

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.9: 615.322

© А.Н. Бабенко, Л.В. Крепкова, С.В. Лемясева, 2023

А.Н. Бабенко, Л.В. Крепкова, С.В. Лемясева
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ
 СОКА ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛОПУХА БОЛЬШОГО (ARCTIUM LAPPA L.)**
 ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт
 лекарственных и ароматических растений», г. Москва

Задачей исследования является изучение влияния сока из листьев лопуха большого на репродуктивную функцию крыс с целью определения возможности его применения беременными женщинами.

Материал и методы. Крысам популяции Wistar на протяжении всего периода беременности (с 1-го по 19-й дни) внутривенно вводили сок из листьев лопуха большого в дозах 1 и 10 мл/кг. В конце антенатального периода у половины полученных самок изучали эмбриональный материал. II группу самок оставляли для рождения и вскармливания крысят с целью оценки их развития в постнатальном периоде.

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что сок из листьев лопуха в дозах, превышающих терапевтические дозы в 10 и 100 раз, не проявляет эмбриотоксических и тератогенных свойств, не оказывает токсического действия на постнатальное развитие полученного потомства.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о возможности назначения лекарственного препарата на основе листьев лопуха большого беременным женщинам в рекомендуемой терапевтической дозе при проведении дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: сок лопуха, *Arctium lappa* L., крысы, беременность, репродуктивная токсичность.

A.N. Babenko, L.V. Krepkova, S.V. Lemyaseva
**EXPERIMENTAL STUDY OF REPRODUCTIVE TOXICITY
 OF BURDOCK (ARCTIUM LAPPA L.) LEAF JUICE**

The purpose of the research is the study of burdock leaf juice effect on the reproductive function of laboratory rats in order to determine the feasibility of its use in pregnant women.

Material and methods. The intragastric administration of burdock leaf juice at doses of 1 and 10 ml/kg was given to Wistar rats throughout the period of pregnancy (days 1-19). At the end of the antenatal period, embryonic material was studied in half of the obtained females. The second group of females was kept for giving birth and nursing of infant rats to estimate their development in the postnatal period.

Results. As a result of the studies carried out, it was established that the burdock leaf juice did not exhibit embryotoxic and teratogenic properties and had no toxic effect on the postnatal development of the offspring when the doses exceeded the therapeutic ones by 10 and 100 times.

Conclusions. The results obtained suggest that a drug based on burdock leaves can be prescribed to pregnant women in the recommended therapeutic dose in further clinical trials.

Key words: burdock juice, *Arctium lappa* L., rats, pregnancy, reproductive toxicity.

Воспалительные костно-суставные заболевания представляют важную социально-экономическую и медицинскую проблему. Ее значимость определяется преимущественным (до 83%) поражением лиц среднего, наиболее трудоспособного, возраста и высоким процентом их инвалидизации (до 35%).

Современное консервативное лечение людей с артритами направлено на уменьшение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов, что способствующие предотвращению прогрессии данной патологии и улучшению качества жизни пациентов [1].

Для купирования боли и снятия воспаления при заболеваниях суставов чаще всего назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые обладают высокой терапевтической эффективностью. Однако существенными недостатками являются невозможность их длительного применения и наличие побочных реакций на

желудочно-кишечный тракт и сердечно-сосудистую систему [2-5].

Альтернативой НПВП у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов могут быть препараты растительного происхождения. Поэтому разработка новых растительных лекарственных средств для лечения артритов и расширение ассортимента уже имеющихся препаратов являются актуальной задачей [6-8].

В ФГБНУ ВИЛАР получен сок из листьев лопуха большого (*Arctium lappa* L.), обладающий выраженными противовоспалительными, анальгезирующими, репаративными свойствами. Сок рекомендован для лечения и профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе артритов и артрозов различного генеза, а также остеохондрозов [9-11].

Цель работы — экспериментальное изучение возможных потенциальных эмбриотоксических и тератогенных свойств

сока из листьев лопуха большого (*Arctium lappa* L.) (СЛЛБ) с целью оценки возможности применения данного лекарственного средства при беременности.

