К ФАРМАКОЛОГИИ «ТРАВЫ СВЯТОГО ДЖОНА» (ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО HYPERICUM PERFORATUM)

СООБЩЕНИЕ 2: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ ЗВЕРОБОЯ

О.Д. Барнаулов

Институт мозга человека им Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург)

Pharmacological properties of St. John's wort (Hypericum perforatum). The second report: The comparative estimation of wound healing properties of Hypericum preparations

O.D. Barnaulov

N.P. Bechterev Human Brain Institute RAS (St-Petersburg, Russia)

РЕЗЮМЕ

Приведены результаты первичной сравнительной оценки ранозаживляющего действия препаратов из Зверобоя подырявленного на модели длительно не заживающих ран у мышей. Наиболее эффективна обработка ран отваром и припудривание порошком травы растения, действующая позитивно во все 3 фазы ранозаживления. Энтеральное введение отвара травы также эффективно. Аналогичное местное и энтеральное применение корней заканчивается ранозаживляющим эффектом, но не столь выраженным. Доказана сходная активность новоиманина и лиофилизированного отвара травы при местном применении. Неэффективны сухие спиртовые экстракт травы и корней, примененные местно. Очевидна правомерность применения «Травы святого Джона» для заживления ран в народных медицинах.

Ключевые слова: *фитофармакология, Зверобой продырявленный, ранозаживляющие свойства.*

RESUME

The results of the comparative assessment of the primary wound healing action of Hypericum perforatum preparations on the model of long-term healing of wounds in mice are presented. The most effective treatment of wounds was by decoction of herb and applying plant's powder acting positively in all 3 phases of wound healing. Enteral administration of decoction of herb is also effective. A similar local and enteral application of root causes wound-healing effect, but not so manifested. Similar activity novoimaninum and freeze-dried decoction of herb when applied topically was proved. Dry spirit based extract of herb and roots, when used locally are not effective. The use of "St. John's wort" for wound healing in folk medicine is obviously legitimate.

Keywords: *phytopharmacology, Hypericum perforatum, wound healing properties.*

ВВЕДЕНИЕ

Свое название Зверобой получил при искажении казахского «джербай» – целитель ран. В традиционных и народных медицинах надземную часть зверобоя, как свежего, так и высушенного, применяли на протяжении веков местно для ускорения заживления язв, ран, особенно инфицированных, гнойных, длительно незаживающих по тем или иным причинам. Высокая эффективность зверобоя, его «масла» известна со времен Гиппократа, Диоскорида, Плиния [1, 2], но включен он в отечественную фармакопею несколько поздновато – лишь в 1968 г., Высокая антибактериальная активность эфирного масла, сока, различных веществ, извлечений зверобоя установлены давно, в том числе и в России [3, 4, 5], что послужило основанием для создания многочисленных местно применяемых препаратов, у нас – новоиманина. Между тем, только антибактериальной активности недостаточно для эффективного лечения ран, поскольку общеизвестно, что антибиотики (анти-биос – против жизни) не оптимизируют процессы регенерации и даже тормозят их.

Опыт изучения влияния многочисленных фитопрепаратов на заживление ран у экспериментальных животных [6] подсказывал необходимость сравнения местного действия таковых как из надземной, так и из подземной части растения. Красные корни зверобоя не изучены, в доступной литературе сведений об

их применении найти не удается. При опросе вепсов Межозерья, самих знахарок удалось выяснить, что применяли они при различных заболеваниях (часто при диареях) отвар травы с корнями. Корни промывали, не удаляя, и при местном применении зверобоя, сочетая его порою с другими растениями (подорожник, мокрица, береза, таволга). В последующем такое применение получило некоторое обоснование, поскольку более высокое противоэкссудативное действие оказывают дубильные вещества, содержание которых в корнях выше и доходит до 11 %. Представляло интерес в какой-то мере смоделировать многовековое местное применение травы и корней зверобоя в виде обычной присыпки, отвара. Одной из удобных для использования лекарственных форм, не вполне освоенной отечественной фармацевтической промышленностью, является лиофилизированный отвар растения. Эта лекарственная форма не имеет экспериментальной оценки ее эффективности. Единственное затруднение – необходимость постоянной герметизации посуды с лиофилизированным экстрактом.

