

УДК 615.322: 615.276

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ *MYRTUS COMMUNIS* L.

Джелдубаева Э. Р.¹, Ярмолюк Н. С.¹, Чужан Е. Н.¹, Шевчук О. М.², Бакова Н. Н.²

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,
Симферополь, Республика Крым, Россия

²ФГБУН «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад –
Национальный научный центр РАН», Ялта, Республика Крым, Россия
E-mail: delviza@mail.ru

Целью исследования явился целенаправленный поиск анальгетического и противовоспалительного потенциала вторичных метаболитов *Myrtus communis* L., содержащихся в образцах, преобладающими компонентами которых являются фенольные кислоты (галловая и эллаговая; 39.6 мг/л; образец I), флавоноиды (187 мг/л; образец II) и гидролат эфирного масла мирта (0.025 %; образец III). Исследования проводили на 40 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180–200 г., которым вводили тестируемые образцы по 2.5 мл/кг интрагастрально, ежедневно в течение 21 дня, регистрировали показатели болевой чувствительности в тестах «отдергивания хвоста» и «горячая пластина», прирост отека в «формалиновом тесте» с помощью метода водной плетизмометрии. Выявлены уменьшение болевой чувствительности и воспалительной реакции у животных после введения образцов мирта с максимальным содержанием флавоноидов (образец II) и фенольных кислот (образец I). Полученные результаты значительно расширяют представление о спектре биологической эффективности вторичных метаболитов мирта и обосновывают перспективность дальнейших исследований, создания и внедрения новых биологически активных препаратов на их основе.

Ключевые слова: анальгетический и противовоспалительный эффекты, вторичные метаболиты *Myrtus communis* L., фармацевтически активные компоненты.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время является актуальным применение в клинической и фармацевтической областях экстрактов, вытяжек и других форм лекарственных средств, выделенных из природного сырья [1–3]. Многие современные лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище, разработанные на основе растительных экстрактов или соединений, являются естественными источниками биологически активных веществ, которые оказывают широкий спектр биологического действия без побочных эффектов, что позволяет использовать их для профилактики и лечения различных патологий [4].

Мирт (*Myrtus communis* L.) – ценное лекарственное растение семейства *Myrtaceae* Juss., сырье которого широко используется в традиционной медицине для лечения различных заболеваний, которые сопровождаются в том числе болевыми синдромами и воспалением. Сырье мирта является ценным источником целого комплекса биологически активных веществ (фенольные кислоты, флавоноиды, эфирное масло и прочее), с чем связан широкий спектр его фармацевтической

активности. По данным ряда авторов [5–11], вторичные метаболиты мирта обладают антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным, антиоксидантным, противовирусным, противоязвенным, антидиабетическим, противовоспалительным и антисептическим действием, укрепляют иммунную систему.

В коллекции ФГБУН «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН» (НБС-ННЦ) мирт изучается как перспективная эфиромасличная и лекарственная культура. Сырье мирта, выращенного в условиях субтропической зоны Южного побережья Крыма, характеризуется высоким содержанием фенольных соединений (до 9.9 г/дм³ в пересчете на галловую кислоту) [12, 13].

В современной литературе встречаются единичные публикации о возможной анальгетической и противовоспалительной эффективности водных и спиртовых экстрактов из листьев мирта [14–16], которые носят противоречивый характер.

