

УДК 615.322

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

© **Воскресенская Марина Леонидовна**

аспирант, Бурятский государственный университет
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
E-mail: tyk-marina@yandex.ru

© **Плеханов Александр Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской хирургии Медицинского института,
Бурятский государственный университет
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
E-mail: plehanov.a@mail.ru

© **Мондодоев Александр Гаврилович**

доктор медицинских наук, профессор,
Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН
Россия, 670047, Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6
E-mail: amonbsc@mail.ru

© **Цыремпиллов Сергей Владимирович**

кандидат медицинских наук, преподаватель,
Бурятский государственный университет
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
E-mail: tsyrempilov@yandex.ru

В работе указаны основные группы биологически активных веществ, содержащихся в календуле лекарственной, а также показана эффективность применения данного фитопрепарата в эксперименте и клинической практике. Рассмотрены патогенетические механизмы, лежащие в основе регенерирующего, противовоспалительного, противоотечного и антиоксидантного действия календулы лекарственной. Указаны области применения и перспективы создания новых лекарственных форм на основе календулы лекарственной.

Ключевые слова: календула лекарственная; биологически активные вещества; патология; эффективность; фитопрепарат.

Препараты, изготовленные из растительного сырья, в последние годы привлекают все большее внимание фармацевтов и выходят на уровень сопоставимости по выраженности положительного клинического эффекта с официальными препаратами. Широкий спектр фармакологического действия, малая токсичность фитопрепаратов, содержащих комплекс биологически активных веществ (БАВ), позволяет использовать их длительное время для профилактики и лечения многих заболеваний с минимальным риском возникновения побочных явлений [13].

Одна из популярных концепций фитотерапии заключается в том, что наиболее эффективным в лечении и предотвращении развития патологий явля-

ется применение природных комплексов БАВ в количествах и соотношениях, присущих природному растению [3].

Одним из наиболее интересных объектов исследования как источника БАВ, имеющим многочисленные терапевтические точки приложения, является календула лекарственная (*Calendula officinalis L.*), растение, широко известное как в народной медицине, так и в официальной. На сегодня календула входит в десятку самых возделываемых в разных странах Европы лекарственных растений [8].

В Германии сырьем для получения гомеопатических средств много лет является вся надземная часть растения в период цветения [12]. Интересно, что качество свежесобранной травы практически не меняется в условиях заморозки и рекомендуется в целях консервации, хотя при обычном хранении уже через 4 месяца после сбора содержание каротиноидов снижается в 6 раз, что обусловлено высокой чувствительностью материала к свету и влаге [12].

В настоящее время из цветков календулы получают спиртоводные и масляные извлечения, входящие в состав таких препаратов, как настойка календулы, ротокан, калефлон, масло календулы и др., выпускаемых фармацевтической промышленностью РФ.

В соцветиях календулы лекарственной содержатся флавоноиды, каротиноиды, тритерпеновые сапонины, дубильные вещества, органические смолы, горечи, слизи, следы алкалоидов, микроэлементы [6]. Использование жирного масла плодов календулы лекарственной в качестве потенциального лекарственного средства диктуется высоким содержанием линоленовой кислоты (46,84%), олеиновой (24,87%) и пальмитиновой (13,01%) [11].

В результате проведенных исследований подобраны оптимальные технологические параметры получения экстракта из цветков календулы, в том числе методом двухфазной системы экстрагентов, а также способы стандартизации полученного экстракта [15].

Качественный анализ содержания различных химических соединений календулы лекарственной проводится методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикогеле [7]. Количественное определение БАВ базируется на данных спектрофотометрии [5]. Перспективным методом стандартизации жидкого экстракта календулы по содержанию летучих веществ можно считать газожидкостную хроматографию и хроматомасс-спектрометрию, при этом специфическими маркерами для выявления календулы в составе различных лекарственных сборов выступают терпеновые углеводороды α -кубобен, β -кубобен, D-гермакрин и кофен [4].

