

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (*CICHORIUM INTYBUS* L.) ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ

А.Н. Бабенко, Л.В. Крепкова

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», Москва, Россия, e-mail: alexandra.mogileva@gmail.com

Аннотация. В статье представлены результаты экспериментального исследования новых фармакологических свойств цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) травы экстракта сухого. На модели сулемовой интоксикации крыс Wistar установлено выраженное гепато- и нефропротекторное действие исследуемого экстракта. Обоснована перспектива создания на его основе лекарственного средства для ветеринарии.

Ключевые слова: *Cichorium intybus* L., гепатопротекторное действие, нефропротекторное действие, лекарственное средство, ветеринария

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF A MEDICINAL PREPARATION BASED ON COMMON CHICORY (*CICHORIUM INTYBUS* L.) FOR VETERINARY MEDICINE

A.N. Babenko, L.V. Krepkova

FGBNU "All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants", Moscow, Russia, e-mail: alexandra.mogileva@gmail.com.

Annotation. The article presents the results of experimental study of new pharmacological properties of common chicory (*Cichorium intybus* L.) herb extract dry. A pronounced hepato- and nephroprotective effect of the studied extract was established on the model of sulem intoxication of Wistar rats. The prospect of creation on its basis of a medicinal product for veterinary medicine was substantiated.

Keywords: *Cichorium intybus* L., hepatoprotective effect, nephroprotective effect, drug, veterinary medicine

Введение. Загрязнение окружающей среды высокотоксичными соединениями, особенно тяжелыми металлами и их солями, занимает одно из первых мест на сегодняшний день. Загрязнение биосферы этими токсикантами представляет серьезную проблему для окружающей среды и здоровья животных и человека. Металлы загрязнители распространяются, оседая на поверхности почвы, в водоемах, накапливаются в растениях, попадают в организм животных с кормами и водой, вызывая токсикозы, сопровождающиеся нарушением обмена веществ и снижением продуктивности. Распространенность гепато- и нефропатий, обусловленных интоксикациями тяжелыми металлами, продолжает оставаться на высоком уровне. По этой причине профилактика и лечение данной патологии являются актуальными, в том числе поиск и разработка новых лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья [1-2]. В связи с этим особое внимание заслуживает новое лекарственное средство - сухой экстракт, полученный в ФГБНУ ВИЛАР из травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.), основными биологически активными веществами которого являются оксикумарины, оксикоричные кислоты и флавоноиды [4].

Целью наших исследований являлась оценка возможного гепато- и нефрозащитного действия сухого экстракта травы цикория при интоксикации сулемой.

Материалы и методы исследований. Исследования выполнены на 90 крысах-самцах популяции Wistar с массой тела 180-200 г. Животные находились в виварии при стандартных

условиях содержания и кормления. План исследования одобрен биоэтической комиссией института.

Объектом данного исследования являлся сухой экстракт травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.), полученный в Центре химии и фармацевтической технологии ФГБНУ ВИЛАР, который стандартизован по сумме фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту ($9,20 \pm 0,43$) % [3,5].

Острую почечную и печеночную недостаточность у животных вызывали однократным подкожным введением раствора хлорида ртути (II) в дозе 4 мг/кг. Было сформировано шесть групп по 15 гол. в каждой. I группа - интактный контроль, используемый для оценки токсического действия ртути двухлористой (сулема). Животным II группы (модель патологии) однократно вводили подкожно (п/к) сулему в дозе 4 мг/кг; животным III группы вводили в желудок цикория обыкновенного травы экстракт сухой (ЦОТЭС) в дозе 100 мг/кг, IV группы – 500 мг/кг, V группы – препарат сравнения Силимар® в дозе 100 мг/кг. Эти дозы вводили за 1 ч до введения сулемы и в последующие 20 дней – для оценки гепатопротекторного действия. VI группа – ЦОТЭС 1000 мг/кг за 1 ч до введения сулемы и в последующие 10 дней – для оценки нефропротекторного действия.