Материал и методы

Объектом данного исследования являлся сок листьев лопуха большого (*Arctium lappa* L.) (СЛЛБ), полученный в ВИЛАР. Исследуемое лекарственное средство представляет собой прозрачную жидкость красновато-коричневого или коричневого цвета с ароматным своеобразным запахом, с содержанием сухого остатка 6,397 г этилового спирта 18,5% [11]. Оценка возможной потенциальной эмбриотоксичности и тератогенности сока листьев лопуха проведена на 109 крысах Wistar (самки) согласно современным требованиям. Проведение эксперимента одобрено биоэтической комиссией. Сок из листьев лопуха большого, предварительно разбавляли дистиллированной водой в 3 раза (остаточное содержание этанола составляло 6%), вводили внутривентриально с 1-го по 19-й день беременности в дозах 1 мл/кг (II группа) $n=36$ и 10 мл/кг (III группа) $n=35$. Контрольные животные ($n=38$) получали 6% этанол в эквивалентном объеме.

Состояние плодов оценивали на 20-й день беременности самок, рассчитывали эмбриональную гибель, подвергали их внешнему осмотру, изучали костную систему и состояние внутренних органов.

В постнатальном периоде развития учитывали крысят, их прирост массы тела и выживаемость. Оценивали у них сенсорно-двигательные рефлексы (избегание обрыва и др.) и по ориентировочным реакциям в тестах переворачивания в свободном падении, «открытое поле».

За единицу статистического анализа брали помет животных. После обработки результатов на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова, достоверность различий между контрольной и опытными группами оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Беременные самки I–III групп прибавляли в массе тела, которая соответствовала физиологической норме (табл. 1).

Сок из листьев лопуха в испытанных дозах не влиял на эмбриональную гибель до и после имплантации, массу и краниокаудальный размер 20-дневных плодов крыс (табл. 2).

Визуально у плодов не отмечено каких-либо внешних отклонений.

У 20-дневных плодов I–III групп не зарегистрированы аномалии внутренних органов.

Таблица 1

Масса тела крыс (в % к исходной), получавших сок листьев лопуха в течение беременности

Группа животных	Период наблюдения, недели		
	1-я	2-я	3-я
I – контроль, 6%-й этанол	106,8±1,1	117,1±1,6	131,9±2,6
II – СЛЛБ, 1 мл/кг	107,0±1,9	114,8±2,6	129,8±5,0
III – СЛЛБ, 10 мл/кг	106,3±2,0	116,0±2,8	134,9±3,0

Таблица 2

Результаты изучения эмбрионального материала после введения сока из листьев лопуха в желудок крысам в течение беременности

Исследуемые показатели		Группы животных		
		I Контроль, 6%-й этанол	II. СЛЛБ, 1 мл/кг	III. СЛЛБ, 10 мл/кг
Кол-во беременных самок		22	20	21
Гибель, %	предимплантационная	5,7±1,5	5,8±1,3	6,4±1,6
	постимплантационная	6,4±1,2	7,4±1,4	6,6±1,2
Масса тела плодов, г		2,8±0,3	2,9±0,1	2,6±0,1
Краниокаудальный размер плодов, мм		32,8±1,3	32,5±1,4	32,7±1,5

Введение исследуемого лекарственного средства крысам в период беременности в обеих испытанных дозах не вызывало нарушений развития скелета у 20-дневных эмбрионов.

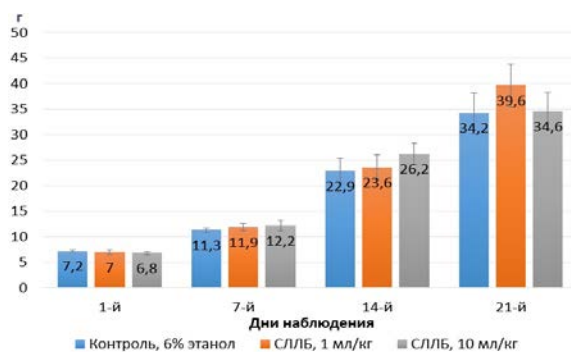


Рис. Постнатальное развитие потомства крыс (масса тела крысят) после введения сока из листьев лопуха большого в желудок во время беременности

