



Антиноцицептивная активность *Malva sylvestris* L.

Patricia Fontes ESTEVES 1,3, Alice SATO 2,3, Maria A. ESQUIBEL 1,3, Fátima de CAMPOS-BUZZI 4, Aleandra V. MEIRA 4 & V. CECINEL-FILHO 4 *

1 Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Vegetal - Федеральный университет Рио-де-Жанейро (UFRJ), 21941-590, Рио-де-Жанейро, RJ.

2 Departamento de Ciências Naturais – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), 22290-240, Рио-де-Жанейро, RJ.

3 Laboratório de Fisiologia Vegetal / Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho / Федеральный университет Рио-де-Жанейро (UFRJ), 21941-590, Рио-де-Жанейро, RJ.

4 Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR), Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), 88302-202, Itajaí, SC.

РЕЗЮМЕ. Антиноцицептивная активность водного экстракта *Malva sylvestris* (Malvaceae) (10 мг / кг, внутривенно) была оценена в сравнении с классическими моделями боли у мышей, что указывает на многообещающие результаты. Он показал значительную антиноцицептивную активность в тесте корчей (76,4% ингибирования), а также подавлял нейрогенную (61,8%) и воспалительную (46,6%) фазы формалиновой модели. При анализе на модели боли, вызванной капсаицином, водный экстракт также был эффективен с подавлением 62,9%, но не вызывал значительной активности против модели с горячей пластиной. Результаты показывают, что антиноцицепция, вызываемая водным экстрактом, связана с ингибированием циклооксигеназы пути синтеза простагландинов и не связана со стимуляцией опиоидных рецепторов.

ВСТУПЛЕНИЕ

Malva sylvestris L. использовалась в народной медицине Бразилии и других стран для лечения колитов и стоматитов, в случаях хронического бронхита, против фурункулов и абсцессов, ушибов и геморроя, а также при других тучных и воспалительных процессах 1,2. Предыдущие фармакологические исследования показали, что экстракты этого растения обладают действием против геморроя 3 и воспалений 4, а также обладают антибактериальной 5 и антиоксидантной активностью 6,7. В предыдущих исследованиях сообщалось об выделении нескольких компонентов, таких как эфирные масла, терпены, ароматические соединения, антоцианы, слизь, дубильные вещества и витамины А, В, С.

1,8.

В этом исследовании мы оценили антиноцицептивный потенциал водного экстракта, полученного из листьев *M. sylvestris*, против нескольких моделей боли у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Растительный материал и экстракт

Листья *Malva sylvestris* L. были собраны в Туриасу, штат Рио-де-Жанейро, Бразилия, в апреле 2004 г. Это растение было идентифицировано доктором Массимо.

Vovini из Научно-исследовательского института ботанического сада, Рио-де-Жанейро, Бразилия, и ваучерный образец (№ RFA-31056) были депонированы в гербарии ботанического факультета Федерального университета Рио-де-Жанейро, Бразилия.

Настой (10% мас. / Об.) Осуществляли из 160 г свежих листьев *M. sylvestris* в 1600 мл воды. После этого экстракт фильтровали, замораживали жидким азотом и затем лиофилизировали, получая 2,4% водного экстракта.

Животные

Использовали самцов мышей Swiss (25-30 г). Животные содержались в автоматически регулируемых температурных условиях (23 ± 2 ° C) с 12-часовым циклом свет-темнота и имели свободный доступ к пище и воде. Животные оставались в Биотериуме УНИВАЛИ до экспериментов.

Фармакологические анализы

Пробный тест

Абдоминальную боль индуцировали у мышей внутрибрюшинной инъекцией уксусной кислоты (0,6%), как описано. Контрольные животные получали аналогичный объем физиологического раствора (10 мл / кг). Количество сокращений живота (полное разгибание обеих задних лап) подсчитывали кумулятивно за период 20 мин. Антиноцицептивную активность выражали как уменьшение количества абдоминальных сокращений между контрольными животными и мышами, предварительно обработанными соединениями.

Боль, вызванная формалином

Камера наблюдения представляла собой стеклянный цилиндр диаметром 20 см, оснащенный зеркалом, расположенным под углом 45 °, чтобы можно было четко наблюдать за лапами животных. Мышей обрабатывали 0,9% физиологическим раствором (внутрибрюшинно) или экстрактом (10 мг / кг, внутрибрюшинно) за 30 мин до инъекции формалина. Каждое животное помещалось в камеру на 5 мин перед обработкой, чтобы дать возможность адаптироваться к новой среде. Формалиновый тест проводили, как описано Hunskaar et al., с небольшими модификациями 10. 2,5% раствор формалина (0,92% формальдегида, 20 мкл) в 0,9% физиологическом растворе вводили внутривенно в правую заднюю лапу. Затем животное возвращали в камеру, и количество времени, потраченное на облизывание инъекционной лапы, считалось показателем боли. Были идентифицированы две различные фазы интенсивного лизания: ранняя острая фаза и поздняя или тоническая фаза (0–5 и 15–30 мин после инъекции формалина, соответственно).

