

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ПЛОДОВ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО (*FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM.)

Сазанова К.Н., Шарипова С.Х., Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Правдивцева О.Е.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: kse-sazanova@yandex.ru

Лабазник вязолистный [*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., сем. Розоцветные - *Rosaceae*] – многолетнее растение, произрастающее на европейской части России и Сибири. Данный вид также широко распространён на заливных лугах и болотистых местах Самарской области. Следует отметить, что надземная часть лабазника вязолистного входит в Британскую, Европейскую, Немецкую, Французскую фармакопеев. Фармакопейным видом сырья на территории Российской Федерации являются цветки изучаемого вида, однако плоды данного растения в научной медицине не применяются. Благодаря содержанию в плодах лабазника вязолистного веществ фенольной и стероидной природы они являются перспективным источником биологически активных соединений. В настоящей статье проведен анализ диуретической активности густого экстракта из плодов лабазника вязолистного. Путем упаривания под вакуумом водно-спиртового извлечения (1:5) на 70%-ном этаноле из плодов лабазника вязолистного получали густой экстракт. В ходе хронического эксперимента была выявлена диуретическая активность для густого экстракта плодов лабазника вязолистного. Обнаружено, что при однократном внутривенном введении густого экстракта лабазника вязолистного в дозе 50 мг/кг на фоне 3%-ной водной нагрузки у животных опытной группы относительно показателей водного контроля за 24 часа отмечалось достоверное значительное увеличение показателей диуреза (на 58%), натрийуреза (на 61%), калийуреза (на 74%) и креатининуриза (на 70%).

Ключевые слова: лабазник вязолистный, *Filipendula ulmaria*, плоды, густой экстракт, диуретическая активность, фенольные соединения.

DIURETIC ACTIVITY OF DENSE EXTRACT FROM FRUITS OF MEADOWSWEET (*FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM.)

Sazanova K.N., Sharipova S.K., Kurkin V.A., Zaitceva E.N., Pravdivtseva O.E.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: kse-sazanova@yandex.ru

Meadowsweet [*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., *Rosaceae*] is species of flora of European part of Russia and Siberia, widely common on the territory of Samara region. It should be mentioned, that above ground part of meadowsweet included in leading world's pharmacopeias: European, German, British, French. The flowers of meadowsweet is a pharmacopeia raw material in Russian Federation, however the fruits of this plant doesn't apply in scientific medicine. The fruits of meadowsweet is a perspective source of biologically compounds phenolic and sterol nature. In the present article was analyzed an diuretic activity of dense extract from the fruits of meadowsweet. The thick extract was obtained by evaporation under vacuum of a water-alcohol extract (1: 5) on 70% ethanol from the meadowsweet fruits. For thick extract from fruits of meadowsweet were defined diuretic dose and validity period. In the result of experiment was proved, that most pronounced diuretic, saluretic and creatinuresis activity by the end of 24 hours experiment. So in a daily chronic experiment at single intragastric administration of thick extract of meadowsweet in a dose 50 mg/kg in the background of 3% water load in animals from experienced group relatively of indicators of water control mentioned reliable increase of indicators of diuresis (by 58%), of natriuresis (by 61%), of kaliuresis (by 74%) and creatinuresis (by 70%).

Keywords: meadowsweet, *Filipendula ulmaria*, fruits, dense extract, diuretic activity, phenolic compounds.

Лабазник вязолистный *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. – представитель семейства розоцветных (*Rosaceae*) распространен в районах европейской части России и Сибири [1]. Два вида лабазника: лабазник вязолистный *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. и лабазник шестилепестный *Filipendula hexapetala* Gilib - являются типичными представителями флоры

Самарской области.

Filipendula ulmaria и *Filipendula hexapetala* обитают в сырых и заболоченных лугах и лесах, а также на заболоченных берегах водоемов, болотах, среди кустарников, в разреженных лесах, по берегам рек, озер. Растения также имеют декоративный вид [1].