Сок из листьев лопуха большого в дозах 1 и 10 мл/кг не влиял на продолжительность беременности, которая во всех экспериментальных группах составила 22–23 дня, а также на развитие полученного потомства: количество крысят в пометах, их выживаемость в опытных и контрольной группах составила 100%. Отсутствовало негативное влияние изучаемого лекарственного средства на динамику массы крысят в течение 21 дня наблюдения. Результаты влияния СЛЛБ на динамику массы тела крысят представлены на рисунке.

В тестах переворачивания на плоскости (8-й день), избегание обрыва (9-й день), переворачивание в свободном падении (20-й день), «открытое поле» (30-й день) у крысят I–III групп отклонений в становлении рефлексов не выявлено (табл. 3).

Таблица 3
Постнатальное развитие потомства: тест «открытое поле» (3 мин.)

Исследуемые показатели		Группы животных		
		I – контроль, 6% этанол	II – СЛЛБ, 1 мл/кг	III – СЛЛБ, 10 мл/кг
Количество пометов		16	16	14
Открытое поле	Двигательная активность,	52,6±2,3	51,7±1,9	50,1±2,5
	Норковый рефлекс	12,3±1,8	11,9±1,6	12,6±2,1
	Груминг	2,0±0,5	1,9±0,4	1,8±0,3

Таким образом, введение сока из листьев лопуха крысам в испытанных дозах в течение беременности не оказывало эмбрио- и фетотоксического действия, не вызывало внешних и внутренних аномалий развития плодов

и отклонений в развитии крысят в течение первых четырех недель жизни.

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что сок из листьев лопуха большого при введении крысам с 1-го по 19-й день беременности в дозах 1 и 10 мл/кг не оказывал токсического действия на репродуктивную функцию крыс. Полученные результаты свидетельствуют о возможности назначения данного лекарственного препарата на основе листьев лопуха большого беременным женщинам в рекомендуемой терапевтической дозе.

Сведения об авторах статьи:

Бабенко Александра Николаевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела токсикологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. E-mail: alexandra.mogileva@gmail.com.

Крепкова Любовь Вениаминовна – к.б.н., зав. отделом токсикологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. E-mail: krepkova@vilarii.ru.

Лемяева Светлана Васильевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела токсикологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. E-mail: lemyaseva@vilarii.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лисицына, Е.М. Современный подход к патогенезу, диагностике и лечению остеоартроза коленного сустава / Е.М. Лисицына, П.М. Лисицын, А.М. Заремук // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – 22(6). – С. 57-67.
2. Кароматов, И.Дж. Лопух, репейник – перспективное растительное лекарственное средство (обзор литературы) / И.Дж. Кароматов, Р.А. Нурмухамедова, М.Н. Бадриддинова // Биология и интегративная медицина. – 2017. – №5. – С. 163-182.
3. Денисов, Л.Н. Рациональная терапия болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата / Л.Н. Денисов // Медицинский совет. – 2017. – №17. – С. 132-136 DOI:10.21518/2079-701X-2017-17-132-136
4. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / S.L. Kolasinski [et al.] // J. Arthritis Rheumatol. – 2020. – 72(2). – P. 220-233 DOI: 10.1002/art.41142.
5. Matos, C. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Loaded Liposomes for Topical Treatment of Inflammatory and Degenerative Conditions / C. Matos, P. Lobão // Curr Med Chem. – 2020. – 27(23). – 3809-3829 DOI: 10.2174/0929867326666190227233321.
6. Gao, Q. Overview of the anti-inflammatory effects, pharmacokinetic properties and clinical efficacies of arctigenin and arctiin from Arctium lappa L. / Q. Gao, M. Yang, Z. Zuo // Acta Pharmacol Sin. – 2018. – 39(5). – P. 787-801 DOI: 10.1038/aps.2018.32.
7. Phytochemicals and Biological Activities of Burdock (Arctium lappa L.) / A.R.C. de Souza [et al.] // Extracts: A Review. ChemBiodivers. – 2022. – P. e202200615 DOI: 10.1002/cbdv.202200615.
8. Burdock (Arctium lappa L.) leaf flavonoids rich in morin and quercetin 3-O-rhamnoside ameliorate lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress in RAW264.7 cells / J. Cui [et al.] // Food Sci Nutr. – 2022. – 10(8). – P. 2718-2726 DOI: 10.1002/fsn3.2875.
9. Богачева, Н.Г. Стандартизация лекарственного сырья листьев лопуха большого / Н.Г. Богачева, Е.А. Коняева, О.Г. Алентьева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №7. – С. 30-33.
10. Дмитриева, С.О. Исследование химического состава листьев лопуха большого (Arctium lappa L.) / С.О. Дмитриева, Н.В. Бирюкова // Thescientificheritage. – 2021. – № 67. – С. 22-25.
11. Лемяева, С.В. Изучение общетоксического действия сока из листьев лопуха большого / С.В. Лемяева, А.Н. Бабенко, О.С. Кузина // «От биохимии растений к биохимии человека»: сб. научных трудов Международной научной конференции. – М., ФГБНУ ВИЛАР. – 2022. – С.376-380.

REFERENCES

1. Lisitsyna EM, Lisitsyn MP, Zaremuk AM. Modern approach to the understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment of knee osteoarthritis. Endoscopic Surgery. 2016;22(6):57-67. (In Russ) <https://doi.org/10.17116/endoskop201622657-67>.
2. Karomatov I. Dzh. Nurmukhamedova RA, Badriddinova MN. Burdock, burdock - a promising herbal remedy (literature review). Biology and integrative medicine. 2017;(5): 163-182. (In Russ).
3. Denisov LN. Reasonable therapy of pain syndromes of diseases of the musculoskeletal system. Medical Council. 2017;(17):132-136 doi:10.21518/2079-701X-2017-17-132-136 (In Russ).
4. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC [et al.] 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Rheumatol. 2020;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. (in Engl).
5. Matos C, Lobão P. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Loaded Liposomes for Topical Treatment of Inflammatory and Degenerative Conditions. Curr Med Chem. 2020;27(23):3809-3829. doi: 10.2174/0929867326666190227233321. (in Engl).
6. Gao Q, Yang M, Zuo Z. Overview of the anti-inflammatory effects, pharmacokinetic properties and clinical efficacies of arctigenin and arctiin from Arctium lappa L. Acta Pharmacol Sin. 2018;39(5):787-801. doi: 10.1038/aps.2018.32. (in Engl).
7. de Souza ARC, de Oliveira TL, Fontana PD, [et al.] Phytochemicals and Biological Activities of Burdock (Arctium lappa L.) Extracts: A Review [published online ahead of print, 2022 Oct 5]. ChemBiodivers. 2022;e202200615. doi:10.1002/cbdv.202200615. (in Engl).
8. Cui J, Zong W, Zhao N, Yuan R. Burdock (Arctium lappa L.) leaf flavonoids rich in morin and quercetin 3-O-rhamnoside ameliorate lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress in RAW264.7 cells. Food Sci Nutr. 2022;10(8):2718-2726. doi:10.1002/fsn3.2875 (in Engl).
9. Bogacheva NG, Konyayeva EA, Alent'eva OG. Standardization of the leaves Arctium lappa crude drug. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2015; (7): 30-33. (In Russ)

10. Dmitrieva SO, Biryukova NV. Study of the chemical composition of leaves of burdock (*Arctium lappa* L.). The scientific heritage. 2021; (67):22-25. (In Russ).
11. Lemyaseva S V, Babenko A N, Kuzina O S. Izuchenie obshchetoksicheskogo deistviya soka iz list'ev lopukha bol'shogo (Study of the general toxic effect of burdock leaf juice). Sb. nauchnykh trudov Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii «Ot biokhimii rastenii k biokhimii cheloveka». M., FGBNU VILAR. 2022: 376-380. (In Russ).