Боль, вызванная капсаицином

Используемая процедура была аналогична описанной ранее 11. После периода адаптации капсаицин (20 мкл, 1,6 мкг / лапа) вводили интраплантарно в правую заднюю лапу. За животными наблюдали индивидуально в течение 5 мин после инъекции капсаицина. Время, затрачиваемое на облизывание инъекционной лапы, измерялось хронометром и считалось показателем ноцицепции. Животным вводили экстракт внутрибрюшинно. (10 мг / кг) за 30 мин до инъекции капсаицина соответственно. Контрольным животным вводили аналогичный объем физиологического раствора внутрибрюшинно.

Тест горячей пластины

Тест с горячей пластиной использовался для измерения латентности реакции в соответствии с методом, описанным Eddy & Leimback 12. Мышей лечили физиологическим раствором, морфином (10 мг / кг, подкожно) или экстрактом (10 мг / кг, кг, внутрибрюшинно) и по отдельности помещали на горячую плиту, поддерживаемую при 56 ± 1 ° C. Время между помещением животного на горячую пластину и возникновением либо облизывания задних лап, либо встряхивания лапы или прыгали с поверхности регистрировался как задержка реакции. Мышей с исходной латентностью более 20 с исключали из исследования, и время отсечки для латентности горячей пластины было установлено равным 30 с. Животных обрабатывали за 30 мин до анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Водный экстракт *M. sylvestris* обнаружил значительный антиноцицептивный эффект против вызванных уксусной кислотой абдоминальных сокращений, вызывая 76,4% ингибирования. Хотя тест на судороги является неспецифической моделью, поскольку антихолинергические и антигистаминные, а также другие агенты также могут указывать на активность в этом тесте, значительное сокращение количества писаний, вызванных 0,6% раствором уксусной кислоты, предполагает антиноцицептивный потенциал этого растения, когда он широко использовался для скрининга анальгетиков и вовлекает местные рецепторы брюшины (холинергический и гистаминовый рецепторы) и медиаторы ацетилхолина и гистамина 13. Водный экстракт оказался более эффективным, чем аспирин, нестероидное противовоспалительное и анальгетический препарат, используемый для сравнения, который вызвали ингибирование 35%, в той же модели и доза (рис. 1).

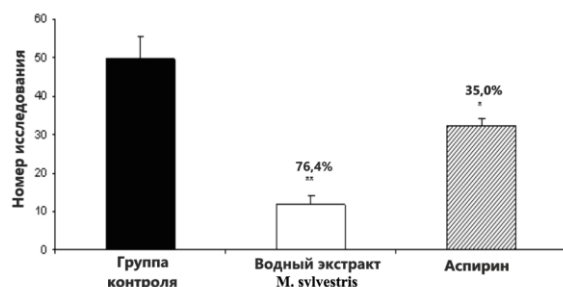


Рисунок 1. Эффект водного экстракта *M. sylvestris* и аспирина, оба в концентрации 10 мг / кг, вводимых внутрибрюшинно, на вызванные уксусной кислотой сужения живота у мышей. Каждый столбец представляет

собой среднее значение \pm стандартное отклонение. шести экспериментальных значений. ** $p < 0,01$ и * $p < 0,05$.

Водный экстракт *M. sylvestris* также был проанализирован в тесте на боль, вызванную формалином, описываемой модели поведения, характеризующейся первой фазой (нейрогенной), которая вызывается прямой формалиновой стимуляцией нервных окончаний с последующим введением вещества Р высвобождение и вторая фаза в основном из-за последующей воспалительной реакции в периферических тканях 10. Водный экстракт подавлял обе фазы боли, нейрогенную (61,8%) и воспалительную (46,6%), с большей активностью против нейрогенной фазы, что предполагает участие как на центральном, так и на периферическом уровнях. Аспирин был неактивен в отношении первой фазы и ингибировал 39% позднюю фазу (рис. 2.)

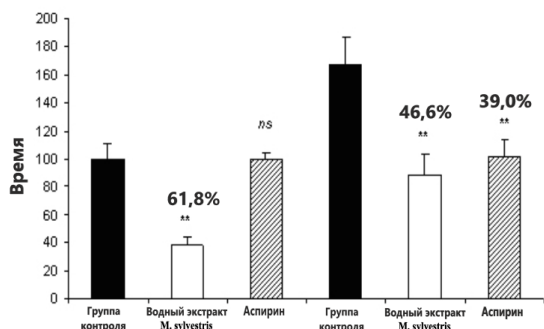


Рисунок 2. Действие водного экстракта *M. sylvestris* и аспирина в концентрации 10 мг / кг, вводимого внутривенно, на боль, вызванную формалином, у мышей. Каждый столбец представляет собой среднее значение \pm стандартное отклонение шести экспериментальных значений. ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ и не значимо.