Название «Трава святого Джона» [7] в Северной Америке и других англоязычных странах, равно как и популярность в медицине разных народов, связаны с высокой эффективностью его галеновых препаратов при многочисленных заболеваниях (по М.Н. Носалю и И.М. Носалю при 99 болезнях) [8]. Однако сведений о влиянии на заживление ран, к примеру, отвара зверобоя при энтеральном применении не имеется. Известно, что не только траву, свежую или сухую, в виде порошка, распаренную, но и отвар, «зверобойное масло» с успехом применяют наружно, а последние – внутрь при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, при неспецифическом язвенном колите. Это своеобразные подсказки положительного влияния препаратов зверобоя на процесс регенерации. Имеется едва ли логичная тенденция приписать ранозаживляющее, антибактериальное и многие другие действия всего лишь одному веществу, выделенному из зверобоя, – гиперфорину [4, 5, 9].

В связи с изложенным, **целью исследований** считали сравнительную оценку влияния сочетанного местного применения отваров и присыпок травы, а также корней зверобоя, их сухого спиртового экстракта, порошка лиофилизированного отвара травы, энтерального применения отвара надземной части, корней на заживления ран у мышей. «Зверобойное масло» при групповом содержании животных применять нельзя, т.к. животные слизывают, выгрызают его с поверхности и со струпа раны.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Отвар 1:10 надземной или подземной части зверобоя готовили по государственной фармакопее для нанесения их на рану, струп, а также в специальных опытах для введения их внутрь через зонд в желудок по 0,25 мл/10 г (2,5 г/кг в пересчете на воздушно-сухое сырье). Сухой спиртовой экстракт, в котором и должны преимущественно быть гиперфорин, гиперицин, гиперозид и ряд других, нерастворимых или ограниченно растворимых в воде веществ [10] получали методом перколяции, высушивания, измельчения до состояния пудры. Лиофилизированный отвар надземной или подземной части зверобоя предоставлен группой технологии лаборатории растительных ресурсов Ботанического института РАН. Сухую надземную или подземную часть зверобоя измельчали до состояния пудры (ступа, кофемолка). Препаратом сравнения служил новоиманин: 2 капли на рану. В контрольной группе на рану или струп, смоченные прокипяченной водой, наносили тальк.

Метод моделирования длительно незаживающих ран у мышей разработан нами ранее [6] для сравнительной оценки ранозаживляющих свойств фитопрепаратов. Непременным условием продления сроков заживления ран является снятие струпа через день в начале эксперимента и даже каждый день в последующем (определяется конкретно по ситуации). Снятие струпа позволяет часто наносить препарат непосредственно на рану. В дни, когда струп не снимали, его размачивали отваром и наносили на размоченный струп пудру-присыпку. Опыты проводили на старых 38–40 г самцах мышей линии SHR с замедленной регенерацией. Под гексеналовым наркозом (70–80 мг/кг внутрибрюшинно) эпилировали спинку мышей, тщательно смывали эпилятор 3 % раствором уксусной кислоты, наносили круглым штампом (13 мм диаметром) контуры раны. Синехиальными ножницами наносили по контуру полнослойную кожную рану, которая по размерам всегда была больше контура штампа и во всех группах в среднем была одинаковой. Площадь ран ежедневно характеризовали перемножением поперечного и продольного размеров. Сразу же после операции наносили на рану испытуемый или контрольный препарат. В последующем их наносили на струп, а по снятии его через день – на рану. Энтерально