В природе лабазник вязолистный и лабазник шестилепестный размножаются преимущественно корневищами, реже семенами [1]. Природные ресурсы значительны, по мощи ресурсного потенциала изучаемые растения являются одними из перспективных травянистых растений России.

Имеются данные, что надземная и подземная части лабазника вязолистного в своем химическом составе имеют биологически активные соединения (БАС) и обладают широким спектром фармакологической активности [2-4].

Листья лабазника вязолистного в своем химическом составе содержат дубильные вещества (3,63–16,85%), фенолкарбоновые кислоты и их производные (кофейная и эллаговая кислоты). А также ряд флавоноидов, таких как гиперозид, кемпферол, кверцетин, авикулярин (2,1%) [5].

В стеблях лабазника вязолистного обнаружены флавоноиды и дубильные вещества (1,91%) [5].

Цветки *Filipendula ulmaria* содержат эфирное масло (0,2%), ароматические соединения: метилсалицилат (1,3%), салициловый альдегид, а также ряд флавоноидов: кверцетин, спиреозид (4,0–9,7%) [5].

Надземные и подземные части, в том числе цветки лабазника вязолистного в народной медицине используют в качестве антиспастического и вяжущего средств при желудочно-кишечных заболеваниях. Также сырье данного растения используют как ранозаживляющее, гемостатическое, потогонное, при эпилепсии, ревматизме [5]. Отвар из подземных частей и цветков используют при нервных болезнях, гипертонической болезни, как антигельминтное [5].

Настой из листьев и цветков лабазника вязолистного оказывает холинолитическое действие [5].

Согласно литературным данным, экстракт, полученный на основе 70%-ного этанола из надземной части лабазника вязолистного, обладает ноотропной, гепатопротекторной и антиоксидантной активностью [6-8].

Нами была изучена и описана антимикробная активность водно-спиртовых и водных извлечений надземных частей (трава, плоды) лабазника вязолистного и его близкородственного вида лабазника шестилепестного в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Данные были сравнены с субстанциями, которые обладают

антимикробной активностью [9; 10].

Было доказано, что извлечения из сырья лабазника не уступают некоторым субстанциям (5% спиртовой раствор салициловой кислоты, 0,1% раствор левомецетина спиртовой, 0,1% раствор бензилпенициллина), обладающим антимикробным действием в отношении изучаемых бактерий (грамположительные бактерии *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, а также дрожжеподобный гриб *Candida albicans*) [9; 10].

Обсуждая данные о химическом составе плодов лабазника вязолистного, следует отметить, что в него входят дубильные вещества (3,8–12,9%) и флавоноиды (2,2%) [5]. Ранее нами по результатам тонкослойной хроматографии были выявлены в плодах лабазника вещества стериновой и сапониновой природы [11].

Известно, что надземная часть лабазника вязолистного содержит простые фенолы (салицилаты) и вещества стериновой природы (β -ситостерин), обладающие антимикробной и противовоспалительной активностью [11].

Однако подобные вещества способны задерживать жидкость в организме, вызывая отеки. Это является нежелательным побочным эффектом и может отрицательно сказываться на процессе лечения. При этом противовоспалительные препараты, обладающие диуретической активностью, будут способствовать выведению из организма лишней жидкости, а также токсинов.

В связи с этим предстояло изучить диуретическую активность густого экстракта из плодов лабазника вязолистного для демонстрации перспективности создания противовоспалительных лекарственных препаратов на основе данного сырья с диуретической активностью.

Целью исследования являлось изучение влияния на выделительную функцию почек густого экстракта из плодов лабазника вязолистного.

Материал и методы исследования

В фазу плодоношения сырье было заготовлено и высушено в Самарской области (поселок Алексеевка) в июне – июле 2017 года. У растения подтверждали видовую специфичность при помощи определителей соответствующей флоры [1].

В лабораторных условиях было получено водно-спиртовое извлечение (1:5) на основе 70%-ного этилового спирта из плодов лабазника вязолистного, после чего из него путем упаривания под вакуумом получили густой экстракт.