Определение функционального состояния печени и почек проводили через 5, 10 и 20 сут. после введения сулемы. С этой целью определяли показатели клинической биохимии сыворотки крови на автоматическом биохимическом анализаторе крови URIT-8030 фирмы Urit Medical Electronic (Китай), при помощи наборов фирмы «Human» (Германия), а выделительную функцию почек – диурез на фоне 3% водной нагрузки.

На протяжении эксперимента регистрировали основные интегральные показатели экспериментальных животных: общее состояние, поведение, динамику массы тела, гибель. В конце эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии в CO₂ – камере, у них определены коэффициенты массы почек и печени и проведены патогистологические исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензионной программы Statistica version 13 (TIBCO Software Inc, США). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Однократное подкожное введение хлорида ртути (II) крысам II группы вызывало токсическое поражение почек и печени, которое сопровождалось статистически значимым увеличением концентрации креатинина, мочевины, общего белка, триглицеридов, холестерина, билирубина, глюкозы; резким повышением активности «печеночных» ферментов. Изучение выделительной функции почек крыс, проведенное на 5 сут. эксперимента, показало, что интоксикация сулемой вызывала у животных нарушение динамики мочеотделения и снижение суммарного диуреза на 30% по сравнению с показателями контрольной группы. Указанные эффекты гепато- и нефротоксического действия сулемы сопровождались нарушением общего состояния животных: снижением потребления корма и воды, динамики массы тела на 25,9%, вялостью, гиподинамией и гибелью 3 животных, что составляло 20 % от общего количества животных в группе.

У крыс, получавших на фоне острой интоксикации сулемой ЦОТЭС в дозах 100 и 500 мг/кг в течение 20 дней, отмечали нормализацию биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих белковый, липидный и углеводный обмен в печени, которые на 20 день эксперимента соответствовали аналогичным показателям в контроле. * $p < 0,05$ статистически значимый результат при сравнении модели патологии с контрольной группой, + $p < 0,05$ статистически значимый результат показателей IV и V групп относительно значений II группы в тот же срок наблюдения (таблица 1).

Таблица 1. Биохимические показатели крови крыс-самцов, сулемовая модель ($M \pm m$)

Группа животных n=10	Общий белок, г/л	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, общий, ммоль/л	Билирубин, общий, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л
I. Контроль интактные	$74,7 \pm 1,0$	$0,98 \pm 0,11$	$1,72 \pm 0,04$	$4,9 \pm 0,2$	$7,04 \pm 0,17$

II. Сулема, 3 мг/кг	83,7±1,1*	1,55±0,12*	2,80±0,08*	7,8±0,1*	9,01±0,16*
III. Сулема + ЦОТЭС, 100 мг/кг	75,3±0,7 ⁺	1,22±0,15 ⁺	2,12±0,08 ⁺	4,6±0,1 ⁺	7,24±0,14 ⁺
IV. Сулема + ЦОТЭС, 500 мг/кг	76,3±0,9 ⁺	1,16±0,15 ⁺	1,81±0,05 ⁺	4,8±0,1 ⁺	7,47±0,13 ⁺
V. Сулема + Силимар®, 100 мг/кг	75,3±1,1 ⁺	1,02±0,16 ⁺	1,89±0,07 ⁺	4,7±0,2 ⁺	7,42±0,18 ⁺

* $p < 0,05$

Введение экстракта предотвращало резкое повышение активности ферментов сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние печени (аланин- и аспартатаминотрансфераз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), и способствовало их более быстрой нормализации. Полученные результаты III и IV опытных групп сопоставимы с результатами на препарате сравнения (таблица 2).