УДК 615.322; 53.097
© Коллектив авторов, 2023

В.Ю. Жилкина, А.И. Марахова, М.А. Завьялова,
Д.А. Мезенцева, А.А. Шишова, А.В. Гапонова, М.Н. Гогопуло
**ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ
НА ИНТЕНСИФИКАЦИЮ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ СОЕДИНЕНИЙ
ФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Цель. В представленных результатах исследования показана возможность интенсификации процессов экстракции соединений фенольной природы из лекарственного сырья растительного происхождения под воздействием электрического напряжения.

Материал и методы. Были проведены исследования по эффективности воздействия электрического тока на экстракцию флавоноидов из травы чабреца в результате приложения переменного и постоянного напряжения. Содержание флавоноидов определяли при помощи дифференциальной спектрофотометрии, в качестве стандартного образца применяли рутин. В ходе исследования было изучено воздействие переменного напряжения в 5 В, в диапазоне частот 10^{-3} - 10^5 Гц и постоянного напряжения в диапазоне 1,5-12 В.

Заключение. Обнаружено, что электрическое напряжение по-разному влияет на экстракцию фенольных соединений из травы чабреца. Доказано, что действие электрического напряжения повышает эффективность экстракции флавоноидов по сравнению с фармакопейными методами. Применение электрического напряжения позволяет проводить экстракцию без повышения температуры, что является положительным фактором при экстракции веществ в нативном виде.

Ключевые слова: экстракция, электрическое напряжение, лекарственное растительное сырье, флавоноиды, чабреца трава.

V.Yu. Zhilkina, A.I. Marakhova, M.A. Zavyalova,
D.A. Mezentseva, A.A. Shishova, A.V. Gaponova, M.N. Gogopulo
**IMPACT OF ELECTRIC VOLTAGE ON THE INTENSIFICATION
OF THE EXTRACTION PROCESS OF PHENOLIC COMPOUNDS
FROM MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS**

The purpose of the study. The presented results of the study show the possibility of intensifying the extraction processes of phenolic compounds from medicinal plant raw materials under the influence of electric voltage.

Material and methods. Studies have been conducted on the effect of electric current on the efficiency of extraction of flavonoids from Thyme herb as a result of the application of alternating and constant voltage. The determination of the flavonoid content was carried out using differential spectrophotometry, rutin was used as a standard sample. In the course of the study, the effects of alternating voltage of 5 V in the frequency range of 10^{-3} - 10^5 Hz and constant voltage in the range of 1.5-12 V were studied.

Conclusion. It has been found that the electrical voltage has a different effect on the extraction of phenolic compounds from Thyme herb. It is proved that the effect of electric voltage increases the efficiency of flavonoid extraction compared to pharmacopoeia methods. The use of electric voltage allows extraction without increasing the temperature, which is a positive factor for the extraction of substances in their native form.

Key words: extraction, electrical voltage, medicinal plant raw materials, flavonoids, *Thymi serpyllii herba*.

Соединения, содержащиеся в лекарственном растительном сырье (ЛРС) более физиологичны, обладают широким спектром фармакологической активности, меньшим количеством противопоказаний и побочных эффектов по сравнению с синтетическими препаратами, а также имеют большую биодоступность. Среди соединений природного происхождения фенольные соединения являются одной из наиболее обширных групп, которая содержится в широком спектре лекарственных растений. Наибольший интерес вызывают флавоноиды и дубильные вещества ввиду многообразия их фармакологических эффектов [4].

Существует множество методов для экстракции биологически активных веществ (БАВ) из лекарственного сырья растительного

происхождения [2]. Однако для фармакогнозии вопросы, связанные с повышением эффективности экстракции БАВ, остаются актуальными.

В научном сообществе избирательное выделение отдельных групп соединений вызывает существенный интерес. Данный интерес вызван тем, что для создания ряда лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД) используются очищенные фракции веществ.

На сегодняшний день наиболее перспективным методом, позволяющим существенно повысить выход БАВ, является экстракция под действием приложенного электрического напряжения [7,8].

В работах [3,9] отмечается, что в процессе воздействия на ЛРС электрического