Изучение диуретической активности проводили на кафедре фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО «СамГМУ»

Минздрава России на 20 беспородных белых крысах обоего пола с массой от 200 до 250 грамм.

Животные при помощи внутрижелудочного зонда получали водную нагрузку в объеме 3% от массы тела по описанной методике [12; 13]. В качестве терапевтической дозы густого экстракта из плодов лабазника вязолистного была взята доза в 50 мг/кг.

По критерию Манна-Уитни проводили статистическую обработку полученных данных.

В качестве препаратов сравнения служили диуретические препараты фуросемид и гидрохлоротиазид. Действие диуретического эффекта фуросемида наступает после приема внутрь через 30-60 минут, и максимум действия наблюдается через 1-2 часа и сохраняется с продолжительностью эффекта в течение 2-3 часов (при сниженной функции почек – до 8 часов) [14]. Диуретическая активность гидрохлоротиазида наступает не так быстро, как у фуросемида, максимальная активность наступает примерно через 4 ч после приема, однако действие сохраняется в течение 6-12 ч [14].

Опыты по изучению острой токсичности густого экстракта из плодов лабазника вязолистного были исследованы на 20 белых беспородных крысах обоего пола массой 200-250 г. Животные содержались в виварии при свободном доступе к воде на обычном рационе.

Животные были разделены на 2 группы по 10 крыс в каждой.

Одна группа получала однократно внутрижелудочно густой экстракт в дозе 15 г/кг на фоне 3%-ной водной нагрузки, а другая группа – очищенную воду в аналогичном объеме. В первый день исследования острой токсичности густого экстракта лабазника вязолистного белые беспородные крысы находились под непрерывным наблюдением. Общая продолжительность эксперимента составляла 14 дней.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенных хронических экспериментов было установлено, что внутрижелудочное введение густого экстракта из плодов лабазника вязолистного в дозе 50 мг/кг за 4 ч опытного периода на фоне 3%-ной водной нагрузки животным опытной группы способствовало достоверному увеличению показателей диуреза (на 36%), калийуреза (на 48%) относительно показателей водного контроля, при этом натрийурез и креатининурез изменялся недостоверно (рис. 1). Следует отметить, что увеличение диуреза произошло преимущественно за счет снижения канальцевой реабсорбции воды и калия (возрастание диуреза и калийуреза).

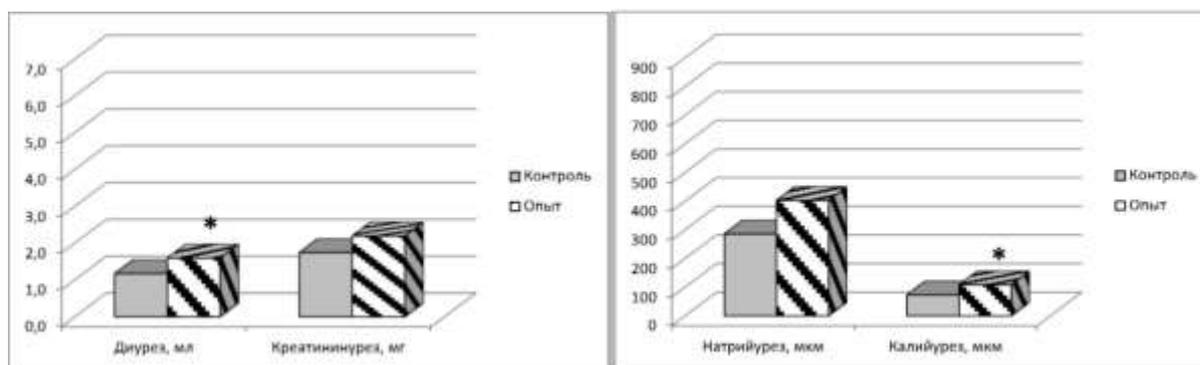


Рис. 1. Влияние внутрижелудочного введения извлечения из плодов лабазника вязолистного на выделительную функцию почек крыс за 4 ч эксперимента

Примечание: * - здесь и далее достоверность отличий показателей опытной группы животных, получавших лекарственное средство, от показателей контрольной группы животных, получавших воду, $p < 0,05$.