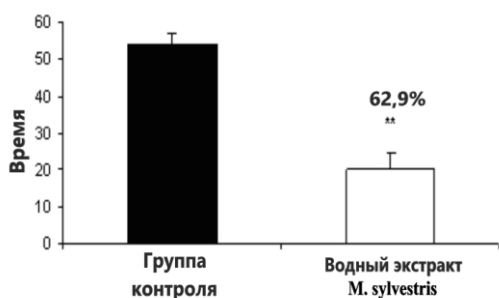


Рисунок 3. Эффект водного экстракта *M. sylvestris* в концентрации 10 мг / кг, вводимого внутривенно, на вызванную капсаицином боль у мышей. Каждый столбец представляет собой среднее значение \pm стандартное отклонение шести экспериментальных значений. ** $p < 0,01$.

При анализе на модели боли, вызванной капсаицином, водный экстракт также был эффективен с ингибированием 62,9%, что подтверждает прямые доказательства

антиноцицептивного действия этого экстракта на нейрогенную боль (рис. 3). Испытание горячей пластиной было предпринято, чтобы проверить, может ли водный экстракт проявлять центральный анальгетический эффект, но полученные результаты не показали какой-либо значительной активности при 10 мг / кг, внутривенно по сравнению с морфином, хорошо известным опиоидным препаратом, используемым для сравнения (рис. 4).

Такие результаты предполагают, что антиноцицепция, вызванная водным экстрактом, связана с ингибированием циклооксигеназы, путей синтеза простагландинов и не связана со стимуляцией опиоидных рецепторов.

ВЫВОДЫ

Результаты свидетельствуют о том, что *M. sylvestris* обладает интересными веществами, которые действуют как антиноцицептивные агенты, что способствует фитохимическим исследованиям для определения действующих веществ этого растения.

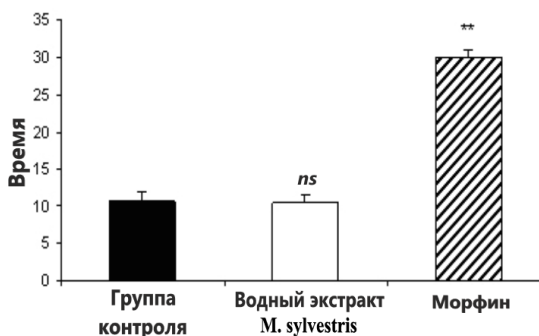


Рисунок 4. Влияние водного экстракта *M. sylvestris* в концентрации 10 мг / кг, вводимого внутривенно, и морфина в концентрации 5 мг / кг, вводимого подкожно, при тесте на горячей пластине на мышцах. Каждый столбец представляет собой среднее значение \pm стандартное отклонение шести экспериментальных значений. ** $p < 0,01$ и ns не значимо.

Благодарности. Авторы благодарны доктору Массимо Бовини за ботаническую классификацию растений. Исследование было поддержано Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) и FAPESC-SC, Бразилия.

ССЫЛКИ

- Алонсо, J.R. (1998) Tratado de fitomedicina - Bases clínicas y farmacológicas. Буэнос-Айрес, ISIS Ediciones SRL, стр. 115.
- Риттер, М.Р., Г.Р. Соберайский, Э. Шенкель и Л.А. Менц (2002) Rev. Bras. Farmacog. 12: 51-62.
- Nawwar, M.A.M. И Дж. Буддрус (1981) Фитохимия 20: 2446-8.

4. Фарина, А., А. Долдо, В. Котичини, М. Раевич,

М.Г. Квалья, Н. Мулиначчи и Ф.Ф. Vincieri (1995) *J. Pharm. Биомед. Анальный.* 14: 203-21.

5. Иззо, А.А., Дж. Ди Карло, Д. Бискарди, Р. Де Фуско, Н. Масколо, Ф. Боррелли и Ф. Капассо (1995) *Phytother. Res.* 9: 281-6.

6. Redzic, S., N. Hodzic & M. Tuka (2005) *Bosn.*

J. Basic Med. Sci. 5: 53-8.

7. Эль, С.Н. И С. Каракая (2004) *Int. J. Food Sci. Nutr.* 55: 67-74.

8. Кутилло, Ф., Б. Д'Аброска, М. Делла Грека, А. Флорентино и А. Заррелли (2006) *Phytochemistry* 67: 481-5.

9. Collier, H.D.J., L.C. Диннин, К.А.

Джонсон и С. Шнайдер (1968) *Br. J. Pharmacol.* 32: 295-310.

10. Хунскаар С., О.Б. Фасмер и К. Хоул (1985) *J. Neurosci. Meth.* 14: 69-76.

11. Сакурада, Т., К. Кацумата, К. Тан-Но, С. Сатурада и К. Кисара (1992) *Neuropharmacol.* 31: 1279-85.

12. Эдди, Н. & D. Leimbach (1953) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 107: 385-93.

13. Чой, Дж., Л. Кён-Тэ, Ю. Сэй-Ён, К. Чанг-Дук, Дж. Хён-Джу и П. Хи-Джун (2003) *Biol. Pharm. Бык.* 26: 1436-41.

Collier et al. с небольшими модификациями

9. Животных предварительно вводили внутрибрюшинно исследуемым экстрактом (10 мг / кг, за 30 мин до этого).

