

Фармакологическая активность облепихи крушиновидной листьев: *in silico* и *in vivo*

Н. А. Ковалёва✉, О. В. Тринеева, А. В. Бузлама, А. Ю. Кузнецов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»), 394006, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

✉ Контактное лицо: Ковалёва Наталья Александровна. E-mail: natali-sewer@yandex.ru

ORCID: Н. А. Ковалёва – <https://orcid.org/0000-0002-3507-5665>; О. В. Тринеева – <https://orcid.org/0000-0002-1421-5067>; А. В. Бузлама – <https://orcid.org/0000-0003-4236-2387>; А. Ю. Кузнецов – <https://orcid.org/0000-0002-1306-0569>.

Статья поступила: 04.08.2022

Статья принята в печать: 13.07.2023

Статья опубликована: 25.08.2023

Резюме

Введение. Облепихи крушиновидной листья являются перспективным объектом для разработки новых лекарственных растительных препаратов благодаря обширному перечню биологически активных веществ (дубильные вещества, флавоноиды, органические кислоты и др.). Однако, несмотря на активное изучение биологически активных веществ облепихи крушиновидной листьев, их применение в медицине ограничивается получением противовирусного препарата «Гипорамин», содержащего сухой очищенный экстракт из листьев данного растения.

Цель. Прогнозирование фармакологических и токсических эффектов отвара из листьев облепихи крушиновидной *in silico* и оценка его противовоспалительной активности *in vivo* в доклинических исследованиях.

Материалы и методы. С помощью интернет-ресурса PASS-online проведено прогнозирование перспективных фармакологических и возможных токсических эффектов для основных биологически активных веществ фенольного комплекса листьев облепихи крушиновидной *in silico*. В доклинических исследованиях *in vivo* (белые аутбредные конвенциональные крысы-самцы, 21 особь, 210–240 г, 3 группы по 7 особей в каждой) на модели формалинового отека лапы крыс (3,0%-й водный раствор формалина в объеме 0,1 мл субплантарно) проведена оценка противовоспалительной активности отвара листьев облепихи крушиновидной. Животным опытных групп вводили препарат сравнения – настой цветков ромашки или отвар листьев облепихи в дозе 10 мл/кг – внутривенно ежедневно 7 суток.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ и систематизация данных о наиболее вероятных фармакологических эффектах основных биологически активных веществ листьев облепихи крушиновидной *in silico* с помощью платформы PASS-online позволяют считать наиболее перспективными изучение противовоспалительной, гепатопротекторной, кардиопротекторной, антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активности, что открывает перспективы для дальнейших доклинических и клинических исследований с целью расширения перечня показаний к применению извлечений из листьев облепихи крушиновидной. Проведенное прогнозирование токсических эффектов основных биологически активных веществ листьев облепихи крушиновидной показало, что наименьшее число вероятных токсических эффектов прогнозируется для нарциссина и кверцетина, наибольшее – для вещества стриктинин I (в т. ч. нейротоксичность, гематотоксичность, отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечная токсичность, репродуктивная токсичность и канцерогенность), что требует подтверждения в доклинических токсикологических исследованиях. В доклинических исследованиях *in vivo* на модели отека лапы крыс доказано, что отвар листьев облепихи крушиновидной при краткосрочном пероральном курсовом применении в течение 7 суток в дозе 10 мл/кг (235 мг/кг из расчета по сухому остатку) проявляет достаточный противовоспалительный эффект, обеспечивая значительное, достоверное снижение выраженности отека лапы крыс максимально через 3 ч после введения флогогена на 36,0 % по сравнению с контролем, что превышает эффективность препарата сравнения (настой цветков ромашки).

Заключение. Установлены основные виды фармакологической активности (противовоспалительная, гепатопротекторная, кардиопротекторная, антибактериальная, противогрибковая и противовирусная) и токсических эффектов (нейротоксичность, гематотоксичность, отрицательное влияние на сердечно-сосудистую активность и желудочно-кишечный тракт). Достоверно выявлена выраженная противовоспалительная активность.

Ключевые слова: листья, облепиха крушиновидная, *Hippophaë rhamnoides* L., противовоспалительная активность, формалиновый отек лапы крыс, PASS-online, доклинические исследования

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. А. Ковалёва проводила изучение видов фармакологической активности и токсических эффектов, а также совместно с А. Ю. Кузнецовым и А. В. Бузламой проводили оценку противовоспалительной активности на модели формалинового отека лапы крыс. А. В. Бузлама осуществляла консультирование по проведению исследований *in vivo*. О. В. Тринеева выполнила обработку первичных экспериментальных данных и написание текста статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке фармацевтической компании по производству лекарственных растительных препаратов «Бионорика СЕ» (Германия).

Соответствие принципам этики. Исследование проведено с соблюдением принципов гуманности в соответствии с директивами Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации. Протокол Этического комитета по экспертизе биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «ВГУ» № 42-01 от 24.01.2022 г.

Для цитирования: Ковалёва Н. А., Тринеева О. В., Бузлама А. В., Кузнецов А. Ю. Фармакологическая активность облепихи крушиновидной листьев: *in silico* и *in vivo*. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(3):174–188. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-174-188>

Pharmacological Activity of Sea Buckthorn Leaves: *In silico* and *In vivo*

Natalya A. Kovaleva✉, Olga V. Trineeva, Anna V. Buzlama, Alexandr Yu. Kuznetsov

Voronezh State University, 1, Universitetskaya sq., Voronezh, 394006, Russia

✉ **Corresponding author:** Natalya A. Kovaleva. E-mail: natali-sewer@yandex.ru

ORCID: Natalya A. Kovaleva – <https://orcid.org/0000-0002-3507-5665>; Olga V. Trineeva – <https://orcid.org/0000-0002-1421-5067>; Anna V. Buzlama – <https://orcid.org/0000-0003-4236-2387>; Alexandr Yu. Kuznetsov – <https://orcid.org/0000-0002-1306-0569>.

Received: 04.08.2022

Revised: 13.07.2023

Published: 25.08.2023

Abstract

Introduction. Sea buckthorn leaves are a promising object for the development of new medicinal herbal preparations due to an extensive list of biologically active substances (tannins, flavonoids, organic acids, etc.). However, despite the active study of biologically active substances of buckthorn leaves, their use in medicine is limited to obtaining an antiviral drug "Hyporamine" containing a dry purified extract from the leaves of this plant.

Aim. The aim of the work is to predict the pharmacological and toxic effects of decoction from buckthorn leaves *in silico* and to evaluate its anti-inflammatory activity *in vivo* in preclinical studies.

Materials and methods. With the help of the PASS-online Internet resource, the prediction of promising pharmacological and possible toxic effects for the main biologically active substances of the phenolic complex of sea buckthorn leaves *in silico* was carried out. In preclinical studies *in vivo* (white outbred conventional male rats, 21 individuals, 210–240 g, 3 groups of 7 individuals each) on a model of formalin paw edema of rats (3.0 % aqueous formalin solution, 0.1 ml subplantarily), the anti-inflammatory activity of decoction of sea buckthorn leaves was evaluated. Animals of the experimental groups were administered: a comparison drug – an infusion of chamomile flowers or a decoction of sea buckthorn leaves at a dose of 10 ml/kg intragastrically daily for 7 days.

Results and discussion. The analysis and systematization of data on the most likely pharmacological effects of the main biologically active substances of sea buckthorn leaves *in silico* using the PASS-online platform allow us to consider the most promising study of anti-inflammatory, hepatoprotective, cardioprotective, antibacterial, antifungal and antiviral activity, which opens up prospects for further preclinical and clinical studies in order to expand the list of indications for the use of extracts from the leaves of sea buckthorn. The prediction of the toxic effects of the main biologically active substances of sea buckthorn leaves showed that the smallest number of probable toxic effects is predicted for narcissin and quercetin, the largest for the substance stricnin I (including neurotoxicity, hematotoxicity, negative effects on the cardiovascular system, gastrointestinal toxicity, reproductive toxicity and carcinogenicity), which requires confirmations in preclinical toxicological studies. In preclinical studies *in vivo* on a model of rat paw edema, it was proved that a decoction of sea buckthorn leaves with a short-term oral course application of 7 days at a dose of 10 ml/kg (235 mg/kg based on the dry residue), it shows a sufficient anti-inflammatory effect, providing a significant, reliable decrease in the severity of rat paw edema, maximum 3 hours after phlogogen administration by 36.0 % compared with the control, which exceeds the effectiveness of the comparison drug (infusion of chamomile flowers).