Препарат сравнения фуросемид при однократном внутрижелудочном введении в пороговой дозе 1 мг/кг способствовал достоверному возрастанию диуреза (на 23%) и натрийуреза (на 31%) за 4 ч эксперимента в опытной группе животных относительно показателей водного контроля преимущественно за счет снижения канальцевой реабсорбции воды и натрия (рис. 2).

Следовательно, в 4-часовом опыте густой экстракт лабазника вязолистного стимулирует диурез аналогично препарату сравнения фуросемиду в пороговой дозе 1 мг/кг.

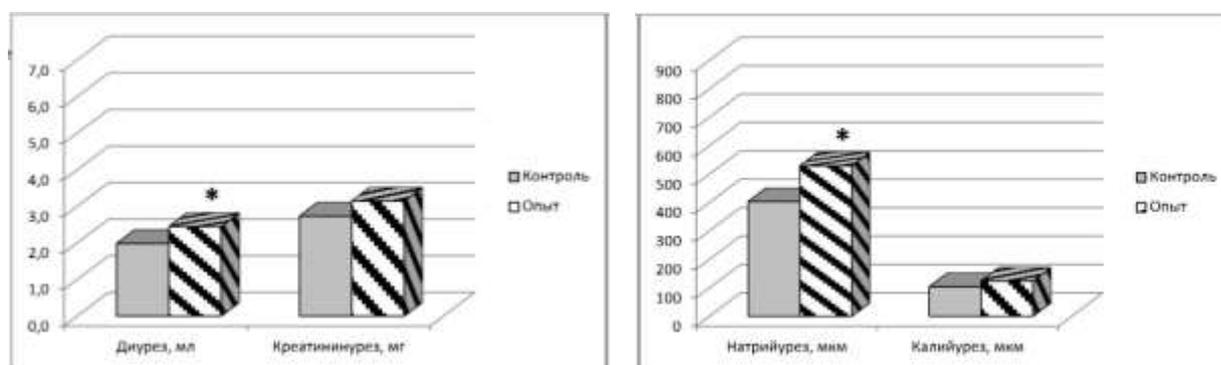


Рис. 2. Влияние внутрижелудочного введения фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг на выделительную функцию почек крыс за 4 ч эксперимента

В то же время в суточном хроническом эксперименте при однократном внутрижелудочном введении густого экстракта лабазника вязолистного в дозе 50 мг/кг на фоне 3%-ной водной нагрузки у животных опытной группы относительно показателей водного контроля отмечалось достоверное значительное увеличение всех исследуемых показателей экскреторной функции почек: диуреза (на 58%), натрийуреза (на 61%), калийуреза (на 74%) и креатининурия (на 70%), как за счет повышения клубочковой

филтрации, так и за счет понижения канальцевой реабсорбции воды и ионов (рис. 3).