Таблица 2. Показатели активности некоторых ферментов сыворотки крови крыс-самцов, сулемовая модель ($M \pm m$)

Группа животных	ГГТ, Е/л	ЩФ, Е/л	АСТ, Е/л	АЛТ, Е/л
I. Контроль интактные	6,5±0,7	784,0±28,4	136,8±4,2	89,3±3,7
II. Сулема, 3 мг/кг	11,0±0,4*	1005,1±44,2*	175,1±4,4*	126,3±4,1*
III. Сулема + ЦОТЭС, 100 мг/кг	9,0±0,5 ⁺	971,0±60,4	154,7±10,5	90,0±5,4 ⁺
IV. Сулема + ЦОТЭС, 500 мг/кг	8,7±0,7 ⁺	897,6±57,0	151,1±7,1 ⁺	80,9±1,6 ⁺
V. Сулема + Силимар®, 100 мг/кг	8,6±0,4 ⁺	819,7±64,7	142,3±5,8 ⁺	92,0±3,4 ⁺

* $p < 0,05$

Введение ЦОТЭС в желудок крысам в дозе 1000 мг/кг (VI группа) на фоне сулемового нефрозо-нефрита, снижало уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови крыс в 2 раза на 5 сут. наблюдения, а к 10 дню опыта исследуемые показатели статистически значимо не отличались от аналогичных в контроле. К 10 сут. наблюдения у крыс этой группы отмечали умеренное повышение диуреза как в динамике, так и суммарного. Введение ЦОТЭС в желудок крысам за час до инъекции сулемы и на протяжении 10 сут. увеличивало количество выделившейся мочи по сравнению с животными второй группы, что соответствовало уровню в контроле.

Введение ЦОТЭС во всех исследуемых дозах улучшало интегральные показатели крыс: повышало массу тела до уровня в контроле и снижало гибель до 7 % от общего числа животных в группе.

В конце эксперимента было установлено, что интоксикация животных хлоридом ртути (II) сопровождалась статистически значимым увеличением коэффициентов массы почек и печени, что свидетельствовало о формировании острого воспалительного процесса. У крыс, получавших ЦОТЭС, статистически значимо снижалась относительная масса печени, а весовой коэффициент почек имел тенденцию к снижению по сравнению с аналогичным показателем у животных II группы. Результаты патогистологического исследования печени крыс, получавших ЦОТЭС в дозах 100 и 500 мг/кг и препарат сравнения Силимар® показали отсутствие дистрофических изменений, что подтверждает наличие у них выраженных гепатопротекторных свойств.

Заключение. Полученные данные о гепато- и нефропротекторном действии ЦОТЭС на модели сулемовой интоксикации крыс, свидетельствуют о перспективе создания на его основе лекарственного средства для ветеринарии.

Исследования выполнены по теме «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (шифр темы FGUU-2022-0010).

Библиографический список

1. Ахполова В.О. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – №1. – С. 55-61.
2. Епифанова И.Э., Епимахов В.Г. Поступление ртути, свинца и мышьяка с кормами и их накопление в организме крупного рогатого скота и овец // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т.5. № 3. – С. 173-186.
3. Лупанова И.А, Мизина П.Г., Ионов Н.С., Поройков В.В., Хлебников А.И., Мартынчик И.А. Влияние цикориевой и хлорогеновой кислот из *Cichorium intybus* L. на активность цитохрома P450 и глутатионтрансферазы // Биофармацевтический журнал. – 2022. – Т. 14 (5). – С. 8-18. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2022-14-5-8-18>
4. Сайбель О.Л., Радимич А.И., Даргаева Т.Д., Лупанова И.А., Ферубко Е.В., Курманова Е.Н., Мартынчик И.А. Фенольные соединения и фармакологический скрининг экстракта травы цикория обыкновенного // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – 10(4). – С.36–45. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-36-45>
5. Krepkova L.V., Babenko A.N., Saybel' O.L., Lupanova I.A., Kuzina O.S., Job K.M., Sherwin C.M., Enioutina E.Y. Valuable Hepatoprotective Plants - How Can We Optimize Waste Free Uses of Such Highly Versatile Resources? // Front. Pharmacol. – 2021. – 12:738504. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.7385042>.