тяжести и обеспечивать равномерное заполнение матричного канала. Сыпучесть является комплексной характеристикой ряда физико-химических свойств веществ, таких как – форма и плотность частиц, влажность, гигроскопичность и др. Исходя из расчетных данных, представленных в таблице 2, все фракции порошка ивы трехтычинковой побегов обладают хорошей сыпучестью.

Таблица 2

Результаты определения фракционного состава, сыпучести и насыпной плотности порошка побегов ивы трехтычинковой

Наименование показателя	Размер фракции порошка, мм			
	более 1,0	от 0,5 до 1,0	от 0,25 до 0,5	менее 0,25
Масса фракции порошка, г	53,25	46,65	44,85	5,25
Состав фракции порошка, %	35,5	31,1	29,9	3,5
Сыпучесть, г/с	5,9	6,6	8,5	8,9
Насыпная плотность, г/см ³	0,399	0,530	0,328	0,322

Насыпная плотность зависит от формы, размера частиц и влажности порошкообразных веществ. Насыпная плотность была определена у каждой фракции

(табл.2). Результаты исследования насыпной плотности показали, что все фракции порошка ивы трехтычинковой побегов можно условно отнести к легким порошкам.

Результаты технологических исследований свидетельствуют о возможности непосредственного объемного дозирования порошка побегов ивы трехтычинковой при производстве потенциального лекарственного препарата.

Заключение:

1. Измельченные порошки побегов ивы трехтычинковой и коры ивы белой в эффективной дозе 68 мг/кг в экспериментах на крысах линии Wistar на модели хронического пролиферативного воспаления обладают достоверной антиэкссудативной и антипролиферативной активностью сравнимой с лекарственным средством кислотой ацетилсалициловой.
2. Определены технологические характеристики (фракционный состав, насыпная плотность и сыпучесть) порошка побегов ивы трехтычинковой, которые свидетельствуют о возможности его объемного дозирования на фармацевтических производствах.
3. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего всестороннего изучения растительного сырья различных видов ивы с целью последующего внедрения в медицинскую практику.

Список литературы

1. Барнаулов, О.Д. Введение в фитотерапию. – СПб.: Лань, 1999. – 160 с.
2. Валягина-Малютина, Е.Т. Ивы европейской части России: иллюстр. пособие для работников лесного хозяйства. – М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2004. – 217 с.
3. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств/ Под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукеса, В.И. Мазурова. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 256 с.
4. Компанцева, Е.В., Фролова, О.О., Савенко, И.А. Изучение противовоспалительной активности побегов ивы белой // Проблемы фармацевтической науки и практики: сб. материалов IV Межрегиональной научно-практической конфер. с междунар. участием; Сев.-Осет. Гос. Ун-т им. К.Л. Хетагурова. Владикавказ: ИПЦ СОГУ, 2014 г. – С. 206-209.
5. Лекарственные средства и БАД, содержащие иву: тенденции и перспективы // Е.Г. Санникова, О.О. Фролова, Е.В. Компанцева, О.И. Попова//Фармация. – 2015. – №5. – С. 51-53.
6. Максименко, А.П. Лесоразведение в Восточном Приазовье: Автореф. дис. д-ра сельскохозяйств. наук. – Воронеж, 2003. – 48 с.

7. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике.– М.: Медицина, 1987. – 365 с.
8. Промышленная технология лекарств: в 2-х т./ Под ред. В.И. Чушова. – Харьков: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. – 2т.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С.695-709.

Рецензенты:

Погорельый В.Е., д.б.н., профессор, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск;

Доркина Е.Г., д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биологической химии и микробиологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск.