

УДК 615.451.454

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.23 EDN: IVFYBN

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗРАБОТАННОГО КОРРИГИРОВАННОГО КОМПЛЕКСНОГО РАСТВОРА, СОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА СОБАЧЬЕГО И ШЕЛКОВИЦЫ БЕЛОЙ

© Ахмедов Ф.А.

*Научно-исследовательский фармацевтический центр Республики Таджикистан, 734035, Душанбе, ул. Маяковского, 2**Резюме***Цель.** Сравнить эффективность препаратов «Холарон» и «Холасас».**Методика.** Эксперименты по изучению механизма желчегонного действия проведены на морских свинках. Желчный проток у морских свинок фистулировали по методике Фишера и Варса (1961). У опытных и контрольных животных желчь собирали в течение 1-го, 2-го, 3-го часа операции после канюлирования желчного протока. Лабораторные животные были разбиты на 5 экспериментальных групп, по 6 животных в каждой. За 14 дней до операции морским свинкам вводили растворы при помощи внутрижелудочного зонда. О проявлении желчегонного эффекта судили по объему секретируемой желчи, собранной за 1, 2, 3 часа после канюлирования желчного протока. В опытах использовали животных разного веса 320-350 гр., поэтому расчет объема секретируемой желчи производили в мл на 100 гр. массы.**Результаты.** Проведены фармакологические исследования разработанного корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой «Холарон» (соотношение жидкого экстракта плодов шиповника собачьего и густого экстракта плодов шелковицы белой - 15:85).**Заключение.** «Холарон» достоверно превосходит контрольную группу на 27,51% и активнее препарата сравнения «Холасас» на 22,30%.**Ключевые слова:** шелковица, шиповник, жидкий, густой экстракт, морские свинки**PHARMACOLOGICAL STUDIES OF THE DEVELOPED CORRECTED COMPLEX SOLUTION CONTAINING AN EXTRACT OF DOG ROSE HIPS AND WHITE MULBERRY**

Akhmedov F.A.

*Scientific Research Pharmaceutical Center of the Republic of Tajikistan, Mayakovsky St., 2, 734035, Dushanbe, Tajikistan**Abstract***Objective.** Compare the effectiveness of the drugs "Holaron" and "Holasas".**Methods.** Experiments to study the mechanism of choleric action were carried out on guinea pigs. The use of rats was not possible due to the fact that they lack a gallbladder. The bile duct in guinea pigs was fistulated according to the method of Fischer and Vars (1961). In experimental and control animals, bile was collected during the 1st, 2nd, and 3rd hours of surgery after cannulation of the bile duct. Laboratory animals were divided into 5 experimental groups, 6 animals in each. 14 days before the operation, solutions were administered to guinea pigs using an intragastric probe. The manifestation of the choleric effect was judged by the volume of secreted bile collected 1, 2, 3 hours after the bile duct was cannulated. In the experiments, animals of different weights 320-350 g were used, so the calculation of the volume of secreted bile was made in ml per 100 g of mass.**Results.** Pharmacological studies of the developed corrected complex solution containing the extract of dog rose hips and white mulberry "Holaron" (the ratio of liquid extract of dog rose hips and thick extract of white mulberry fruits is 15:85).

Conclusion. "Holaron" significantly exceeds the control group by 27.51% and is more active than the comparison drug "Holosas" by 22.3%.

Keywords: mulberry, rosehip, liquid, thick extract, guinea pigs

Введение

Среди биологически активных добавок (БАД) растительного происхождения наибольшее внимание исследователей заслуживают полифенолы [1, 10]. Их пользу для организма человека связывают с участием в гашении свободных радикалов и предотвращении повреждения клеток, что особенно значимо в снижении риска развития хронических заболеваний (рака, старческого слабоумия, артрита, сердечнососудистых заболеваний, катаракты и т. д.) [1]. В целом, для полифенолов, отмечается антиканцерогенное, противовоспалительное, антидиабетическое, антилипидемическое, желчегонное действие.

Желчегонное действие плодов шиповника и препаратов на его основе известно, подтверждением данного факта является препарат – сироп «Холосас». Данный вид активности непосредственно связан с полифенолами, в том числе флавоноидами, которых в плодах шиповника содержится 107 мг/г и 0,3% соответственно) [5].

Шелковица издавна применяется в народной медицине разных стран. Но официальный статус имеет не во многих фармакопеях, таких как Китайская Фармакопея (10-й выпуск, 2015 г.). Исследования последних лет, по данным литературы, позволяют отнести ее к перспективному виду растительного сырья, все еще недостаточно вовлеченному в использование. Наличие в плодах шелковицы природных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферолов, флавоноидов), пищевых волокон и других функциональных ингредиентов является основой для разработки новых лекарственных форм с широким спектром физиологического действия.