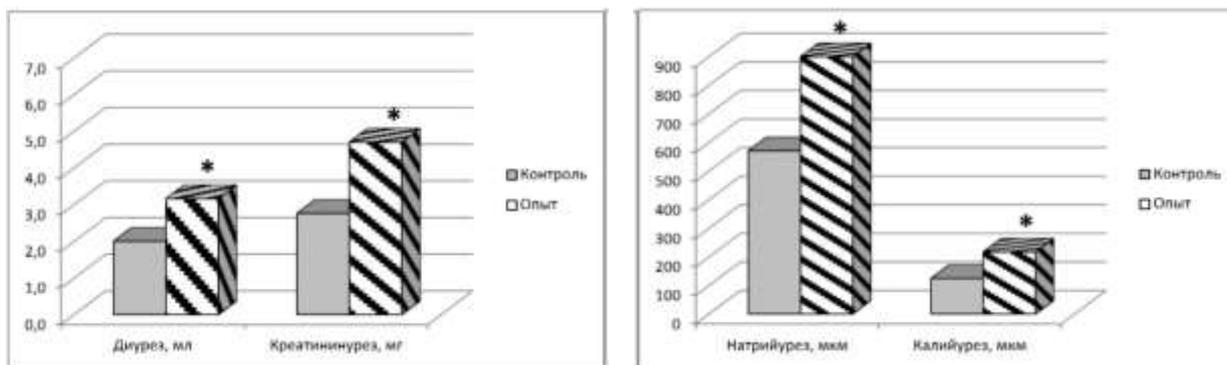


Рис. 3. Влияние внутрижелудочного введения извлечения из плодов лабазника вязолистного на выделительную функцию почек крыс за 24 ч эксперимента

В свою очередь, препарат сравнения гидрохлоротиазид, введенный однократно внутрижелудочно в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг, способствовал значительному достоверному возрастанию диуреза (на 40%), натрийуреза (на 54%) и калийуреза (на 55%) относительно водного контроля за 24 ч эксперимента, преимущественно за счет снижения канальцевой реабсорбции воды и ионов (рис. 4).

Таким образом, густой экстракт лабазника вязолистного в суточном эксперименте увеличивает диурез, снижая канальцевую реабсорбцию аналогично препарату сравнения гидрохлоротиазиду в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг, однако дополнительно симулируя клубочковую фильтрацию (возрастание креатининуриза).

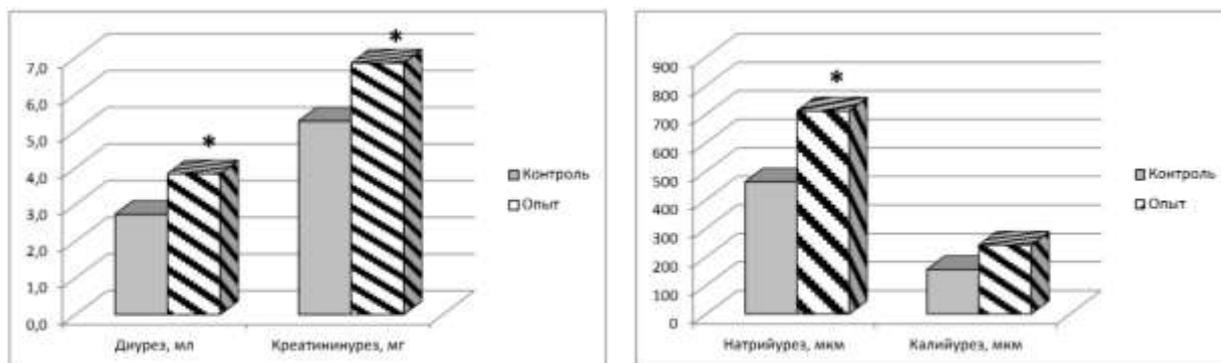


Рис. 4. Влияние внутрижелудочного введения гидрохлоротиазида на выделительную функцию почек крыс за 24 ч эксперимента

В ходе исследования также были проведены эксперименты по изучению острой токсичности густого экстракта из плодов лабазника вязолистного. За время наблюдения в поведении беспородных белых крыс как контрольных, так и опытных групп отклонений не отмечалось, также не было зарегистрировано летальных исходов. На протяжении всего эксперимента (14 дней) вес опытных животных не имел достоверных отличий от веса

контрольных крыс.

В результате однократное внутрижелудочное введение густого экстракта из плодов лабазника вязолистного в дозе 15 г/кг не привело к гибели испытуемых животных и токсическим проявлениям. Из этого следует, что изучаемый густой экстракт можно отнести к IV классу токсичности (малоопасные вещества) в соответствии с ГОСТ 12.1.007 – 76 [15].

Выводы

1. Однократное внутрижелудочное введение густого экстракта лабазника вязолистного в дозе 50 мг/кг на фоне 3%-ной водной нагрузки за 4 ч эксперимента способствует развитию мочегонной реакции у животных опытной группы относительно водного контроля преимущественно за счет канальцевого компонента механизма действия, аналогично действию препарата сравнения фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг.