Conclusion. The main types of pharmacological activity (anti-inflammatory, hepatoprotective, cardioprotective, antibacterial, antifungal and antiviral) and toxic effects (neurotoxicity, hematotoxicity, negative effect on cardiovascular activity and gastrointestinal tract) have been established. Pronounced anti-inflammatory activity was reliably detected.

Keywords: leaves, sea buckthorn, *Hippophaë rhamnoides* L., anti-inflammatory activity, formalin edema of rat paws, PASS-online, preclinical studies

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Natalya A. Kovaleva conducted a study of the types of pharmacological activity and toxic effects, and together with Alexandr Yu. Kuznetsov and Anna V. Buzlama evaluated anti-inflammatory activity on a model of formalin edema of the paw of rats. Anna V. Buzlama provided consulting on *in vivo* research. Olga V. Trineeva processed the primary experimental data and wrote the text of the article.

Funding. The work was supported financially by "Bionorica SE" (Germany), a pharmaceutical company producing herbal medicines.

Compliance with the principles of ethics. The study was conducted in compliance with the principles of humanity in accordance with the directives of the European Community (86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki. Protocol of the Ethical Committee for the Expertise of Biomedical Research of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "VSU" No. 42-01 dated January 24, 2022.

For citation: Kovaleva N. A., Trineeva O. V., Buzlama A. V., Kuznetsov A. Yu. Pharmacological activity of sea buckthorn leaves: *in silico* and *in vivo*. *Drug development & registration*. 2023;12(3):174–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-174-188>

ВВЕДЕНИЕ

Облепиха крушиновидная (*Hippophaë rhamnoides* L.) – лекарственное растение, плоды которого широко применяются в медицине [1]. Листья облепихи крушиновидной (*Hippophaë rhamnoides* L.) – ценный источник дубильных веществ, витаминов (группы В, аскорбиновой кислоты и каротиноидов), флавоноидов и терпеноидных соединений [2, 3]. На сегодняшний день зарегистрирован и применяется только один лекарственный растительный препарат (ЛРП) на основе листьев – «Гипорамин»¹ (сухой очищенный экстракт из листьев облепихи крушиновидной). Данный препарат, согласно инструкции по медицинскому применению, оказывает противовирусное действие за счет содержащегося в нем комплекса дубильных веществ. Комплекс содержит галлоэллаготаннины, представляющие собой гидролизуемые танины, имеющие общие структурные элементы в виде глюкозгаллоильного и гексатерпеноидного остатков. Согласно ряду исследований, извлечения из листьев облепихи крушиновидной обладают также выраженной антиоксидантной активностью [4, 5].

В соответствии с данными литературы по составу метаболома листьев облепихи крушиновидной (таблица 1) можно предположить наличие у извлечений из данного сырья и других видов фармакологической активности. В настоящее время листья являются лишь побочным продуктом при заготовке фармакопейного сырья – плодов облепихи, что следует расценивать как нерациональное использование ограниченных растительных ресурсов – ценных источников различных групп БАВ. Так, например, содержание дубильных веществ в листьях сумаха и скумпии – известных источников танинов – составляет до 20–40 и 25–33 % соответственно. При этом листья облепихи, по литературным данным (таблица 1), могут содержать сопоставимые количества данных БАВ – до 36 %. В связи с достаточно высоким содержанием дубильных веществ и флавоноидов, предположительно, листья облепихи крушиновидной могут проявлять противовоспалительную активность и другие фармакологические эффекты.

Важным преимуществом является то, что возможен массовый сбор листьев от культивируемых растений на плантациях, что обеспечит фармацевтическую промышленность ценным сырьем. Следовательно, актуальны исследования по выявлению перспективных видов фармакологической активности комплекса БАВ листьев облепихи крушиновидной для разработки эффективных и безопасных отечественных ЛРП на основе доступного, ежегодно возобновляемого сырья, что особенно важно в рамках концепции импортозамещения.

¹ Справочник лекарственных средств VIDAL. Доступно по: <https://www.vidal.ru/> Ссылка активна на 07.02.2022.

Таблица 1. Сводные данные о составе метаболома листьев облепихи крушиновидной [2–12]

Table 1. Summary data on the composition of the metabolome of sea buckthorn leaves [2–12]

№	Биологически активные вещества Biologically active substances	Диапазон содержания Content range	Источник Source
1	Хлорофиллы Chlorophylls	160–760 мг% 160–760 mg%	[2]
2	Каротиноиды Carotenoids	35–150 мг% 35–150 mg%	[2, 12]
3	Токоферолы (масло из листьев) Tocopherols (leaf oil)	90–1137 мг% 90–1137 mg%	[2]
4	Дубильные вещества Tannins	9–36 % 9–36 mg%	[6–8, 11]
5	Флавоноиды Flavonoids	0,255–2,50 % 0.255–2.5 %	[10, 11]
6	Аскорбиновая кислота Ascorbic acid	97–221,7 мг% 97–221.7 mg%	[10, 11]
7	Полифенолы Polyphenols	0,858 %	[10]
8	Токоферолы Tocopherols	3,90–4,10 мг% 3.90–4.1 mg%	[10]
9	Тиамин Thiamine	0,034–0,14 мг% 0.034–0.14 mg%	[10]
10	Рибофлавин Riboflavin	0,029–0,586 мг% 0.029–0.586 mg%	[10]
11	Ниацин Niacin	0,486 мг% 0.486 mg%	[10]
12	Моно- и дисахара Mono- and disahara	9,5 %	[11]
13	Углеводы Carbohydrates	2,81 %	[7, 8]
14	Витамин А Vitamin A	0,155 мг% 0.155 mg%	[7, 8]
15	Антоцианы Anthocyanins	0,055 %	[3]

Цель исследования – прогнозирование фармакологических и токсических эффектов водного извлечения из листьев облепихи крушиновидной *in silico* и оценка его противовоспалительной активности *in vivo* в доклинических исследованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись листья облепихи крушиновидной, высушенные, собранные в период массового созревания плодов (конец августа 2021 г.) на территории Воронежской области (Острогожский район) в соответствии с правилами заготовки различных морфологических групп лекарственного растительного сырья (ЛРС). Так как листья облепихи крушиновидной имеют плотную, кожистую структуру, из них готовили отвар (1:10) согласно ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» Государствен-

ной фармакопеи (ГФ) РФ XIV издания [13]. Так как на данный объект отсутствует фармакопейная статья (ФС), значение коэффициента водопоглощения ранее было неизвестно. Поэтому предварительно экспериментально установили его значение (равен 3,0) в соответствии с ОФС.1.5.3.0012.15 «Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента ЛРС» ГФ РФ XIV издания [13]. В качестве препарата сравнения использовали цветки ромашки аптечной (клинико-фармакологическая группа: фитопрепарат с противовоспалительным, противомикробным и спазмолитическим действием). Использовали настой (1:10) цветков ромашки аптечной, который готовили в соответствии с ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» ГФ РФ XIV издания [13]. Выбор препарата сравнения обусловлен рекомендациями литературы, свидетельствующими о рациональности сопоставления эффекта ЛРП с аналогичными [14–20], так как синтетические лекарственные вещества группы НПВС заведомо обладают более выраженной противовоспалительной активностью.

На первом этапе исследования с помощью интернет-ресурса PASS-online проведено прогнозирование перспективных фармакологических и возможных токсических эффектов для основных БАВ фенольного комплекса листьев облепихи крушиновидной *in silico* [21–27]. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2003. Значимыми считали результаты прогноза при величинах 0,700 и выше.

На втором этапе исследования в качестве одного из наиболее вероятных и перспективных фармакологических эффектов для изучения в доклинических исследованиях выбрано противовоспалительное действие отвара листьев облепихи крушиновидной. Оценку противовоспалительной активности в доклинических исследованиях проводили на модели формалинового отека лапы крыс в соответствии с известной методикой [28, 29]. Соблюдали общепринятые нормы по гуманному обращению с животными, используемыми для экспериментальных целей, протокол Этического комитета по экспертизе биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «ВГУ» № 42-01 от 24.01.2022 г. Исследования проведены на 21 особи белых аутбредных конвенциональных крыс-самцов массой тела 210–240 г, полученных из питомника Филиал «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». При выполнении работы животные содержались в виварии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «ВГУ» в соответствии с общепринятыми санитарными правилами и нормами. Животные были разделены на 3 группы по 7 особей в каждой: 1 – контрольная (моделировали отек лапы крыс, вводили воду очищенную в эквивалентном препарату объеме внутрижелудочно 7 суток 1 раз в сутки), 2 – опытная группа препарата сравнения (настой

цветков ромашки), 3 – опытная группа изучаемого препарата (отвар листьев облепихи). В качестве флогена использовали 3,0%-й водный раствор формалина, который вводили каждому животному в объеме 0,1 мл субплантарно. Животным опытных групп ежедневно в течение 7 суток 1 раз в сутки утром нанося внутривенно вводили изучаемые экспериментальные препараты: препарат сравнения – настой цветков ромашки или отвар листьев облепихи в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного (10 мл/кг), что, исходя из расчета по сухому остатку (23,5 мг/мл), составило 235 мг/кг. Выбор дозы осуществляли на основании известных данных литературы по диапазону доз, в которых проявляется противовоспалительная активность других сходных извлечений из ЛРС [14–20]. Длительность эксперимента – 7 суток. На 7-е сутки эксперимента через 1 час после последнего введения исследуемых препаратов вводили флоген (раствор формалина). Проводили измерение объема конечности в каждой из групп онкометрическим методом до введения флогена (исходно, V_0 , см³) и затем через 1 и 3 ч после введения флогена (V_1 – через 1 ч и V_3 – через 3 ч, см³). Затем определяли выраженность отека лапы, которую рассчитывали в процентах как изменение объема лапы через 1 и 3 часа по сравнению со средним исходным значением (объем лапы, исходно V_0 , см³) по формуле (1):

$$O = \frac{V_n \cdot 100 \%}{V_0}, \quad (1)$$

где O – отек лапы в контрольной или опытных группах, %; V – объем конечности через n часов (V_1 – через 1 ч или V_3 – через 3 ч, см³); V_0 – исходный объем конечности, см³.

Противовоспалительную эффективность изучаемых извлечений из ЛРС оценивали по способности предотвращать развитие отека конечности, выражали в процентах и рассчитывали как разницу между исходными и последующими показателями опытной группы по сравнению с контрольной группой по формуле (2) [15]:

$$E = \frac{V_{kn} \cdot 100 \%}{V_0} - \frac{V_{on} \cdot 100 \%}{V_0}, \quad (2)$$

где E – эффективность изучаемого извлечения из ЛРС, %; V_{kn} – последующий объем конечности в контрольной группе через n часов (V_1 – через 1 ч или V_3 – через 3 ч, см³); V_0 – исходный объем конечности, см³; V_{on} – последующий объем конечности в опытной группе через n часов (V_1 – через 1 ч или V_3 – через 3 ч, см³).

Проводили также измерение ректальной температуры тела (T , °C) животных при помощи электронного термометра: исходно, через 1 и 3 часа после введения флогена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогноз фармакологических и токсических эффектов БАВ листьев облепихи крушиновидной *in silico*

На первом этапе работы с помощью интернет-ресурса PASS-online проведен прогноз возможных фармакологических и токсических эффектов основных БАВ полифенольного комплекса листьев облепихи крушиновидной, перечень которых составлен на основании известных опубликованных данных профессора И. А. Самылиной с соавторами [20]: кверцетина, нарциссина, рутина, 7-рамнозидо-3-глюкозида изорамнетина, стриктинина I, изостриктинина, казуариктина, казуаринина. Полученные результаты прогноза для всех перечисленных БАВ представлены в таблице 2.

В таблицах 2 и 3 указаны вероятности проявления в эксперименте фармакологических либо токсических эффектов (P_a) или отсутствие активности (P_i), значимыми считали величины $P_a > 0,7$.

Прогнозируется, что 3 вещества из выбранного перечня (37,5 % веществ), такие как кверцетин, рутин и 7-рамнозидо-3-глюкозид изорамнетина с максимальной долей вероятности ($P_a > 0,9$) являются ингибиторами проницаемости мембраны и при этом агонистами целостности мембраны. Следует предположить, что мембранопротекторный эффект может являться одним из основных механизмов реализации многих фармакологических эффектов, особенно таких, как прогнозируемые с высокой вероятностью и описанные далее гепатопротекторный, кардиопротекторный и вазопротекторный эффекты.

Установлено, что подавляющее большинство выбранных БАВ (75 % веществ) из листьев облепихи крушиновидной, в т. ч. такие, как кверцетин, рутин, стриктинин I и изостриктинин, казуариктин и казуаринин, с высокой долей вероятности ($P_a > 0,7$) проявляют противовоспалительную активность, которая может быть патогенетически взаимосвязана с антиоксидантным действием, вероятным для тех же веществ (75 % веществ из перечня) и хорошо известным по литературным данным. Вяжущий эффект, прогнозируемый для 1 вещества (кверцетин), может также вносить определенный вклад в обеспечение противовоспалительного действия при местном контакте с кожными покровами и слизистыми оболочками. В связи с вышеизложенным именно противовоспалительная активность была выбрана для проведения дальнейших доклинических исследований *in vivo*, выполненных на следующем этапе.

Большинство БАВ (87,5 %) из листьев облепихи крушиновидной с достаточно высокой вероятностью ($P_a > 0,7$) проявляют гепатопротекторную активность, механизмами которой, как известно, могут являться прогнозируемые с высокой вероятностью

упомянутые выше антиоксидантные, противовоспалительные и мембранопротекторные механизмы. Определенную терапевтическую ценность при заболеваниях печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей может иметь также слабительный эффект, прогнозируемый для 2 веществ (25 % веществ из перечня) – рутина и 7-рамнозидо-3-глюкозида изорамнетина. Следовательно, перспективно изучение возможности применения извлечений из листьев облепихи крушиновидной в составе комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей.

Кардиопротекторная активность высоковероятна ($P_a > 0,8$) для 62,5 % БАВ, в т. ч. для кверцетина, рутина и 7-рамнозидо-3-глюкозида изорамнетина. Важно, что при этом вероятны также связанные фармакологические эффекты, такие как вазопротекторный (для 37,5 % БАВ), сосудорасширяющий, прогнозируемый для 1 вещества – рутина (12,5 %), а также антигиперхолестеринемический эффект, прогнозируемый с максимальной вероятностью для рутина ($P_a = 0,900$), что позволяет рассматривать извлечения из листьев облепихи крушиновидной в качестве перспективного компонента в составе комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако при этом возможно влияние на систему гемостаза, а именно для 37,5 % БАВ, таких как кверцетин, рутин и 7-рамнозидо-3-глюкозид изорамнетина, прогнозируется кровоостанавливающий эффект, что требует обязательного подтверждения данными клинико-лабораторных исследований и наряду с потенциальной терапевтической ценностью может, напротив, являться нежелательным при применении в составе терапии сердечно-сосудистых заболеваний из-за риска тромбообразования.