отвары вводили ежедневно. Сухими экстрактами, лиофилизированным отваром припудривали раны или струп. Измельченными травой или корнем припудривали рану (струп) после смачивания их отваром. В каждой группе было по 30–40 мышей. Животные, предназначенные для гистологических и следований в это число не входят. Поскольку никаких асептических условий при групповом содержании животных быть не может, все раны считаются инфицированными. В день даже 1 экспериментатор способен замерить и обработать 300 ран (10 групп). Сравнивали усредненные площади поражений по дням для выявления активности препаратов в 3-х фазах: очищения, контракции ран, грануляции, эпителизации, а также сроки полной эпителизации, количество нагноившихся ран, животных, погибших от раневой болезни. Гистология: срезы окрашивали гематоксилин-эозином, сравнивая общую обзорную характеристику процессов регенерации. Результаты обработаны по критериям: Фишера-Стьюдента t и χ^2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Приведенные в табл. 1 результаты сравнительной оценки препаратов зверобоя еще раз подтверждают эффективность новоиманина, достоверно уменьшившего количество нагноившихся ран и животных, погибших от раневой инфекции, а также как результат сократившего сроки полной эпителизации ран на 18 %. В динамике уменьшения площади ран наблюдаем эффективность его лишь в стадию полной эпителизации. Новоиманин не повлиял на первичную контракцию ран. Отличий от контроля по показателю средней площади ран в стадию грануляции и вторичной их конракции также не отмечено, хотя визуально грануляционная ткань была более выраженной чем в контроле, что в последующем подтвердилось гистологически. Практически сходным образом действовал и лиофилизированный отвар, нанесенный местно на рану. Между новоиманином и лиофилизированным отваром нет достоверных отличий ни по одному показателю, хотя последний не уменьшил количество нагноившихся ран в сравнении с контролем. Поскольку присыпки сухими спиртовыми из травы или корней зверобоя экстрактами были неэффективны, невозможна рекомендация этих лекарственных форм. Достоверных различий ни по количеству нагноений, погибших мышей, ни срокам заживления и динамики площади ран не отмечено. Визуально экстракты даже способствовали релаксации, т.е. некоторому расширению ран.

Наиболее эффективной была обработка раны отваром и затем припудривание ее мелким порошком надземной части зверобоя. Здесь мы наблюдаем мощную первичную контракцию раны, которую нельзя объяснить только местнораздражающим действием собственно присыпки, инородного тела, поскольку таковое оказывает и тальк в контроле. Очевидно, что чем меньше площадь раны после ее сокращения, тем меньшие сроки потребуются для ее полного заживления, что и наблюдалось в динамике. Этот результат подкрепляет правомерность народного применения припарок из травы зверобоя, нанесения распаренной сухой травы на раны и, наконец, использование присыпок. Ни в коей мере нельзя исключить и значение резорбтивного действия травы зверобоя, поскольку раневая поверхность идеальна для поступления в кровь как токсинов (микробных и прочих), так и природных соединений, положительно влияющих на регенерацию. Под-

Таблица 1

Сравнительная оценка ранозаживляющих свойств препаратов зверобоя продырявленного

Препарат, способ применения	Количество мышей			Сроки полной эпителизации ран		Дни, в которые площадь ран была достоверно меньше, чем в контроле
	Всего	с нагноениями	пало	в днях	в %%	
Контроль. Тальк. Местно	40	18	15	39,2 ± 6,0	100	
Новоиманин. Местно	30	4*	3*	32,1 ± 4,0	81,9	27, 30, 31, 33–35
Лиофилизированный отвар. Местно.	30	6	3*	31,8 ± 3,9*	81,1	12, 17, 20, 32–35
Местно. Сухие спиртовые экстракты: надземные части корней	30	10	7	41,0 ± 6,8	104,6	
	30	12	9	43,8 ± 5,4	111,7	
Отвар и присыпка надземные части корней	30	5*	3*	26,3 ± 4,8*	67,1	2, 4, 6, 10, 12–18, 22–30.
	30	6	4*	32,0 ± 3,5*	81,6	2-5, 13, 21, 27–34
Отвары внутрь: надземные части корней	30	6	4*	29,8 ± 4,2*	76,0	12, 14, 17, 21, 25, 27–33
	30	7	5	32,6 ± 5,3	83,2	15, 19, 28

твержденим тому является гибель животных при нанесении на рану растворов стрихнина (тест на состоятельность барьера воспаления). Высоко эффективным было влияние примененных местно отвара и присыпки травы зверобоя во вторую стадию заживления раны с образование заполняющей ее грануляционной ткани, предтечи рубца. Наблюдаемые в эксперименте розовые, умеренно кровоточащие при снятии струпа (как и при снятии подсохшей повязки в клинике) грануляции считаются показателем нормально, оптимально протекающего процесса заживления ран. Результирует этот процесс третья стадия – эпителизация, последние дни полного заживления, протекающего обычно у грызунов стремительно.

