

---

---

МЕДИЦИНСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

---

---

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА НАДЗЕМНОЙ  
ЧАСТИ ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ

<sup>1</sup>Аксиненко Светлана Геннадьевна, <sup>2</sup>Кравцова Светлана Степановна  
<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт фармакологии СО РАМН, <sup>2</sup>Национальный  
исследовательский Томский государственный университет

ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF FRAGARIA VESCA L. OVERGROUND  
PART EXTRACTS

<sup>1</sup>Aksinenko Svetlana Gennadjevna, <sup>2</sup>Kravtsova Svetlana Stepanovna  
<sup>1</sup>Research Institute of Pharmacology of the Siberian Department of the Russian Academy of  
Medical Science, <sup>2</sup>National Research Tomsk State University

*Исследовано влияние спиртового экстракта надземной части земляники лесной на течение хронического воспаления, вызванного введением адьюванта Фрейнда. Было показано, что спиртовой экстракт земляники лесной подавляет развитие отека конечности, нормализует показатели системы крови и внутренних органов у крыс.*

*An influence of extract of *Fragaria vesca* L. overground part extractions on the development of chronic inflammation, caused by injection of adjuvant Freund has been studied. It has been shown, that alcohol extract of *Fragaria vesca* L. suppressed development of inflammation extremities, normalized indices of blood system and inner organs in rats.*

**Ключевые слова:** адьювант Фрейнда; земляника лесная надземная часть; фитотерапия; противовоспалительная активность; система крови, внутренние органы.

**Key words:** adjuvant Freund; *Fragaria vesca* L. overground part; phytotherapy antiinflammatory activity; blood system, inner organs.

Воспаление, как общебиологическая реакция на различные патогенные раздражители, лежит в основе многочисленной группы заболеваний и нередко приводит к длительной потере трудоспособности людей разного возраста [13]. Несмотря на создание большого арсенала современных противовоспалительных препаратов и широкое их использование в клинической практике, проблема изыскания новых эффективных и малотоксичных лекарственных средств, способных регулировать течение воспалительного процесса, в настоящее время остается весьма острой.

Видится актуальным поиск, разработка и внедрение в практику здравоохранения новых препаратов растительного происхождения. Преимущества применения фитопрепаратов очевидны и обусловлены многими факторами, в том числе широким спектром фармакологического действия в сочетании с низкой токсичностью, возможностью длительного применения без побочных эффектов [4].

Земляника лесная (*Fragaria vesca* L.), согласно литературным данным, входит во многие лекарственные сборы народной медицины, нетоксична [5]. В надземной части земляники лесной нами определены флавоноиды (кверцетин, кемпферол, лютеолин, гиперин, аурезин и др.), кумарины (8,9%), полисахариды (0,4%), аскорбиновая кислота (9,7 мг/100 г),

органические кислоты (фумаровая, пальмитиновая, салициловая, дигидроксибензойная, лауриновая), производные янтарной кислоты [1]. Согласно нашим исследованиям водные и спиртовые извлечения из надземной части земляники лесной обладают противовоспалительным, антигипоксическим, регенераторным, гемостимулирующим, антистрессорным действием [2, 1, 3, 9, 8]. Кроме того, достаточные природные запасы, доступность сырья, быстрое восстановление возможных эксплуатационных ресурсов позволяют считать это растение перспективным для дальнейшего исследования.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Объектом изучения явился комплексный стуженный спиртовой экстракт надземной части земляники лесной приготовленный согласно требованиям Государственной фармакопеи (1989) [7]. Общее количество флавоноидов в экстракте составило 1,7%. Для исследования использовали наиболее эффективную дозу фитопрепарата, которую предварительно определили в скрининговом исследовании на модели острого экссудативного воспаления [13].