2. Однократное внутрижелудочное введение густого экстракта лабазника вязолистного в дозе 50 мг/кг на фоне 3%-ной водной нагрузки за 24 ч опыта приводит к росту диуреза у животных опытной группы относительно водного контроля как за счет клубочкового, так и за счет канальцевого компонента механизма действия, в отличие от препарата сравнения гидрохлоротиазида в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг, стимулирующего мочеотделение преимущественно за счет канальцевого компонента.

3. Густой экстракт лабазника вязолистного обладает коротким латентным периодом и длительным диуретическим действием.

4. Густой экстракт из плодов лабазника вязолистного относится к IV классу токсичности в соответствии с ГОСТ 12.1.007 – 76, так как однократное внутрижелудочное введение препарата в дозе 15 г/кг не привело к гибели испытуемых животных.

Список литературы

1. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. 292 с.
2. Samardžić S., Arsenijević J., Maksimović Z., Božić D., Milenković M., Tešević V. Antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018. Vol. 213. P. 132-137.
3. Шилова И.В., Хоружая Т.Г., Самылина И.А. Технология и стандартизация экстрактов лабазника вязолистного // *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49. № 5. С. 42-46.
4. Samardžić S., Maksimović Z., Tomić M., Pecikoza U., Stepanović-Petrović R. Antihyperalgesic activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench in a rat model of inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016. Vol. 193. P. 652-656.

5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Hydrangeaceae* – *Haloragaceae*. Л.: Наука, 1987. С. 45-46.
6. Шилова И.В., Геренг Е.А., Жаворонок Т.В., Суслов Н.И., Новожеева Т.П. Гепатопротекторные свойства экстракта лабазника вязолистного // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. № 2. С. 28-32.
7. Шилова И.В., Суслов Н.И., Самылина И.А., Ковалева Т.Ю. Ноотропные и антиоксидантные свойства растительного сбора // Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине: материалы V научно-практической конференции (Москва, 15 марта 2017 г.). / Под ред. чл.-корр. РАН, проф. И.А. Самылиной, доц. А.Н. Луферова; Ин-т фармации и трансляционной медицины, Первый Мос. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017. С. 253-256.
8. Шилова И.В., Самылина И.А., Суслов Н.И. Разработка ноотропных средств на основе растений Сибири. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2013. 268 с.
9. Сазанова К.Н., Шарипова С.Х., Рыжов В.М., Куркин В.А., Лямин А.В. Антимикробная активность извлечений из плодов двух видов лабазника // Фармация. 2017. Т. 66. № 2. С. 47-49.
10. Сазанова К.Н., Шарипова С.Х., Лямин А.В. Определение антимикробной активности водных и водно-спиртовых извлечений из травы лабазника вязолистного и лабазника шестилепестного // Аспирантский вестник Поволжья. 2018. № 5-6. С. 22-26.
11. Соколов Н.С., Сазанова К.Н., Шарипова С.Х., Рыжов В.М. Хроматографическое исследование плодов лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) и лабазника шестилепестного (*Filipendula hexapetala* Gilib.) // Современные проблемы фармакогнозии: материалы II межвузовской научно-практической конференции посвященная 45-летию фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета (Самара, 28 октября 2017 г.). Самара: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2017. С. 123-127.
12. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным // Патент на ПМ 115651 РФ № 2011138631/13; заявл. 20.09.11; опубл. 10.05.12 / Изобретения. Полезные модели. 2012; 13: 2 с.
13. Зайцева Е.Н. Способ получения диуреза у лабораторных животных // Патент на изобретение 2494703 РФ № 2012104057/13; заявл. 06.02.12; опубл. 10.10.13 / Изобретения. Полезные модели. 2013; 28; 11 с.
14. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 21.07.2019).

15. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.: Стандартиформ, 2007. 7 с.