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования явился целенаправленный поиск анальгетического и противовоспалительного потенциала вторичных метаболитов *Myrtus communis* L.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Объектом исследования являлись два вида сиропа и гидролат мирта, изготовленные в ФГБУН «НБС-ННЦ» из высушенных листьев мирта (*Myrtus communis* L.), собранных в период плодоношения растения. Экстракцию сырья и приготовление образцов проводили в соответствии с методом, описанным в Государственной фармакопее РФ XIII [18] с применением водного (образец I) и водно-этанольного экстрагентов (образец II). Гидролат мирта (образец III) получали методом паровой отгонки, которую выполняли по методу Далматова (ГОСТ 34213-2017) [19]. Исследование качественного состава фенольного комплекса проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно ОФС.1.2. 1.2.0005.15 на хроматографе фирмы Agilent Technologies (модель 1100), укомплектованным автоматическим инжектором и диодноматричным детектором, с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы «Chemstation». Компонентный состав летучих соединений гидролата определяли с помощью аппаратно-программного комплекса на базе хроматографа «Хроматек-Кристалл 5000.2», оснащенного масс-спектрометрическим детектором. Идентификация состава выполнялась на основе сравнения полученных масс-спектров с данными библиотеки NIST 14 (Национальный Институт Стандартов и Технологий, США) и на основе рассчитанных индексов удерживания.

Применение указанных методов позволило определить качественный состав и стандартизировать фармацевтически активные компоненты сырья мирта. Установлено, что в образце I сумма флавоноидов составила 26 мг/л, из них основным является мирицетин-3-О-рамнозида (25,3 мг/л). Преобладающими

компонентами в составе этого образца являются фенольные кислоты (39,6 мг/л) – эллаговая (22,5 мг/л) и галловая (17,1 мг/л).

В образце II преобладающими компонентами являются флавоноиды, общая сумма которых составила 187 мг/л, в том числе флавоноид мирицетин-3-О-рамнозид (141,4 мг/л) и его галактозид (18,7 мг/л). Содержание фенольных кислот – галловой (25,7 мг/л) и эллаговой (9,8 мг/л) в процентном соотношении ниже, чем флавоноидов. Остальные компоненты содержатся в минорных концентрациях. Таким образом, в образце II общее содержание флавоноидов в 7,2 раза, а флавоноида мирицетин-3-О-рамнозида в 5,6 раз больше, чем в сиропе I.

Содержание эфирных масел в образце III составило 0,025 %. Основными компонентами эфирного масла являются линалоол (76 мг/л) и миртенилацетат (275 мг/л).

Экспериментальная часть работы проведена на половозрелых самцах лабораторных белых крыс линии Вистар («ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово») весом от 190 до 270 грамм. Животные содержались в условиях вивария с естественным свето-темновым циклом при температуре 18–22 °С на подстиле на основе початков кукурузы (ООО «Зилубаг», Россия), со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму ЛБК-120 (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия).

Все манипуляции с животными проводили согласно ГОСТ Р 53434-2009 от 02. 12. 2009 и правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований [17]. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям этического комитета по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол № 10 от 06. 12. 2022 г.).

Эксперимент проводился на крысах со средней двигательной активностью, низкой эмоциональной реакцией, отобранных в тесте «открытое поле», которые, как показали наши и другие исследования, представляют большинство в популяции и у них развивается типичная реакция на действие факторов разной природы, в том числе химические агенты, что позволяет минимизировать количество животных в экспериментальных группах.

Для каждого тестируемого вещества в каждую группу (контрольную, экспериментальные) было отобрано по 10 крыс. Введение исследуемых образцов I (2 группа), II (третья группа) и III (четвертая группа) в дозе 2.5 мл/кг осуществляли интрагастрально с помощью внутрижелудочного зонда ежедневно в течение 21 дня в утреннее время. Контрольной группе вводился эквивалентный объем питьевой воды.

Изменение болевой чувствительности крыс по сравнению с контрольной группой животных оценивали на 21 сутки в tail-flick-тесте (ТОХ, тест «отдергивания хвоста») (прибор LE7106 Tail-flick Meter, Pan Lab Panlab Harvard Apparatus, Испания) и в тесте «горячая пластина» (ТГП) (прибор «Cold and hot plate CNP», Bioseb, Франция). В данных тестах при появлении болевой реакции фиксировали время – латентный период болевой реакции (ЛПБР, с).

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТЫ...