Эксперименты выполнены на аутбредных крысах CD и аутбредных мышах CD-1 (I категории согласно сертификату), полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии СО РАМН. Число животных в контрольной группе было 10, во всех остальных группах – по 8. Работу с экспериментальными животными выполняли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Хроническое иммунное воспаление у крыс моделировали введением полного адьюванта Фрейнда [13]. Выраженность гиперемии и величину отека конечности фиксировали в динамике. Экстракт земляники (1 мл/кг), препарат сравнения индометацин (6 мг/кг) начинали вводить внутривенно за 1 сутки до инокуляции флоггена и продолжали применять на протяжении всего развития воспалительного процесса. Животные в контрольной группе получали в эквивалентном объеме воду очищенную. Определение показателей костного мозга и периферической крови осуществляли стандартными гематологическими методами [6]. На 25-е сутки после индукции воспаления у животных изучали показатели внутренних органов, оценивали состояние слизистой оболочки желудка [8].

Анальгетическую активность экстракта земляники оценивали на модели «горячей пластины»: через 1 и 2 часа после введения препаратов (у здоровых мышей) и на пике острого каррагенинового воспаления [13, 10]. В качестве препаратов сравнения использовали кислоту ацетилсалициловую (300 мг/кг) и анальгин (250 мг/кг).

Полученные экспериментальные данные обрабатывали, используя параметрический метод (критерий Стьюдента). Значимость различий считали достоверной при  $P \leq 0,05$  [13].

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Одной из наиболее адекватных и доступных экспериментальных моделей, используемых для отбора противовоспалительных средств, является адьювантная болезнь [13]. Действие адьюванта Фрейнда проявляется в развитии воспалительного процесса, стимуляции ретикуло-эндотелиальной системы, генерации иммунного ответа, в результате чего в организме возникают глубокие структурно-метаболические и функциональные изменения. Патологический процесс в соединительной ткани является системным и непрерывно прогрессирует. Метаболические нарушения паренхиматозных элементов и изменения в системе крови развиваются вторично вслед за воспалением стромы [14].

Было показано, что объем воспаленной конечности наиболее значительно был выражен у всех животных через 24–48 часов после введения адьюванта. Прирост отека в контрольной группе на 1–4-е сутки опыта составил 61–108%, на 8–16-е сутки – 40–46%, на 18–25-е сутки

– 24–26%. Применение экстракта земляники подавляло развитие отека на 1–4-е сутки наблюдения в 1,3–1,6 раза, на 8–18-е сутки – в 2,3–5 раз по сравнению с контролем. Прирост отека на фоне использования индометацина в аналогичные сроки наблюдения уменьшался соответственно в 1,6–2,6 раза и 1,6–3,8 раза. Однако первоначальные значения исследуемого показателя были зафиксированы (25-е сутки) только у животных, получавших растительный препарат (рис 1 а). Максимальная степень гиперемии конечности у крыс отмечалась через 24 часа после инъекции флогогена. Выраженность гиперемии у животных, которые получали экстракт земляники и препарат сравнения, был значительно ниже и достоверно отличался от такого в контроле соответственно на 1–4-е и 1–3-е сутки наблюдения (рис. 1 б).

Развитие адьювантной болезни у животных контрольной группы сопровождалось значительными изменениями показателей системы крови. Общее количество лейкоцитов в периферической крови у крыс в данной группе увеличивалось в 1,2–1,3 раза, что было обусловлено возрастанием числа сегментоядерных лейкоцитов (3, 8-е сутки опыта), лимфоцитов (25-е сутки), моноцитов (3-е сутки) относительно соответствующих значений у здоровых животных (рис. 2 а–г).

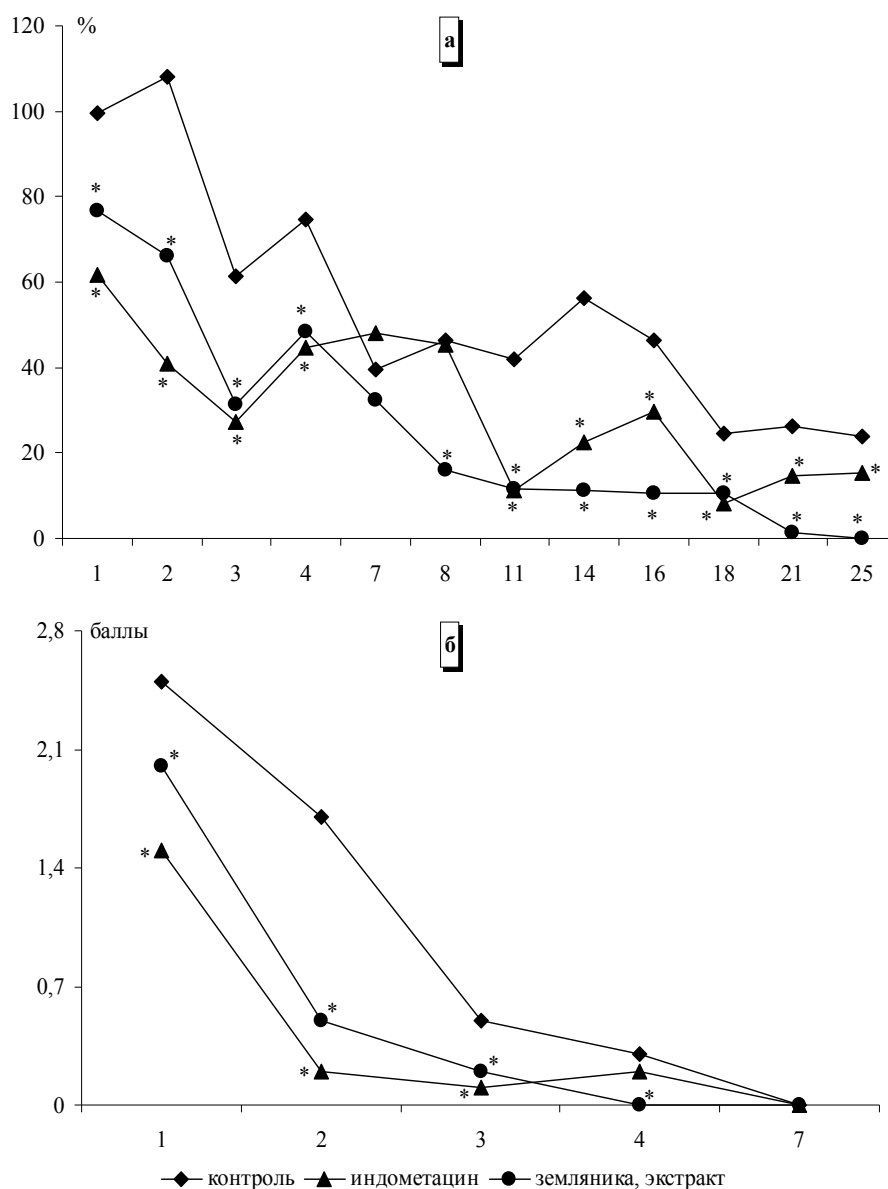


Рисунок 1. Влияние спиртового экстракта надземной части земляники лесной на прирост

объема (а) и гиперемии (б) конечности у крыс после введения адьюванта Фрейнда. По оси абсцисс – сроки наблюдения, сутки. \* – различия достоверны в сравнении с контролем при  $Pt < 0,05$ .

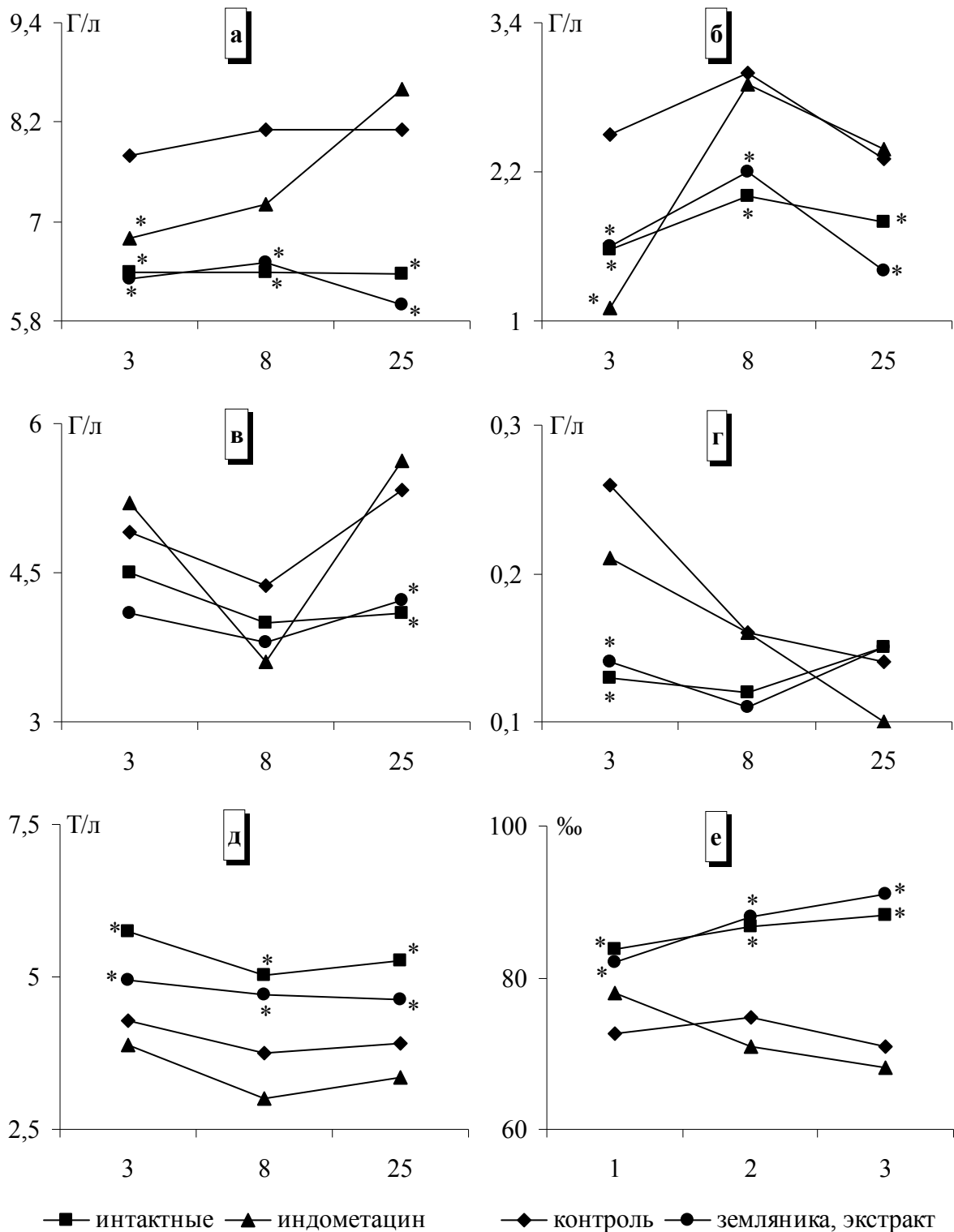


Рисунок 2. Влияние спиртового экстракта земляники лесной на общее количество лейкоцитов (а), число сегментоядерных гранулоцитов (б), лимфоцитов (в), моноцитов (г), эритроцитов (д), ретикулоцитов (е) в периферической крови у крыс на фоне развития адьювантной болезни.

По оси абсцисс – сроки наблюдения, сутки. По оси ординат – число клеток.

\* – различия достоверны в сравнении с контролем при  $Pt < 0,05$ .

Кроме того, количество эритроцитов и ретикулоцитов было ниже нормальных значений на протяжении всего периода наблюдений соответственно на 26% и 14–20% (рис. 2 д, е). Введение экстракта земляники нормализовало исследуемые показатели периферической крови у крыс на все сроки наблюдения (рис. 2).

Содержание костномозговых нуклеаров у животных, получавших растительный экстракт на фоне развития адьювантной болезни, существенно не отличалось от такового у здоровых крыс, в то время как у животных контрольной группы отмечалось существенное изменение показателей костного мозга. Было зафиксировано снижение общего количества миелокариоцитов за счет уменьшения числа зрелых нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, лимфоидных и эозинофильных клеток. Депрессия периферического звена эритрона закономерно приводила к гиперплазии эритроидного ростка кроветворения. Количество плазматических клеток повышалось в 3,6 раза по сравнению с нормой (табл. 1). При этом подобная реакция лимфоидной ткани считается крайне неблагоприятным прогностическим фактором для течения коллагенозов. Поскольку известно, что при ревматоидном артрите плазматические клетки играют ведущую роль в развитии аутоиммунных процессов, продуцируя измененные агрегированные иммуноглобулины G [11, 12, 14].

Таблица 1. Влияние экстракта земляники на показатели костного мозга ( $10^6$ /бедро) у крыс на 25-е сутки после введения адьюванта Фрейнда ( $\bar{X} \pm m$ )

Показатели	Интактные животные	Контроль	Индометацин	Земляника, экстракт
Общее количество кариоцитов	140,63±4,49*	94,56±2,49	96,88±3,64	125,91±4,81*
Незрелые нейтрофильные гранулоциты	15,46±1,12	15,14±0,68	11,31±0,86*	18,53±1,74
Зрелые нейтрофильные гранулоциты	32,85±1,77*	17,88±1,30	22,01±1,0*	28,45±1,62*
Эозинофильные клетки	6,18±0,60*	3,73±0,31	8,21±1,63*	5,29±0,48
Лимфоидные клетки	63,44±3,98*	21,19±1,06	24,39±1,61	44,69±4,81*
Эритроидные клетки	21,18±1,60*	34,49±1,89	29,78±0,97*	27,51±3,61*
Моноциты	1,10±0,10*	0,69±0,03	0,44±0,10	0,96±0,06*
Плазматические клетки	0,41±0,10*	1,48±0,05	0,74±0,09*	0,47±0,11*

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой при  $P \leq 0,05$ .

На фоне развития иммунного воспаления у животных в контроле и после применения индометацина были зафиксированы инволюция тимуса и селезенки (на 18%), гипертрофия надпочечников (на 27%), масса сердца увеличивалась на 10% по сравнению с нормальными значениями. В тоже время аналогичные показатели после применения исследуемого растительного экстракта достоверно не отличались от такового у здоровых животных, а

степень изъязвления слизистой желудка снижалась в 4,2 раза по сравнению с контрольными значениями. Степень изъязвления слизистой желудка у крыс, получавших индометацин, по сравнению с контролем увеличивалась в 2 раза.

Кроме того, экстракт земляники проявлял выраженное анальгетическое действие, увеличивая латентный период болевой реакции в ответ на термическое воздействие, как у здоровых животных (в 1,9–2,3 раза), так и на фоне острого каррагенинового отека (в 2 раза). Препараты сравнения в аналогичных условиях увеличивали время спокойного пребывания мышей на горячей пластине в 1,5–2,5 раза (рис. 3).

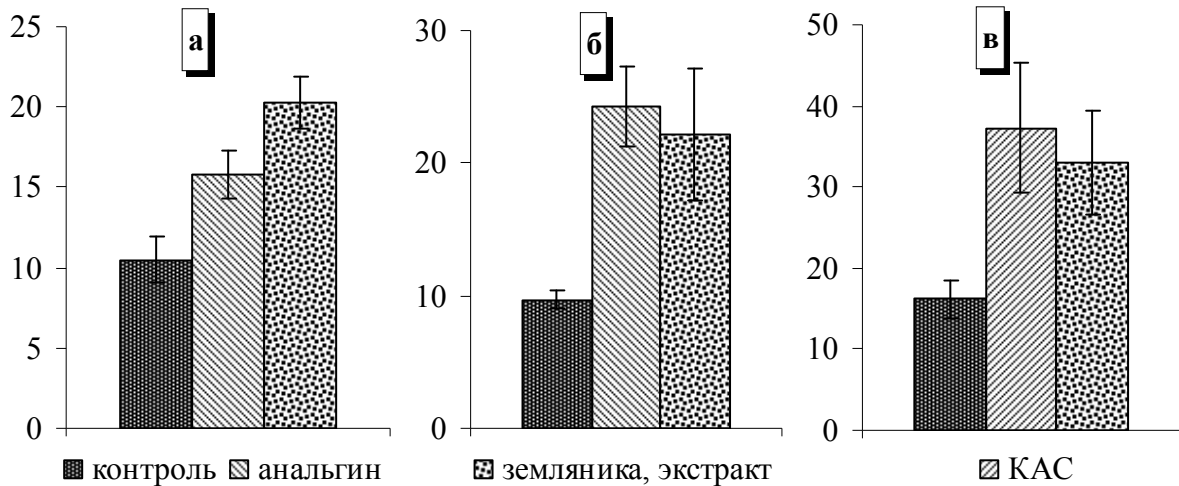


Рисунок 3. Анальгетическая активность спиртового экстракта надземной части земляники лесной на модели «горячей пластины» у здоровых животных через 1 час (а) и 2 часа (б) после введения препаратов, на пике острого воспалительного отека конечности (в). По оси ординат – время спокойного пребывания животных на горячей пластине, сек. КАС – кислота ацетилсалициловая.

Таким образом, выраженная противовоспалительная и анальгетическая активность экстракта земляники позволяет предупреждать основной спектр симптомов, наиболее характерных для ревматоидного артрита. При этом растительный экстракт эффективно защищал слизистую оболочку желудка, нормализовал показатели внутренних органов и состояние периферического и центрального отделов системы крови. Такое уникальное сочетание фармакологической активности позволяет предполагать минимальное подавляющее влияние фитопрепарата на циклооксигеназу-1 и выраженное угнетение выработки циклооксигеназы-2 [11].

#### Список литературы:

1. Аксиненко С.Г. Корректирующее и адаптогенное влияние комплексных извлечений из растений Сибири в условиях развития стрессорной реакции: Автореф. дис. док. мед. наук. Томск, 2011. 47 с.
2. Аксиненко С.Г., Климентова Д.А., Пашинский В.Г. Цитопротективные эффекты настойки надземной части *Fragaria vesca* L. в условиях интоксикации циклофосфаном // Растительные ресурсы. 2003. Вып. 4. С. 130–134.
3. Аксиненко С.Г., Щетинина Д.А., Шелудченко А.В. Влияние земляники лесной экстракта на течение острой тканевой гипоксии // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции / под ред. М.В. Гаврилина. Пятигорск, 2012. Вып. 67. С. 296–297.
4. Барнаулов О.Д. Введение в фитотерапию. СПб., 1999. 160 с.
5. Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л., Гончаров Н.Ф. Земляника лесная // Российские аптеки. 2003. № 5. С. 22–24.

6. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск, 1992. 272 с.
7. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. XI изд. М., 1989. 400 с.
8. Климентова Д.А., Аксиненко С.Г., Горбачёва А.В., Пашинский В.Г. Противоязвенные свойства настоя надземной части *Fragaria vesca* (Rosaceae) // Растительные ресурсы. 2005. Вып. 2. С. 129–134.
9. Климентова Д.А., Аксиненко С.Г., Пашинский В.Г. Ранозаживляющая активность вытяжек из земляники лесной // Биологически активные добавки в профилактической и клинической медицине. Улан-Удэ, 2003. С. 102–104.
10. Машковский М.Д., Андреева Н.И., Игнатов Ю.Д. и др. Гипоальгетический эффект некоторых антидепрессантов и их влияние на действие анальгетиков // Фармакология и токсикология. 1990. № 2. С. 20–22.
11. Насонов Е.Л. Ревматология: Клинич. рекомендации. М., 2005. 264 с.
12. Ройт Д.Б., Мейл Д. Бростофф Дж. Иммунология. М., 2007. 568 с.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. М., 2005. 832 с.
14. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Прищеп Т.П. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия). Томск, 1983. 104 с.