Сочные соплодия шелковицы – отличное средство от самых разных болезней. Известно использование для лечения гипохромной анемии, вызванной гастритом с повышенной кислотностью желудочного сока, препараты на основе листьев шелковицы обладают сахаропонижающим эффектом на начальных этапах данного заболевания. Современные фитотерапевты настоек листьев шелковицы рекомендуют при авитаминозах как средство для укрепления здоровья, а свежие соплодия при малокровии и для восстановления обменных процессов. Лишь совсем недавно экстракты из разных частей растения стали включать в состав БАДов, рекомендованных для регуляции углеводного и жирового обмена, очищения кишечника и выведения шлаков, для похудения (например, препараты «Нормомасс», «Спирулина»). Из листьев шелковицы получают средства, предназначенные для лечения ревматизма, кожного туберкулеза и экземы [2, 6, 7, 8]. Кроме того, показано, что шелковица весьма полезна при заболеваниях желчевыводящих путей.

Нами был разработан скорректированный комплексный раствор, содержащий жидкий экстракт плодов шиповника собачьего и густой экстракт плодов шелковицы белой – «Холарон» (15:85). В отличие от официального препарата «Холосас» [3], разработанная лекарственная форма содержит только природные сахара. Оригинальность методики заключается в том, что полученный экстракт из плодов шелковицы белой сгустили до 25% содержания влаги и добились содержания сахаров в пересчете на фруктозу – 61,7%. Такая концентрация позволяет, без добавления консервантов, иметь стабильную лекарственную форму в течение 2 лет. Фармакологические исследования доказали наличие желчегонного эффекта, превосходящего препарат сравнения – «Холосас».

Цель исследования – сравнить эффективность препаратов «Холарон» и «Холосас».

Методика

Эксперименты по изучению механизмов желчегонного действия проведены на 30 морских свинках весом 320-350 г. (Западнюк И.П. и соавт. 1983 г.) [4, 9]. Перед непосредственным проведением эксперимента морские свинки помещались в карантинное отделение на 14 дней. Во время исследования животные содержались в контролируемых условиях вивария при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительной влажности $60 \pm 5\%$ и 12-ти часовой смене суточного цикла в макролоновых клетках по 6 особей. Доступ морских свинок к корму и воде не ограничивали. Экспериментальные процедуры и содержание животных соответствовали (Directive 2010/63

/EUoftheEuropeanParliamentandofthecouncilontheprotectionofanimalsusedforscientificpurposes, September 22, 2010).

Проявление желчегонного действия оценивали, сформировав экспериментальные группы и запаивая: 1) корригированным комплексным раствором, содержащим экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, 2) жидким экстрактом из плодов шиповника собачьего; 3) густым экстрактом из плодов шелковицы белой; 4) препарат сравнения – «Холосас».

Группы, запоенные жидким экстрактом из плодов шиповника собачьего и густым экстрактом из плодов шелковицы белой (полупродукты), сформировали для определения вклада отдельных компонентов в совокупный желчегонный эффект. Желчный проток у морских свинок фистулировали по методике Фишера и Варса (1961). Сущность методики заключалась в следующем: под кетаминным (10 мг/кг внутривенно) наркозом вскрывали брюшную полость и, осторожно раздвигая операционную рану, находили общий желчный проток, в дистальный конец которого вставляли эластичную канюлю длиной 10-12 см, диаметром 0,10-0,15 мм и путем перевязки фиксировали его шелковицы белой лигатурой. У опытных и контрольных животных желчь собирали в течение 1-го, 2-го, 3-го часа операции после канюлирования желчного протока.

Лабораторные животные были разбиты на 5 экспериментальных групп, по 6 животных в каждой: 1) ПК – положительный контроль, группа морских свинок без модельной патологии (не леченная, 5 мл+2 мл воды очищенной); 2) группа, запоенная жидким экстрактом шиповника собачьего (5 мл+2 мл воды очищенной); 3) группа, запоенная густым экстрактом шелковицы белой (5 мл+2 мл воды очищенной); 4) группа, запоенная корригированным комплексным раствором, содержащим экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (15:85) – «Холарон» (5 мл+2 мл воды очищенной); 5) Группа, запоенная сиропом «Холосас» (препарат сравнения) (5 мл+2 мл воды очищенной).

За 14 дней до операции, с лечебно-профилактической целью морским свинкам вводили растворы при помощи специального атравматичного (с оливой на конце) внутрижелудочного зонда, который через заднюю стенку глотки проводили до уровня желудка. Учитывая, что масса экспериментальных животных составляла 320-350 г., выбрали зонд №16, длина 7,5 см, диаметр наконечника 3 мм, изогнутой формы. Максимальный рекомендуемый объем вводимой жидкости составляет 2,5-10,0 мл (Миронов, 2012). Расчитанная дозировка – ПК были запоены 7 мл воды очищенной, остальные экспериментальные группы получили по 5 мл лекарственного средства+2 мл воды очищенной для разбавления раствора.

О проявлении желчегонного эффекта судили по объему секретиремой желчи, собранной за 1, 2, 3 часа после конюлирования желчного протока. Расчет объема секретиремой желчи производили в мл на 100 г массы экспериментальных животных.

Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «STATISTICA 6.0». Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m), в качестве параметрического критерия использовали критерий Стьюдента Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительное желчегонное действие раствора «Холарон», его отдельных компонентов и сиропа «Холосас» у морских свинок представлено в табл.

Все четыре экспериментальные группы имеют достоверные отличия с контрольной группой. В первый час эксперимента «Холарон» по желчегонной активности превосходит контрольную группу на 38,1% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 10,0%. Во второй час эксперимента, также самая активная группа с «Холарон», которая превосходит контрольную группу на 19,8% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 28,9%. К третьему часу эксперимента данная тенденция сохраняется и «Холарон» по желчегонной активности превосходит контрольную группу на 22,58% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 31,61%.

Таблица. Сравнительное желчегонное действие раствора «Холарон», его отдельных компонентов и сиропа «Холосас» у морских свинок (n=6, запаивание внутрижелудочно – 14 суток, время эксперимента – 3 часа)

| Группа, доза в мл/кг массы | Объем желчи, в мл/100 г. массы животного | | | Общий объем желчи, в мл, 3 часа |
|---|--|------------|------------|---------------------------------|
| | 1 час | 2 часа | 3 часа | |
| 1. ПК – положительный контроль, группа морских свинок без модельной патологии (не леченная, 5 мл+2 мл воды очищенной) | 1,30±0,04 | 1,40±0,04 | 1,20±0,04 | 3,90±0,11 |
| 2. Группа, запоенная жидким экстрактом шиповника собачьего (5 мл+2 мл воды очищенной) | 1,70±0,04* | 1,63±0,04* | 1,60±0,04* | 4,93±0,10* |
| 3. Группа, запоенная густым экстрактом шелковицы белой (5 мл+2 мл воды очищенной) | 2,10±0,06* | 1,48±0,03* | 1,38±0,03* | 4,96±0,05* |
| 4. Группа, запоенная скорректированным комплексным раствором, содержащим экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (15:85) – «Холарон» (5 мл+2 мл воды очищенной) | 2,10±0,05* | 1,73±0,05* | 1,55±0,04* | 5,38±0,08* |
| 5. Группа, запоенная сиропом «Холосас» (препарат сравнения) (5 мл+2 мл воды очищенной) | 1,89±0,05* | 1,23±0,03* | 1,06±0,02* | 4,18±0,06* |

Примечание: * – достоверно относительно контроля $p < 0,05$

Заключение

Таким образом, в совокупности по желчегонной активности (суммарный объем желчи), разработанный скорректированный комплексный раствор, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (15:85) – «Холарон» достоверно превосходит контрольную группу на 27,51% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 22,3%.

Литература (references)

1. Бобрышева Т.Н., Анисимов Г.С., Будкевич Р.О. Полифенолы как перспективные компоненты функциональных продуктов питания // Современные достижения биотехнологии. Глобальные вызовы и актуальные проблемы переработки и использования вторичных сырьевых ресурсов агропромышленного комплекса России: Материалы VIII Международной науч. практ. конф. Ставрополь: «Бюро новостей», 2021. С. 38-42. [Bobryszewa T.N., Anisimov G.S., Budkewicz R.O. // *Współczesne osiągnięcia biotechnologii. Globalne wyzwania i aktualne problemy przetwarzania i wykorzystania surowców wtórnych kompleksu rolnopromysłowego Rosji: Materiały VIII Międzynarodowy. Naukowiec. prakt. conf. Stavropol: Biuro wiadomości*. Modern achievements of biotechnology. Global challenges and actual problems of processing and use of secondary raw materials of the agro-industrial complex of Russia: Materials of the VIII International Scientific practical conf. Stavropol: "News Bureau", 2021. P. 38-42. (in Russian)]
2. Вахрушева Е.А., Селина И.И., Оганесян Э.Т. Сравнительная антиоксидантная активность ягод шелковицы черной (*morus nigra*), шелковицы белой (*morus alba*) и шелковицы красной (*morus rubra*) // Фармация и фармакология. – 2015. – №2(9). – С.4-6. [Vakhrusheva E.A., Selina I.I., Oganeshjan E.T. *Farmacija i farmakologija*. Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – №2(9). – P. 4-6. (in Russian)]
3. Горячева И.П. Его величество шиповник – еще раз об известном в медицине (желчегонные средства в педиатрии) // Педиатрия. Восточная Европа. – 2014. – №2(6). – С. 131-140. [Goryacheva I.P. *Pediatria. Europa Wschodnia*. Pediatrics. Eastern Europe. – 2014. – №2(6). – P. 131-140. (in Russian)]
4. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа. Головное изд-во, 1983. – 383 с. [Zapadniuk I.P., Zapadniuk W.I., Zachariasz E.A., Zapadniuk B.W. *Zwierzęta laboratoryjne. Hodowla, utrzymanie, wykorzystanie w eksperymencie*. - 3 wyd., przetworzony i dodatkowy Kijów: Szkoła w

- wicze. Głównе wydanie. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in experiment. - 3rd ed., reprint. and add. Kiev: Vischa school. Head publishing house, 1983. - 383 p. (in Russian)]*
5. Ламан Н., Копылова Н. Шиповник – природный концентрат витаминов и антиоксидантов // Наука и инновации. – 2017. – Т.176, №10. – С. 45-46. [Laman N., // *Nauka i innowacje*. Science and innovation. – 2017. – Т.176, N10. – P. 45-46. (in Russian)]
 6. Кайимова Д.И., Кароматов И.Д. Шелковица – перспективное лекарственное растение с антибактериальными, иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами // Биология и интегративная медицина. – 2019. – №1(29). – С. 151-161. [Kayimova D.I., Karomatov I.D. // *Biologia i medycyna integracyjna*. Biology and integrative medicine. – 2019. – N1(29). – P. 151-161. (in Russian)]
 7. Самандаров А.И., Додаев К.О., Максумова Д.К. Инновационная технология производства соков и концентратов из плодов шелковицы // *Universum: технические науки : электрон. научн. журн.* 2021. 10(91). – С. 23-26. [Samandarov A. I., Dodayev K. O., Maksumova D. K. *Universum: nauki techniczne: elektron. naukowy. journ.* *Universum: technical sciences: electron. scientific. Journal* – 2021. – 10(91). – P. 23-26. (in Russian)]
 8. Сунил В., Самандаров Д.И., Сафаров Ж.Э. и др. Определение биологически активных веществ в составе листьев шелковицы // *Universum: технические науки.* – 2021. – №11-3(92). – С. 96-99. [Sunil V., Samandarov D.I., Safarov Zh.E. i dr. *Universum: technicheskie nauki*. *Universum: technical sciences.* – 2021. – N11-3(92). – P. 96-99. (in Russian)]
 9. Холов Ё.К., Хайдаров К.Х., Кадыров А.Х., Желчегонный эффект настойки «Рамит» у интактных белых крыс и морских свинок // Вклад ТГМУ в подготовку кадров, медицинскую науку и улучшение здоровья общества – 57 годичная научно-практическая конференция с международным участием посвященная 70-летию образования ТГМУ им. Абу Али ибни Сино. – 2009. – С. 628-630. [Holow E.K., Hajdarov K. H., Kadyrov A. H. // *Wkład TGMU w szkolenie kadr, naukę medyczną i poprawę zdrowia społeczeństwa – 57-letnia Konferencja Naukowo-Praktyczna z udziałem międzynarodowym poświęcona 70-leciu edukacji TGMU im. Abu Ali Ibni Sino*. Contribution of TSMU to personnel training, medical science and improvement of public health – 57th annual scientific and practical conference with international participation dedicated to the 70th anniversary of the formation of TSMU named after Abu Ali Ibni Sino. – 2009 – P. 628-630. (in Russian)]
 10. Ширко Т.С., Радюк А.Ф. Химический состав плодов видов *Rosa L.*, выращиваемых в Белоруссии // Растительные ресурсы. – 1991. – Т.27(2). – С. 59-60. [Szyrko T.S., Radyuk A.F. *Zasoby roślinne*. Plant resources. – 1991. – V.27(2). – P. 59-60. (in Russian)]

Информация об авторах

Ахмедов Фарход Аламхонович – директор Научно-исследовательского фармацевтического центра Республики Таджикистан. E-mail: farhod0677@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.04.2023

Принята к печати 28.09.2023