Экспериментально и клинически подтверждено, что при местном применении экстракт календулы оказывает выраженное противовоспалительное действие, ускоряет процессы регенерации тканей, рост и улучшает качество грануляций, способствует быстрой эпителизации ран и формированию нежного рубца за счет усиления антиоксидантных защитных механизмов [14, 18, 24]. Мазь на основе этилового спирта оказывает регенерирующее действие в 2 раза быстрее, чем мазь на основе водного экстракта. Содержащиеся в экстракте флавоноиды усиливают инфильтрацию макрофагами и повышают уровень гликогена в зоне раневого дефекта [11, 19, 20]. Увеличение на 43,5%

антиэкссудативной активности травяных сборов с включением в состав календулы предположительно может быть связано с угнетением биосинтеза простагландинов ПГЕ 2 в плазме крови [2]. Противовоспалительный эффект экстракта календулы определяется опосредованным ингибированием цитокинов и циклооксигеназы 2 типа [21].

В работе Р. К. Chandran, R. Kuttan (2008) при изучении влияния экстракта календулы лекарственной при пероральном введении (дозировка 20, 100 и 200 мг/кг массы тела) на индуцированный термический ожог у крыс показано ускоренное заживление раневого дефекта с прямой пропорциональной зависимостью от вводимой дозы препарата. При этом в работе оценена скорость снижения острофазовых белков гаптоглобина и орозомукоида, которые резко сокращаются при дозировке 200 мг. Созревание грануляционной ткани на 5-е и 10-е сутки отслежено по уровню гидроксильных остатков пролина и гексозамина, являющихся индикаторами формирования внеклеточного матрикса. По мнению авторов, флавоноиды растения способствуют формированию поперечных связей между молекулами коллагена [18].

Е. А. Марквичева, Е. Н. Антонов и другие получили полимерные биodeградируемые микрочастицы на основе поли-D,L-лактида, содержащие смесь водорастворимых экстрактов календулы лекарственной и подорожника с контролируемым высвобождением и адресной доставкой, которые способствуют ускорению ранней фазы заживления язвы желудка вследствие усиленной миграции фибробластов с последующей их пролиферацией и формированием коллагеновых волокон, ускоряя процесс заживления повреждения слизистой желудка [10].

Новые технологии позволили создать микрокапсулы, содержащие смесь водорастворимых экстрактов подорожника и календулы (ЭПК), получаемые послойной адсорбцией каррагинана. На модели желудочных язв показано, что высвобождающийся из них ЭПК способствует ускоренной репарации тканей желудка. На 3-е сутки на 65,6%, а на 7-е сутки на 49,7% происходит уменьшение площади язвы желудка с увеличением количества фибробластов в 8 раз, что свидетельствует о наступлении более ранней фазы пролиферации на 3-е сутки. На 7-е сутки отмечено преобладание ориентированных фибробластических элементов, около которых выявляется рыхлая сеть межклеточного матрикса [1].

По исследованиям П. В. Афанасьевой и соавт. (2014), П. Б. Лубсандоржиевой (2009) и других наибольшее содержание каротиноидов, обладающих антиоксидантной активностью, находится именно в цветках календулы и составляет от 6,55 до 8,39% и около 3% в листьях. Каротиноиды, по данным Б. М. Зузук и соавт (2001), увеличивают цитостатическую активность клеток-киллеров, замедляют рост некоторых опухолей и ускоряют эпителизацию.

Антиоксидантная активность (АОА) экстрактов и отваров оценивается по ингибированию одного из продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА). Синергическое действие БАВ обусловлено оптимальной комбинацией антиоксидантов — каротиноидов и среднеполярных соединений. В целом извлекаемые растворителями разной полярности БАВ календулы характеризуются средними значениями АОА *in vitro*. Про-

тективное действие флавоноидов при заболеваниях ЖКТ связано не только с прямой АОО, но и с их способностью уменьшать дезаминирование ДНК, образование токсического нитрозоамина и особенно хелатировать ионы переходных металлов. Неабсорбированное пищевое железо может вызывать прооксидантное действие в ЖКТ, и присутствие большого числа флавоноидов и других полифенолов календулы способно уменьшить его негативное влияние. Кроме этого, присутствие железа также влияет на активность другого липофильного антиоксиданта — β -каротина, оказывающего проантиоксидантный эффект в высоких концентрациях [9].