Противоинфекционный эффект (без уточнения перечня возбудителей) прогнозируется для четверти веществ из перечня выбранных БАВ (25 %), таких как рутин и 7-рамнозидо-3-глюкозид изорамнетина, для этих же веществ прогнозируется противогрибковый ($P_a > 0,7$), антипротозойный ($P_a > 0,9$) и противовирусный (грипп) ($P_a > 0,7$) эффекты, кроме того, антибактериальный эффект прогнозируется для 1 вещества (12,5 %) – рутина. Высокая вероятность прогноза противомикробной, и в частности противовирусной активности, согласуется с известными литературными данными, согласно которым экстракт из листьев облепихи, а именно полифенольный комплекс в составе лекарственного препарата «Гипорамин», оказывает противовирусное действие, что используется в клинической практике для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа [3]. Отдельно для 62,5 % веществ прогнозируется применение с целями химиопрофилактики, следовательно, можно предположить перспективность применения БАВ из листьев облепихи крушиновидной для системного и местного применения при лечении и профилактике инфекционных заболеваний различной этиологии.

Таблица 2. Прогнозирование фармакологических эффектов основных биологически активных веществ листьев облепихи крушиновидной in silico
Table 2. Prediction of pharmacological effects of the main biologically active substances of sea buckthorn leaves in silico

Фармакологическая активность Pharmacological activity	Кверцетин Quercetin		Нарциссин Narcissine		Рутин Routine		7-рамнозид-3-глюкозид изорафметина 7-rhamnoside-3-glucoside of isoramnetin				Стриктинин I Strictinin I		Изостриктинин Isostrictinin		Казуариктин Casuarictin		Казуаринин Casuarinin	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi			Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Ингибитор проницаемости мембраны Membrane Permeability Inhibitor	0,938	0,003	-	-	0,990	0,000	0,961	0,002			0,647	0,063	0,636	0,068	-	-	-	-
Агонист целостности мембраны Membrane Integrity Agonist	0,973	0,002	-	-	-	-	0,936	0,004			-	-	-	-	-	-	-	-
Противовоспалительный Anti-inflammatory	0,689	0,017	-	-	0,728	0,013	-	-			0,809	0,006	0,765	0,009	0,865	0,005	0,699	0,016
Вяжущий Astringent	0,729	0,002	-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-	-	-	-
Антиоксидант Antioxidant	0,872	0,003	-	-	0,923	0,003	-	-			0,840	0,003	0,844	0,003	0,932	0,003	0,658	0,004
Гепатопротектор Hepatoprotector	0,706	0,007	-	-	0,968	0,001	0,833	0,004			0,919	0,002	0,890	0,003	0,864	0,003	0,749	0,005
Лечение заболеваний печени Treatment of liver diseases	-	-	-	-	0,704	0,005	-	-			0,633	0,005	0,596	0,007	0,621	0,005	-	-
Слабительное Laxative	-	-	-	-	0,776	0,002	0,892	0,001			-	-	-	-	-	-	-	-
Кровоостанавливающий Hemostatic	0,771	0,003	-	-	0,993	0,001	0,840	0,002			-	-	-	-	-	-	-	-
Кардиопротектор Cardioprotector	0,833	0,003	-	-	0,988	0,001	0,830	0,003			-	-	-	-	-	-	-	-
Сосудорасширяющий Vasodilator	-	-	-	-	0,740	0,006	-	-			-	-	-	-	-	-	-	-
Вазопротектор Vasoprotector	0,824	0,004	-	-	0,980	0,001	0,953	0,002			-	-	-	-	-	-	-	-
Лечение ломкости капилляров Treatment of capillary fragility	0,737	0,001	-	-	0,939	0,000	0,752	0,001			-	-	-	-	-	-	-	-
Антигиперхолестеринемический Antihypercholesterinemic	-	-	-	-	0,900	0,003	0,644	0,011			-	-	-	-	-	-	-	-
Противоинфекционный Anti-infective	-	-	-	-	0,657	0,009	0,811	0,005			-	-	-	-	-	-	-	-

Фармакологическая активность Pharmacological activity	Кверцетин Quercetin		Нарциссин Narcissine		Рутин Routine		7-рамнозидо- 3-глюкозид изорамина 7-rhamnoside-3- glucoside of isoramnetin				Стриктинин I Strictinin I		Изостриктинин Isostrictinin		Казуариктин Casuarictin		Казуаринин Casuarinin	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Антибактериальный Antibacterial	-	-	-	-	0,677	0,005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Противогрибковый Antifungal	-	-	-	-	0,784	0,006	0,700	0,010	-	-	-	-	0,714	0,009	-	-	-	-
Антипротозойный Antiprotozoal	-	-	-	-	0,907	0,003	0,914	0,003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Противовирусный (грипп) Antiviral (influenza)	-	-	-	-	0,743	0,004	0,679	0,007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Химопрофилактика Chemoprophylaxis	0,717	0,006	-	-	-	-	-	-	0,867	0,003	0,807	0,004	0,835	0,003	0,675	0,007	-	-
Противоопухолевый Antitumor	0,797	0,012	-	-	0,849	0,007	0,814	0,010	0,888	0,005	0,861	0,006	0,902	0,005	0,911	0,005	-	-
Противоопухолевый (рак легких) Antitumor (lung cancer)	-	-	0,699	0,006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Антиканцерогенный Anticarcinogenic	0,757	0,007	-	-	0,983	0,001	0,893	0,003	0,831	0,004	0,721	0,008	-	-	-	-	-	-
Цитостатический Cytostatic	-	-	-	-	-	-	0,852	0,005	0,900	0,004	0,748	0,008	0,789	0,007	0,795	0,007	-	-
Антимутагенный Antimutagenic	0,940	0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Иммунодепрессант Immunosuppressant	-	-	-	-	-	-	0,653	0,023	0,736	0,013	0,768	0,009	0,745	0,012	-	-	-	-
Лечение пролиферативных заболеваний Treatment of proliferative diseases	0,614	0,010	-	-	0,952	0,001	0,780	0,004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Радиопротектор Radioprotector	-	-	-	-	0,725	0,009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 3. Прогнозирование токсических эффектов основных БАВ листьев облепихи крушиновидной in silico
Table 3. Prediction of toxic effects of the main BAS of sea buckthorn leaves in silico

Токсические эффекты Toxic effects	Кверцетин Quercetin		Нарциссин Narcissine		Рутин Rutine		7-рамнозид-3-глюкозид изорамнетина 7-rhamnoside-3-glucoside of isoramnnetin		Стриктинин I Strictinin I		Изостриктинин Isostrictinin		Казуариктин Casuarictin		Казуаринин Casuarinin	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Токсичный Toxic	-	-	-	-	0,851	0,019	-	-	0,906	0,011	0,897	0,012	0,865	0,017	0,872	0,015
Нейротоксический Neurotoxic	-	-	-	-	0,882	0,007	0,789	0,018	0,898	0,005	0,770	0,021	0,843	0,013	0,822	0,015
Боль Pain	-	-	-	-	-	-	-	-	0,745	0,031	-	-	-	-	-	-
Нарушение сна Sleep disturbance	-	-	-	-	0,859	0,016	0,702	0,040	0,699	0,041	0,676	0,046	-	-	-	-
Сонливость Drowsiness	-	-	-	-	0,887	0,010	-	-	0,760	0,027	-	-	-	-	-	-
Поведенческое расстройство Behavioral disorder	-	-	-	-	0,857	0,017	0,859	0,016	0,863	0,016	-	-	-	-	0,709	0,038
Атаксия Ataxia	-	-	-	-	-	-	-	-	0,717	0,020	-	-	-	-	-	-
Дискинезия Dyskinesia	-	-	-	-	-	-	-	-	0,709	0,024	-	-	-	-	-	-
Мышечная слабость Muscle weakness	-	-	-	-	-	-	0,697	0,022	0,785	0,015	0,716	0,020	-	-	-	-
Офтальмотоксичность Ophthalmotoxicity	-	-	-	-	-	-	-	-	0,810	0,019	-	-	0,669	0,041	0,737	0,032
Конъюнктивит Conjunctivitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,773	0,025
Гематотоксический Hematotoxic	0,672	0,047	-	-	0,825	0,022	0,866	0,016	0,903	0,011	0,750	0,035	0,786	0,028	0,778	0,030
Анемия Anemia	-	-	-	-	-	-	-	-	0,859	0,009	-	-	-	-	-	-
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	-	-	-	-	-	-	0,770	0,022	0,709	0,031	-	-	-	-	-	-