Наиболее эффективным было местное применение отвара и присыпки надземной части зверобоя. Срок заживления ран сократился на 1/3 в сравнении с контролем. На фоне такого лечения достоверно уменьшилось количество нагноившихся ран и погибших мышей. Уменьшение площади поражения ран наблюдали на всех стадиях их заживления. Существенно, что уже с первых дней (первичная контракция) она была меньше, чем в контроле. Правомерность использования в народной медицине не только травы, но и корней зверобоя, нашло подтверждение в эксперименте. Отвар и присыпка из корней не имели достоверных различий с таковыми травы. Отчетливо действие на первичную контракцию раны, менее выражено, судя по динамике площади ран, в стадию грануляции. Демонстративно действие отвара корней в результирующую стадию эптелизации. Значение резорбтивного действия водорастворимого комплекса природных соединений травы и корней зверобоя доказано при введении их отваров в желудок через зонд. Менее активным по всем показателям в сравнении с контролем был отвар корней. Действие отвара травы при энтеральном введении проявлялось в стадию грануляции и эпителизации, судя по динамике площадей ран. Срок эпителизации ран отвар сократил на 24 %.

При оценке процесса заживления ран мы следовали общепринятым правилам статистического сравнения, но практиков, хирургов, травматологов, конечно же, интересуют и нюансы, тенденция. В этом отношении наилучшее состояние ран наблюдали на фоне местного применения отвара и присыпки из надземной части, что проявлялось не только в мощной первичной контракции, но в образовании более выраженного, плотного защитного струпа, более быстром и полном оформлении границ раны. Грануляции и наползающий на них тонкий эпителии также выглядели более свежими именно в этой группе животных.

Обзорные гистологические срезы позволили отметить более мощный лейкоцитарный вал в первые дни лечения при местном применении травы и корней зверобоя, что является позитивным моментом и позволяет надеяться на более состоятельную барьерную функцию очага воспаления, равно как и на более быстрое очищение, и, соответственно, заживление ран. Демонстративна лучшая васкуляризация грануляций и краев раны в этих группах, наблюдаемая уже с 5–6-го дня по уменьшении грануляционного вала, что создает условия для более быстрого заживления.

Учитывая сроки полной эпителизации ран, препараты зверобоя можно расположить в следующий ряд по убыванию эффективности: отвар и присыпка травы местно ≥ отвар травы внутрь ≥ лиофилизированный отвар местно ≥ отвар и присыпка корней местно ≥ новоиманин местно ≥ отвар корней внутрь.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из значимых для практики результатов является регистрация эффективности отвара травы зверобоя при энетеральном применении. Наиболее опытные фитотерапевты. целители рекомендуют, к примеру, не только ванны с чередой, ромашкой, зверобоем при атопических дерматозах, но и прием внутрь их настоев. С. Ганеман [11] отмечал, что кожные заболевания зачастую являются проявлением внутренних болезней, «а они все претирают». То же можно сказать и о раневой болезни, когда заживление ран зависит не только от местного лечения, но и от мобилизации репаративного резерва с помощью простых экстемпоральных и прочих препаратов лекарственных растений. Способность многих фитопрепаратов ограничивать объем и тяжесть поражений (первичная и вторичная контракция ран), оказывать антидеструктивное действие, мобилизовать регенерацию (в нашем случае темп грануляции и эпителизации) была ранее доказана мною на примере повреждения различных органов и тканей [6]. Очевидно, что мобилизовать репаративные резервы организма можно с помощью назначения внутрь настоя, отвара травы зверобоя, но лучше с помощью водных извлечений из поликомпонентных сборов с

включением классических фитоадаптогенов и ряда других растений. Травматологи и хирурги, к сожалению, в большинстве случаев не используют популярнейшее средство индийской, тибетской традиционных медицин – мумие.

Сегодня едва ли лиофилизированный отвар может конкурировать с новоиманином (не имеет преимуществ) и претендовать на внедрение в практику в связи с особенностями его хранения, но возможности практического применения лиофилизатов (фасовки, упаковок, герметизации, мелких дробных доз) еще не оценены. Новоиманин применять удобнее.