Антимикробная активность настойки календулы наиболее выражена в отношении грамположительной микрофлоры [16, 17]. Подтвержденный бактериостатический положительный эффект настойки оказался почти в четыре раза выше, чем настой календулы, по данным А. В. Фроловой и соавт. (2006). Эфирные масла, каротин, ликопин календулы имеют фитонцидный эффект.

Тритерпеновые сапонины и сесквитерпеновый гликозид экстракта календулы оказывают противовирусное действие за счет цитопатического угнетения действия самого вируса, в том числе вируса простого герпеса, вируса Эпштейна-Бара и ВИЧ [23].

Интерес ряда отечественных и зарубежных ученых к изучению растения связан с содержанием в растении тритерпеновых сапонинов, имеющих отхаркивающие свойства [22].

Таким образом, обладая выраженными противовоспалительным, антиэкссудативным, антибактериальным и регенерирующим свойствами, календула нашла применение в гастроэнтерологии, хирургии при лечении трофических язв на фоне хронической венозной недостаточности, в стоматологической практике при парадонтозе и стоматите, эффективна при кольпитах и после эпизиотомии в гинекологии, оториноларингологии для купирования тонзиллита и гингивита, в проктологии для лечения геморроя и анальных трещин, офтальмологии и дерматологии.

Однако возможности и область применения календулы лекарственной до конца не изучены и являются перспективной разработкой в создании многокомпонентных лекарственных препаратов. При этом создание относительно дешевого лекарственного средства не требует дорогостоящего оборудования и технологий.

Литература

1. Включение экстрактов лекарственных растений в биodeградируемые микрокапсулы / Т. Н. Бородина [и др.] // Биомедицинская химия. 2007. Т. 53, вып. 6. С. 662–671.
2. Бышенко В. В., Самура Б. А., Кириченко А. А. Антиэкссудативная активность растительных сборов с соцветиями ноготков лекарственных // ЛІКІ — ЛЮДИНІ Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: матеріали XXVIII всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю 3 лютого. Харків, 2011. С. 19–20.
3. Вайнштейн В. А., Каухова И. Е. Экстрагирование лекарственного растительного сырья двухфазной системой экстрагентов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 8. С. 84–89.

4. Компонентный состав экстрактов растений, входящих в состав сбора для лечения заболеваний пародонта / Д. А. Доброхотов [и др.] // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. 2011. Т. 52, № 2. С. 149–153.
5. Кащенко Н. И. Фитохимическое исследование и совершенствование методов стандартизации цветков и травы календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.): автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Улан-Удэ, 2014. 22 с.
6. Коновалова О. В., Рыбалко К. С. Биологически активные вещества *Calendula officinalis* L. // Растительные ресурсы. 1990. Т. 26, вып. 3. С. 448–463.
7. Куркин В. А., Шарова О. В. Разработка методик стандартизации цветков ноготков // Фармация. 2007. № 8. С. 11–13.
8. Перспективы создания высокопродуктивной сырьевой базы календулы лекарственной / В. А. Куркин [и др.] // Известия Самарского научного центра РАН. 2012. Т. 14, № 1(9). С. 2249–2252.
9. Лубсандоржиева П. Б. Антиоксидантная активность экстрактов *Calendula officinalis* L. // Химия растительного сырья. 2009. № 4. С. 123–126.
10. Биodeградируемые полимерные микрочастицы с экстрактами лекарственных растений: получение с помощью сверхкритического диоксида углерода и применение для репарации тканей / Е. А. Марквичева [и др.] // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55, вып. 4. С. 479–488.
11. Орловская Т. В., Ушакова Л. С., Маринина Т. Ф. Изучение плодов календулы лекарственной с целью создания лекарственных средств // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/110-9502> (дата обращения: 10.02.2017).
12. Самылина И. А., Терешина Н. С. Сравнительное изучение настоек календулы // Фармация. 2005. № 6. С. 6–8.
13. Смакотина Т. А. Разработка способа получения экстракта из цветков календулы лекарственной и его стандартизация // 68-я Международная научная итоговая студенческая конференция им. Н. И. Пирогова: сб. ст. Томск, 2009. С. 91.
14. Струговщик Ю. С., Ляхова Н. С., Ивашев М. Н. Исследование противовоспалительной активности субстанций календулы, ромашки, девясила и аира // Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8, № 1. С. 184.
15. Шарова О.В. Фитохимическое исследование по стандартизации и созданию лекарственных средств на основе календулы лекарственной: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Самара, 2007. 24 с.
16. Efstratiou E., Hussain A. I., Niqam P.S., et al. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens // Complement. Ther. Clin. Pract. 2012. Vol. 18, № 3. P. 173–176.
17. Faria R. L., Cardoso L. M., Akisue G. et al. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis* and chlorhexidine against the adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars // J. Appl. Oral. Sci. 2011. Vol. 19, № 5. P. 476–482.
18. Chandran P. K., Kuttan R. Effect of *Calendula officinalis* Flower Extract on Acute Phase Proteins, Antioxidant Defense Mechanism and Granuloma Formation During Thermal Burns // Clin. Biochem. Nutr. 2008. Vol. 43, № 2. P. 58–64.
19. PI3K-mediated proliferation of fibroblasts by *Calendula officinalis* tincture: implication in wound healing / M. Dinda [et al.] // Phytother. Res. 2015. Vol. 29, № 4. P. 607–616.
20. Preclinical evaluation of collagen type I scaffolds, including gelatin-collagen microparticles and loaded with a hydroglycolic *Calendula officinalis* extract in a lagomorph

model of full-thickness skin wound / D. Millán [et al.] // Drug. Deliv. Transl. Res. 2016. Vol. 6, № 1. P. 57–66.

21. Preethi K. C., Kuttan G., Kuttan R. Anti-inflammatory activity of flower extract of *Calendula officinalis* Linn. and its possible mechanism of action // Indian. J. Exp. Biol. 2009. Vol. 47, № 2. P. 113–120.

22. Preparative purification of the major anti-inflammatory triterpenoid esters from Marigold (*Calendula officinalis*) / M. Hamburger [et al.] // Fitoterapia. 2003. Vol. 74. P. 328–338.

23. Structure and cytotoxic activity of sesquiterpene glycoside esters from *Calendula officinalis* L.: Studies on the conformation of viridiflorol / M. D'Ambrosio [et al.] // Dell'Agli M. Phytochemistry. 2015. Vol. 117. P. 1–9.

24. Wound Healing and Anti-Inflammatory Effect in Animal Models of *Calendula officinalis* L. Growing in Brazil / L. M. Parente [et al.] // Evid. Based Complement Alternat. Med. 2012. Vol. 2012. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/375671> (accessed 15.02.2016).

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF CALENDULA OFFICINALIS

Marina L. Voskresenskaya

Research Assistant, Department of Intermediate Level Surgery, Medical Institute
Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
E-mail: tyk-marina@yandex.ru

Aleksandr N. Plekhanov

Dr. Sci. (Medicine), Prof.,
Buryat State University, 36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
E-mail: plehanov.a@mail.ru

Aleksandr G. Mondodoev

Dr. Sci. (Medicine), Prof., Institute of General and Experimental Biology, SB RAS,
6 Sakhyanovoy St., Ulan-Ude 670047, Russia
E-mail: amonbsc@mail.ru

Sergey V. Tsyrempilov

Cand. Sci. (Medicine), Lecturer
Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
E-mail: tsyrempilov@yandex.ru

The article considers the main groups of biologically active substances of *Calendula Officinalis*, the effectiveness of this phytopreparation in the experiment and clinical practice. The pathogenetic mechanisms based on regenerating, anti-inflammatory, anti-edematous and antioxidant effects of *Calendula Officinalis* are considered. We have discussed the applications and prospects for development of new drug forms based on *Calendula Officinalis*.

Keywords: *Calendula Officinalis*, biologically active substances, pathology, effectiveness.