Токсические эффекты Toxic effects	Кверцетин Quercetin		Нарциссин Narcissine		Рутин Routine		7-рамнозидо-3-глюкозид изораминетина 7-rhamnoside-3-glucoside of isoramnnetin		Стриктинин I Strictinin I		Изостриктинин Isostrictinin		Казуариктин Casuarictin		Казуаринин Casuarinin	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Токсический, сосудистый Toxic, vascular	0,797	0,018	-	-	0,817	0,014	0,809	0,015	0,784	0,021	-	-	-	-	-	-
Гипертонический Hypertensive	-	-	-	-	-	-	-	-	0,757	0,020	-	-	-	-	-	-
Гиперхолестеринемический Hypercholesterolemic	-	-	-	-	-	-	0,829	0,003	-	-	-	-	-	-	-	-
Гипотензия Hypotension	-	-	0,956	0,004	-	-	-	-	0,781	0,017	-	-	-	-	-	-
Одышка Shortness of breath	-	-	-	-	-	-	-	-	0,914	0,005	-	-	-	-	-	-
Бронхоконстриктор Bronchoconstrictor	-	-	-	-	-	-	-	-	0,873	0,006	0,713	0,015	0,778	0,009	0,762	0,010
Желудочно-кишечная токсичность Gastrointestinal toxicity	-	-	-	-	0,726	0,040	0,734	0,038	0,911	0,009	0,799	0,025	0,804	0,025	0,717	0,042
Гепатотоксический Hepatotoxic	-	-	-	-	-	-	-	-	0,880	0,011	0,822	0,018	0,775	0,024	0,790	0,022
Диарея Diarrhea	-	-	-	-	0,850	0,017	0,887	0,012	0,965	0,004	0,915	0,009	0,877	0,014	0,741	0,033
Потеря веса Weight Loss	-	-	-	-	0,702	0,022	0,702	0,022	-	-	0,708	0,021	-	-	-	-
Рвотный Emetic	-	-	-	-	-	-	0,705	0,039	0,816	0,020	-	-	-	-	-	-
Тошнота Nausea	-	-	-	-	0,669	0,047	0,700	0,041	0,809	0,022	-	-	-	-	-	-
Стоматит Stomatitis	-	-	-	-	-	-	-	-	0,761	0,022	-	-	0,697	0,029	-	-
Нефротоксический Nephrotoxic	-	-	-	-	0,761	0,019	0,776	0,016	-	-	0,728	0,024	-	-	-	-
Дерматит Dermatitis	-	-	-	-	-	-	-	-	0,819	0,020	-	-	-	-	-	-

Токсические эффекты Toxic effects	Кверцетин Quercetin		Нарциссин Narcissine		Рутин Routine		7-рамнозид-3-глюкозид изорамнетина 7-rhamnoside-3-glucoside of isoramnnetin		Стриктинин I Strictinin I		Изостриктинин Isostrictinin		Казуариктин Casuarictin		Казуаринин Casuarinin	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Некроз Necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	0,789	0,018	-	-	-	-	-	-
Воспаление Inflammation	-	-	-	-	0,952	0,004	0,892	0,008	0,877	0,008	0,694	0,025	-	-	-	-
Ацидоз Acidosis	-	-	-	-	-	-	-	-	0,819	0,016	-	-	0,730	0,026	-	-
Гипотермический Hypothermic	-	-	-	-	-	-	0,740	0,011	-	-	-	-	-	-	-	-
Эндокринный деструктор Endocrine Disruptor	0,706	0,014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Репродуктивная дисфункция Reproductive dysfunction	0,719	0,032	-	-	0,691	0,038	0,735	0,029	0,857	0,012	-	-	0,804	0,018	-	-
Эмбриотоксический Embryotoxic	-	-	-	-	0,831	0,010	0,726	0,020	0,815	0,011	0,786	0,014	-	-	-	-
Тератоген Teratogen	-	-	-	-	0,832	0,010	0,754	0,017	-	-	0,693	0,023	-	-	-	-
Генотоксичность Genotoxicity	-	-	-	-	-	-	-	-	0,889	0,003	-	-	-	-	-	-
Канцерогенный Carcinogenic	-	-	-	-	-	-	-	-	0,907	0,004	-	-	-	-	-	-

Определенный интерес вызывает тот факт, что все перечисленные БАВ (100 %) с высокой вероятностью ($P_a > 0,7-0,9$) проявляют противоопухолевую активность и смежные, синонимичные виды активности, такие как антиканцерогенная, прогнозируемая для 50 % веществ, и цитостатическая активность – для 62,5 % веществ. Отдельный вклад в механизмы данных видов активности может вносить иммунодепрессивный эффект, прогнозируемый для 50 % веществ, и, возможно, антимутагенное действие, прогнозируемое с высокой вероятностью ($P_a > 0,9$) для 1 вещества (12,5 %) – кверцетина. Потенциально полезным при сочетанной химиотерапии и лучевой терапии может представляться и радиопротекторное действие, прогнозируемое для 1 вещества (12,5 %) из перечня – рутина. Однако важно подчеркнуть, что, несмотря на высокую вероятность прогноза, применение извлечений из данного ЛРС в фармакотерапии онкологических заболеваний требует особенно тщательного подтверждения и обоснования.

Проведено прогнозирование токсических эффектов выбранного перечня БАВ, содержащихся в листьях облепихи крушиновидной, результаты представлены в таблице (см. таблицу 3). Токсичность без уточнения органотропности прогнозируется для 62,5 % веществ из выбранного перечня БАВ листьев облепихи крушиновидной, в т. ч. рутина, стриктинина I и изостриктинина, казуариктина и казуаринина. Наименьшее число вероятных токсических эффектов прогнозируется для таких веществ, как нарциссин (1 наименование из перечня токсических эффектов – гипотензия) и кверцетин (4 наименования, в т. ч. гематотоксичность, сосудистая токсичность, отрицательное влияние на эндокринную систему и репродуктивная дисфункция). Наибольшее число вероятных токсических эффектов прогнозируется для вещества стриктинина I (32 наименования, в т. ч. нейротоксичность, гематотоксичность, отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечная токсичность, репродуктивная токсичность и канцерогенность).

Нейротоксические эффекты прогнозируются для 75 % БАВ, таких как рутин, 7-рамнозидо-3-глюкозид изорамнетина, стриктинина I и изостриктинина, казуариктина и казуаринина. Следует отметить, что наибольший перечень нейротоксических эффектов прогнозируется за счет вещества стриктинина I – 7 наименований, в т. ч. такие, как боль, нарушение сна, сонливость, поведенческие расстройства, атаксия, дискинезия, мышечная слабость, – все с достаточной вероятностью ($P_a > 0,7$). Для 37,5 % БАВ прогнозируется офтальмотоксичность, для 1 вещества (казуаринина) – конъюнктивит.

Для 87,5 % веществ прогнозируется гематотоксический эффект, анемия (для вещества стриктинина I), тромбоцитопения (для 7-рамнозидо-3-глюкозид изорамнетина и стриктинина I).

Отрицательное влияние на функции сердечно-сосудистой системы вероятно не менее чем для поло-

вины БАВ (50 %) из выбранного перечня. Гиперхолестеринемический эффект прогнозируется для 7-рамнозидо-3-глюкозида изорамнетина. Интересно, что гипертонический эффект наряду с гипотензией прогнозируется для стриктинина I, что может свидетельствовать скорее о его регулирующем влиянии на сосудистый тонус.

Бронхоконстрикторным действием, вероятно, обладает половина БАВ (50 %) из выбранного перечня, а именно: стриктинин I, изостриктинин, казуариктин, казуаринин. Вероятность одышки прогнозируется для стриктинина I.