При сборе дикорастущего зверобоя его порой берут с корнями (что неправильно), удаляя их в последующем. Нами доказано ранозаживляющее действие корней при местном и энтеральном применении, а потому увеличение фитомассы сырья могло бы иметь практическое значение. Перспективы местного применения пудры травы и корней зверобоя после обработки раны отваром достаточно туманны. Полученные результаты, тем не менее, имеют теоретическое значение, подтверждая мало известное открытие миофибробластов в грануляционной ткани [12], участвующих во вторичной котракции раны. Очевидно, что фитопрепараты при местном и даже при энтеральном применении мобилизуют защитную функцию миофибробластов, приводящую к уменьшентю площади раны. Мобилизация защитных сил организма, оптимизация процессов репарации, регенерации как классическими фитоадаптогенами, так и многими другими растениями – в этом суть теории неспецифически повышенной сопротивлямости организма, созданной великим русским фармакологом Н.В. Лазаревым и его школой [13]. Миофибробласты *in vitro* проявляли все свойства гладкомышечных органов в отношении реакции на контрактильные (ацетилхолин, гистамин, барий) и миорелаксантные агенты (миотропные спазмолитики, М-холинолитики). Поскольку общеизвестно, что настои и отвары подавляющего большинства растении, включая зверобой, действуют на изолированные гладкомышечные органы контрактильно, то логично ожидать такое их дейтсвие и при раневой болезни. Анализ фазного процесса заживления ран позволяет рекомендовать умеренную ирритативную терапию преимущественно в 1-ю и 2-ю фазы, т.е. до начала активной эпителизации (3-я фаза). Привнесение элементов местной и резорбтивной фитотерапии в практику хирургов и травматологов повысит результативность лечения.

ВЫВОДЫ

1) При сравнительной оценке ранозаживляющих свойств препаратов зверобоя подтверждена эффективность новоиманина, установлены эффективность лиофилизировнного отвара травы при местном применении. Сухие спиртовые экстракты неэффективны.

2) Наиболее эффективно местное применение отвара и пудры травы зверобоя, а также энтеральное применение отвара травы, что позволяет рекомендовать таковое в практику. Препараты из корней зверобоя были менее эффективны в сравнении с контролем, но также оказывали ранозаживляющее действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М., Бузук Г.М., Соколова С.М. Почему растения лечат. – М., 1989. – 256 с.
2. Ковалева Н.Г. Лечение растениями. Очерки по фитотерапии. – М., 1971. – 351 с.
3. Громова Н.М. Фармакологическое изучение европейских видов зверобоя Hypericum perforatum L.и H. quadrangulum L. Автореф. дисс. … канд. фармац. наук. – М., 1952. – 14 с.
4. Глухенький Т.Т. Лечение мазью из травы зверобоя больных некоторыми гнойничковыми заболеваниями // Врач. дело. – 1963. – №3. – С.150–154.
5. Москаленко С.В., Царахова Л.Н., Степанова Э.Ф. Фармакологическое исследование лечебно-профилактического действия геля с экстрактом травы зверобоя // Успехи совр. естествозн. – 2006. – №11. – С.96–97.
6. Барнаулов О.Д. Поиск и фармакологическое изучение фитопрепаратов, повышающих резистентность организма к повреждающим воздействиям, оптимизирующих процессы репарации и регенерации. – Дисс. … докт. мед. наук. – Л., 1988. – 487 с.
7. Schery R.W. Plants for man. New York, 1952. 564 p.
8. Носаль М.А., Носаль И.М. Лекарственные растения и способы применения их в народе. – Киев, 1958. – 256 с.
9. Schtmp C.V., Pelz K., Winter A. Antidacterini activity hyperforin from St. Jon's Wort, against multiresistant staphylococcus aureus and gram-poinive bacteria. Lancet. 1999, v. 353, № 9170, p. 2129.
10. Растительные ресурсы СССР. – Л., 1986. – С.17.
11. Ганеман С. Органон врачебного искусства или основная теория гомеопатического лечения. – СПб., 1992. – 144 с.
12. Guber S., Rudolf R. The miofibroblast. Surgery, Gyn., Obst., 1978, v. 146, N.4, p. 641–649.
13. Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Розин М.А. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости // Патолог. физиол. и эксперим. терап. – 1959. – №4. – С.19–21.

Адрес автора

Д.м.н. Барнаулов О.Д., в.н.с. Института мозга человека им Н.П. Бехтеревой РАН.

barnaulovod@rambler.ru