Желудочно-кишечная токсичность вероятна для 75 % БАВ из выбранного перечня, ни одно из ее проявлений не прогнозируется только для кверцетина и нарциссина. Для всех остальных веществ вероятны гепатотоксический эффект, диарея, потеря веса, рвотный эффект, тошнота, стоматит. Следует отметить, что диарея, рвотный эффект и тошнота могут быть связаны с прокинетическим действием и, помимо отрицательного значения, вероятно, могут вносить свой вклад в реализацию терапевтически потенциально полезного слабительного эффекта, прогнозируемого для рутина и 7-рамнозидо-3-глюкозида изорамнетина (см. таблицу 2). Наибольший перечень проявлений гастроинтестинальной токсичности (6 наименований) прогнозируется для вещества стриктинина I.

Для 37,5 % веществ (рутин, 7-рамнозидо-3-глюкозид изорамнетина, изостриктинин) прогнозируется нефротоксический эффект.

Риск провоспалительных эффектов прогнозируется для половины (50 %) БАВ из листьев облепихи крушиновидной, прогноз *in silico* не уточняет характера таких изменений, однако по аналогии с побочными эффектами ЛРС следует предположить местный характер таких проявлений в зоне нанесения на кожу и слизистые оболочки. Для стриктинина I с высокой долей вероятности ($P_a > 0,8$) прогнозируется также дерматит и воспаление.

Ацидоз прогнозируется для стриктинина I и казуариктина.

Для 7-рамнозидо-3-глюкозида изорамнетина прогнозируется гипотермический эффект, при этом интересно, что противовоспалительный эффект для данного вещества не прогнозируется, что может свидетельствовать о центральном и, вероятно, нециклооксигеназном механизме его действия.

Репродуктивная дисфункция прогнозируется для 62,5 % БАВ (кроме нарциссина, изостриктинина и казуаринина). Для рутина, помимо этого, прогнозируется нарушение функции эндокринной системы. Эмбриотоксичность и тератогенность прогнозируется для 50 % БАВ (рутина, 7-рамнозидо-3-глюкозида изорамнетина, стриктинина I, изостриктинина). Генотоксичность и канцерогенность прогнозируются для вещества стриктинина I.

Важно подчеркнуть, что приведенный анализ перечня фармакологических и токсических эффектов

in silico является именно и только лишь количественным прогнозом вероятности проявления того или иного эффекта БАВ, позволяя оптимизировать затраты времени и ресурсов для более избирательного проведения доклинических исследований *in vitro*, *in vivo* и в перспективе клинических исследований, но не является их заменой.

Оценка противовоспалительной активности отвара листьев облепихи крушиновидной *in vivo*

На втором этапе при проведении доклинических исследований установлено, что в процессе эксперимента масса тела животных всех групп на 7-е сутки незначительно увеличилась по сравнению с исходной не более чем на 5,5 %, не имея достоверных различий между группами, что соответствует параметрам нормы для взрослых здоровых животных, свидетельст-

вующая об отсутствии отрицательного влияния краткосрочного курсового применения отвара листьев облепихи крушиновидной на аппетит, функции ЖКТ и общее клиническое состояние животных. Данные приведены в таблице (таблица 4).

Установлено, что у животных контрольной группы на фоне модельного воздействия флоггена через 1 ч после введения формалина выявлено значительное достоверное увеличение объема конечности на 30,2 %, через 3 ч – на 57,9 % (таблица 5), что свидетельствует о развитии отека лапы крыс как проявления местного воспалительного процесса. В опытной группе (препарат сравнения) у животных, получавших ежедневно перорально на протяжении 7 суток настоей цветков ромашки, отек лапы через 1 ч составил 39,5 % (эффективность отсутствует), через 3 ч – 50,5 %, что лишь незначительно (на 7,4 %) меньше по сравнению с контролем (эффективность 7,4 %).

Таблица 4. Результаты изменения массы тела животных в динамике

Table 4. Results of changes in the body weight of animals in dynamics

Масса тела, г Body weight, g	Контрольная группа Control group	Настой цветков ромашки Infusion of chamomile flowers	Отвар листьев облепихи Decoction of sea buckthorn leaves
Исходная (1 сут.) Initial (1 day)	225,67 ± 4,097		
Конечная (7 сут.) Final (7 days)	237,71 ± 6,837	238,00 ± 8,696	237,14 ± 5,124
Разница с исходным, % Difference from the original, %	+5,3	+5,5	+5,1

Таблица 5. Результаты определения выраженности отека лапы крыс

Table 5. Results of determining the severity of paw edema in rats

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	Настой цветков ромашки Infusion of chamomile flowers	Отвар листьев облепихи Decoction of sea buckthorn leaves
Объем лапы, исходно, V_0 , см ³ Paw volume, initially V_0 , cm ³	1,03 ± 0,027		
Объем лапы через 1 ч, V_1 , см ³ Paw volume after 1 h, V_1 , cm ³	1,34 ± 0,024 ⁺⁺⁺	1,44 ± 0,053 ⁺⁺⁺	1,29 ± 0,033 ⁺⁺⁺
Объем лапы через 3 ч, V_3 , см ³ Paw volume after 3 h, V_3 , cm ³	1,63 ± 0,046 ⁺⁺⁺	1,55 ± 0,046 ⁺⁺⁺	1,26 ± 0,042 ^{+++,*}
Отек лапы через 1 ч, разница с исходным, % Paw edema, after 1 hour, the difference from the initial, %	+30,2	+39,5	+24,7
Отек лапы через 3 ч, разница с исходным, % Paw swelling, after 3 hours, the difference from the initial, %	+57,9	+50,5	+21,9
Эффективность (разница с контролем, 1 ч), % Efficiency (difference with control, 1 hour), %	–	–	5,5
Эффективность (разница с контролем, 3 ч), % Efficiency (difference with control, 3 hours), %	–	7,4	36,0

Примечание. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ – достоверность различий при сравнении опытных и контрольных показателей с исходными значениями; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ – достоверность различий при сравнении между опытными и контрольными показателями.

Note. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ – reliability of differences in comparison between experimental and control indicators with initial values; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ – reliability of differences in comparison between experimental and control indicators.

Таблица 6. Результаты термометрии

Table 6. Thermometry results

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	Настой цветков ромашки Infusion of chamomile flowers	Отвар листьев облепихи Decoction of sea buckthorn leaves
Температура тела исходная, среднее, °C Body temperature, initial, average, °C	39,02 ± 0,106		
Температура тела через 1 ч, °C Body temperature, after 1 h, °C	38,74 ± 0,157	38,86 ± 0,095	38,84 ± 0,107
Температура тела через 3 ч, °C Body temperature, after 3 h, °C	38,09 ± 0,338	38,43 ± 0,187	38,50 ± 0,212

В опытной группе (изучаемый экспериментальный препарат) у животных, получавших ежедневно перорально в течение 7 суток отвар листьев облепихи, отек лапы через 1 ч составил 24,7 %, что на 5,5 % меньше, чем в контроле (эффективность 5,5 %), через 3 ч отек лапы составил 21,9 %, что значительно, достоверно ($P < 0,001$) на 36,0 % меньше по сравнению с контролем (эффективность 36,0 %). Результаты определения выраженности отека лапы крыс приведены в таблице 5.

Таким образом, на фоне краткосрочного, в течение 7 сут., курсового перорального применения отвара листьев облепихи крушиновидной выявлено значительное, достоверное снижение выраженности отека лапы крыс. Максимальная эффективность достигается через 3 ч после введения флогена, составляя 36,0 %, что превышает эффективность препарата сравнения (настой цветков ромашки).

Известно, что, согласно ранее опубликованным данным исследований, проведенных в той же лаборатории ФГБОУ ВО «ВГУ» по идентичной методике, препарат сравнения диклофенак натрия в дозе 8,0 мг/кг однократно внутримышечно за 1 ч до введения формалина достоверно снижал выраженность отека лапы через 1 ч на 13,8 %, а через 3 ч – на 30,1 % по сравнению с контрольной группой [29]. Следует предположить по аналогии, что противовоспалительная активность отвара листьев облепихи при краткосрочном курсовом применении внутрь в течение 7 суток, проявляющаяся как уменьшение отека лапы через 3 ч на 36,0 % по сравнению с контролем, сопоставима по выраженности с эффективностью диклофенака натрия, при этом ввиду перорального способа введения действие развивается постепенно, достигая максимума через 3 ч.

В результате эксперимента не выявлено значимого влияния отвара листьев облепихи крушиновидной на ректальную температуру тела животных, показатели во всех группах находились в пределах видово-возрастной нормы (таблица 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью платформы PASS-online проведено прогнозирование наиболее вероятных фармакологических и токсических эффектов основных БАВ ли-

стьев облепихи крушиновидной *in silico*. Проведенный анализ и систематизация данных позволяют считать наиболее перспективным изучение противовоспалительной, гепатопротекторной, кардиопротекторной, а также антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активности, что открывает перспективы для дальнейших доклинических и клинических исследований с целью расширения перечня показаний к применению извлечений из листьев облепихи крушиновидной в клинической практике. Проведено прогнозирование токсических эффектов основных БАВ листьев облепихи крушиновидной. Наименьшее число вероятных токсических эффектов прогнозируется для нарциссина и кверцетина, наибольшее – для вещества стриктинин I (32 наименования, в т. ч. нейротоксичность, гематотоксичность, отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечная токсичность, репродуктивная токсичность и канцерогенность), что требует подтверждения в доклинических токсикологических исследованиях.

В доклинических исследованиях *in vivo* на модели отека лапы крыс доказано, что отвар листьев облепихи крушиновидной при краткосрочном курсовом пероральном применении в дозе 10 мл/кг (235 мг/кг из расчета по сухому остатку) в течение 7 суток проявляет достаточный противовоспалительный эффект, обеспечивая значительное, достоверное снижение выраженности отека лапы крыс максимально через 3 ч после введения флогена на 36,0 % по сравнению с контролем, что превышает эффективность препарата сравнения (настой цветков ромашки).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тринеева О. В. Комплексное исследование содержания и специфического профиля биологически активных веществ плодов облепихи крушиновидной. Воронеж: Издательский дом ВГУ; 2016. 223 с.
2. Мельников О. М., Верещагин А. Л., Кошелев Ю. А. Исследование биологически активных соединений почек и листьев мужских растений облепихи крушиновидной. *Химия растительного сырья*. 2010;2:113–116.
3. Кукина Т. П., Щербakov Д. Н., Геных К. В., Тулышева Е. А., Сальникова О. И., Гражданников А. Е., Колосова Е. А. Биоактивные компоненты древесной зелени облепихи *Hippophae rhamnoides* L. *Химия растительного сырья*. 2016;1:37–42. DOI: 10.14258/jcprm.2016011100.

4. Тарасов А. В., Бухаринова М. А., Хамзина Е. И. Определение антиоксидантной активности водных экстрактов некоторых растений Уральского региона. *Индустрия питания*. 2018;3(2):31–38.
5. Чукаев С. А., Роднаева О. А. Оценка спектра антиоксидантной активности гипорамин *in vitro*. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2009;2(66):140–142.
6. Абдыкаликова К. А., Нечипоренко Л. П. Фитохимический состав надземной части облепихи крушиновидной. *Вестник КГПИ*. 2008;4:104–107.
7. Айтубарова А. Ш., Жусупова Г. Е. Качественная и количественная оценка состава биологически активных веществ надземной части растения вида *Hippophae rhamnoides* L. *Известия научно-технического общества «КАХАК»*. 2015;4(51):4–10.
8. Айтубарова А. Ш., Жусупова Г. Е. Выделение биологически активных веществ из надземной части растения вида *Hippophae rhamnoides* L. и возможности их использования в медицине. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2016;3:195–197.
9. Suryakumar G., Gupta A. Лекарственный и терапевтический потенциал облепихи (*Hippophae rhamnoides* L.). *Журнал этнофармакологии*. 2011;138:268–278.
10. Jaroszewska A., Biel W. Chemical composition and antioxidant activity of leaves of mycorrhized sea-buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.). *Chilean Journal of Agricultural Research*. 2017;77(2):155–162. DOI: 10.4067/S0718-58392017000200155.
11. Чиркина Т. Ф., Золотарева А. М., Пластинина З. А. Перспективные растительные источники биологически активных веществ в байкальском регионе. *Техника и технология пищевых производств*. 2009;1(12):71–74.
12. Имашева Н. М., Елина В. В., Садомцева О. С., Щепетова Е. В., Шакирова В. В. Составление БАД на основе растительного сырья. *Международный академический вестник*. 2014;3(3):52–55.
13. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том 4. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2018. 7019 с.
14. Мазко О. Н., Макарова О. Г., Кирьякова В. О., Пашков А. П. Противовоспалительная активность настоя подмаренника настоящего травы. *Бюллетень медицинской науки*. 2017;2(6):11–13. DOI: 10.31684/2541-8475.2017.2(6).11-13.
15. Бубенчикова В. Н., Старчук Ю. А. Противовоспалительная активность травы Тимьяна Палласа (*Thymus pallasianus* H. BRAUN). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015;5(154):25–27.
16. Горячкина Е. Г., Цыренжапов А. В., Мазунова О. И., Федосеева Г. М. Экспериментальная оценка противовоспалительной активности растений семейства астровых флоры Восточной Сибири. *Вестник Бурятского государственного университета*. 2012;53:63–67.
17. Бубенчикова В. Н., Кондратова Ю. А. Антипролиферативная и антиэкссудативная активность водорастворимого полисахаридного комплекса шалфея горного. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;11(3):397–399.
18. Курманова Е. Н., Ферубко Е. В., Курманов Р. К., Мартынич И. А. Гастропротективные и противовоспалительные свойства вододушки золотистой травы экстракта сухого. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;2:222–225.
19. Курманова Е. Н., Ферубко Е. В., Стрелкова Л. Б., Курманов Р. К., Шейченко О. П. Изучение противовоспалительной активности экстракта змеиноголовника молдавского. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020;64(1):108–112. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.108-112.
20. Багиров И. М. Фармакогностическое изучение растений семейства Лоховые. Дисс. ... канд. фарм. наук. Москва; 2010. 24 с. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/farmakognosticheskoe-izuchenie-rastenii-semeistva-lokhovykh>. Ссылка активна на 01.08.2022.
21. Верлина А. А., Бузлама А. В., Уйманова А. С., Гудкова А. А. Прогноз видов фармакологической активности компонентов сока подорожника большого *in silico* и оценка его антиоксидантной активности *in vitro*. *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2021;4:61–67.
22. Апрышко Г. Н., Жукова О. С., Фетисова Л. В., Власенкова Н. К., Пугачева Р. Б., Горюнова О. В. Изучение свойств потенциальных противоопухолевых аминокислотных производных гликозидов индолокарбазолов *in silico* и *in vitro*. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017;16(4):46–54.
23. Иванов В. С., Селезнёв А. Б., Ивченко Е. В., Черкашин Д. В., Кутелев Г. Г., Бойко Ю. Г. Исследование возможностей прогнозирования фармакодинамических свойств лекарственных препаратов *in silico* на примере сопоставления данных о клиническом применении нафазолина и результатов компьютерного моделирования. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020;22(2):171–176. DOI: 10.17816/brmma50068.
24. Терехов Р. П., Селиванова И. А., Жевлакова А. К., Порозов Ю. Б., Дзубан А. В. Анализ физических модификаций дигидрокверцетина *in vitro* и *in silico*. *Биомедицинская химия*. 2019;65(2):152–158. DOI: 10.18097/PBMC20196502152.
25. Lafuente-Gracia L., Borgiani E., Nasello G., Geris L. Towards *in silico* Models of the Inflammatory Response in Bone Fracture Healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021;9:703725. DOI: 10.3389/fbioe.2021.703725.
26. Kandemir-Cavas C., Pérez-Sánchez H., Mert-Ozupk N., Cavas L. *In Silico* Analysis of Bioactive Peptides in Invasive Sea Grass *Halophila stipulacea*. *Cells*. 2019;8(6):557. DOI:10.3390/cells8060557.
27. Sohail M. S., Ahmed S. F., Quadeer A. A., McKay M. R. *In silico* T cell epitope identification for SARS-CoV-2: Progress and perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;171:29–47. DOI: 10.1016/j.addr.2021.01.007.
28. Бузлама А. В., Николаевский В. А., Чернов Ю. Н., Сливкин А. И. Доклинические исследования лекарственных веществ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 383 с.
29. Бузлама А. В., Николаевский В. А., Чернов Ю. Н., Сливкин А. И. Экспериментальная фармакология – принципы, модели, анализ. Воронеж: Издательский дом ВГУ; 2013. 362 с.

REFERENCES

1. Trineeva O. V. Comprehensive study of the content and specific profile of biologically active substances of sea buckthorn fruits. Voronezh: VSU Publishing House; 2016. 223 p. (In Russ.)
2. Mel'nikov O. M., Vereshchagin A. L., Koshelev Yu. A. Investigation of biologically active compounds of buds and leaves of male sea buckthorn plants. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2010;2:113–116. (In Russ.)
3. Kukina T. P., Shcherbakov D. N., Gen'sh K. V., Tulysheva E. A., Sal'nikova O. I., Grazhdannikov A. E., Kholosova E. A. Bioactive components of woody greenery of sea buckthorn *Hippophae rhamnoides* L. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2016;1:37–42. DOI: 10.14258/jcprm.2016011100. (In Russ.)
4. Tarasov A. V., Bukharinova M. A., Khamzina E. I. Determination of antioxidant activity of aqueous extracts of some plants of the Ural region. *Industriya pitaniya*. 2018;3(2):31–38. (In Russ.)
5. Chukaev S. A., Rodnaeva O. A. Evaluation of the spectrum of antioxidant activity of hyporamine *in vitro*. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2009;2(66):140–142. (In Russ.)
6. Abdykalikova K. A., Nechiporenko L. P. Phytochemical composition of the aboveground part of sea buckthorn. *Vestnik KGIPI*. 2008;4:104–107. (In Russ.)
7. Aytubarova A. Sh., Zhusupova G. E. Qualitative and quantitative assessment of the composition of biologically active substances of the aboveground part of the plant species *Nirrhæ rhamnoides* L. *Izvestiya nauchno-tehnicheskogo obshchestva «KAKHAK»*. 2015;4(51):4–10. (In Russ.)
8. Aytubarova A. Sh., Zhusupova G. E. Isolation of biologically active substances from the aboveground part of a plant of the species *Nirrhæ rhamnoides* L. and the possibilities of their use in medicine. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2016;3:195–197. (In Russ.)
9. Suryakumar G., Gupta A. Medicinal and therapeutic potential of sea buckthorn (*Nirrhæ rhamnoides* L.). *Zhurnal etnofarmakologii*. 2011;138:268–278. (In Russ.)
10. Jaroszewska A., Biel W. Chemical composition and antioxidant activity of leaves of mycorrhized sea-buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.). *Chilean Journal of Agricultural Research*. 2017;77(2):155–162. DOI: 10.4067/S0718-58392017000200155.
11. Chirkina T. F., Zolotareva A. M., Plastinina Z. A. Promising plant sources of biologically active substances in the Baikal region. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv*. 2009;1(12):71–74. (In Russ.)

12. Imasheva N. M., Elina V. V., Sadomtseva O. S., Shchepetova E. V., Shakirova V. V. Preparation of dietary supplements based on plant raw materials. *Mezhdunarodnyy akademicheskiy vestnik*. 2014;3(3):52-55. (In Russ.)
13. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Volume 4. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 7019 p. (In Russ.)
14. Mazko O. N., Makarova O. G., Kiryakova V. O., Pashkov A. P. Anti-inflammatory activity of galium verum herb infusion. *Bulletin of Medical Science*. 2017;2(6):11-12. (In Russ.) DOI: 10.31684/2541-8475.2017.2(6).11-13.
15. Bubenichikova V. N., Starchak Yu. A. Anti-inflammatory activity of Thyme Pallas herb (*Thymus pallasianus* H. BRAUN). *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2015;5(154):25-27. (In Russ.)
16. Goryachkina E. G., Tsyrenzhapov A. V., Mazunova O. I., Fedoseeva G. M. Experimental evaluation of the anti-inflammatory activity of plants of the aster family of the flora of Eastern Siberia. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012;53:63-67. (In Russ.)
17. Bubenichikova V. N., Kondratova Yu. A. Antiproliferative and antiexudative activity of the water-soluble polysaccharide complex of sage gormin. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;11(3):397-399. (In Russ.)
18. Kurmanova E. N., Ferubko E. V., Kurmanov R. K., Martynchik I. A. Gastroprotective and anti-inflammatory properties of volodushka golden grass extract dry. *Drug development & registration*. 2017;2:222-225. (In Russ.)
19. Kurmanova E. N., Ferubko E. V., Strelkova L. B., Kurmanov R. K., Sheychenko O. P. Study of the anti-inflammatory activity of Moldovan snakehead extract. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2020;64(1):108-112. (In Russ.) DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.108-112.
20. Bagirov I. M. Pharmacognostic study of plants of the Lochaceae family. [Dissertation]. Moscow; 2010. 24 p. Available at: <https://www.dissercat.com/content/farmakognosticheskoe-izuchenie-rastenii-semeistva-lokhovykh>. Accessed: 01.08.2022. (In Russ.)
21. Verlina A. A., Buzlama A. V., Uymanova A. S., Gudkova A. A. Forecast of the types of pharmacological activity of the components of plantain juice in silico and evaluation of its antioxidant activity in vitro. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2021;4:61-67. (In Russ.)
22. Apryshko G. N., Zhukova O. S., Fetisova L. V., Vlasenkova N. K., Pugacheva R. B., Goryunova O. V. Studying the properties of potential antitumor amino acid derivatives of indolocarbazole glycosides in silico and in vitro. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017;16(4):46-54. (In Russ.)
23. Ivanov V. S., Seleznev A. B., Ivchenko E. V., Cherkashin D. V., Kutelev G. G., Boyko Yu. G. Predictability study of the pharmacodynamic properties of drugs in silico by the example of comparing data on the naphazoline clinical use and the results of computer modeling. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(2):171-176. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma50068.
24. Terekhov R. P., Selivanova I. A., Zhevlakova A. K., Porozov Yu. B., Dzuban A. V. Analysis of physical modifications of dihydroquercetin in vitro and in silico. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2019;65(2):152-158. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20196502152.
25. Lafuente-Gracia L., Borgiani E., Nasello G., Geris L. Towards in silico Models of the Inflammatory Response in Bone Fracture Healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021;9:703725. DOI: 10.3389/fbioe.2021.703725.
26. Kandemir-Cavas C., Pérez-Sánchez H., Mert-Ozupek N., Cavas L. In Silico Analysis of Bioactive Peptides in Invasive Sea Grass *Halophila stipulacea*. *Cells*. 2019;8(6):557. DOI:10.3390/cells8060557.
27. Sohail M. S., Ahmed S. F., Quadeer A. A., McKay M. R. In silico T cell epitope identification for SARS-CoV-2: Progress and perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;171:29-47. DOI: 10.1016/j.addr.2021.01.007.
28. Buzlama A. V., Nikolaevskiy V. A., Chernov Yu. N., Slivkin A. I. Pre-clinical studies of medicinal substances. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 383 p. (In Russ.)
29. Buzlama A. V., Nikolaevskiy V. A., Chernov Yu. N., Slivkin A. I. Experimental pharmacology – principles, models, analysis. Voronezh: VSU Publishing House; 2013. 362 p. (In Russ.)