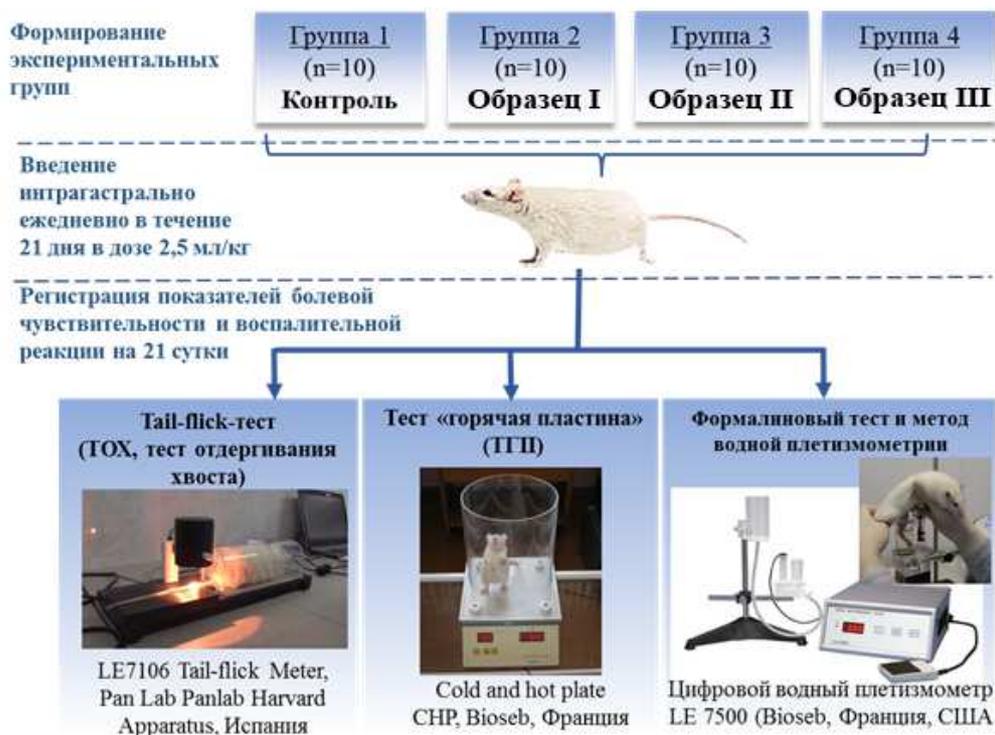


Рис. 1. Дизайн экспериментального исследования.

Применение разных алгометрических тестов связано с тем, что регуляция болевой чувствительности обеспечивается интегративным комплексом механизмов, имеющих избирательную, динамически изменяющуюся нейрохимическую и нейроморфологическую структуру, которая определяется видом действующего фактора [20].

Оценку острой воспалительной реакции проводили путем субплантарного введения 0,1 мл 2 % раствора формалина в виде водного раствора в левую заднюю лапу крысы («формалиновый тест»).

Величину отека конечности измеряли с помощью метода водной плетизмометрии (прибор LE 7500, Bioseb, Франция, США). Прирост отека оценивали по формуле:

$$П = \frac{О - И}{И} \times 100\%, \quad (1)$$

где П – прирост отека; О – величина объема лапы после введения экспериментального образца; И – величина объема лапы до введения экспериментального образца.

Анальгетическую и противовоспалительную эффективность (АЭ, %) образцов в разных болевых тестах оценивали по формуле:

$$АЭ = \left(\frac{Побр}{Пк} * 100 \right) - 100\%, \quad (2)$$

где Побр – показатель болевой чувствительности и воспалительной активности у крыс, после введения образца; Пк – показатель болевой чувствительности и воспалительной активности у крыс контрольной группы.

Статистическую и графическую обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью программ «Statistica 10.0» (StatSoft, США) и «Microsoft Excel 2010». Проверку распределения данных на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Поскольку в ходе проведения эксперимента было выяснено, что распределение данных у большинства экспериментальных групп не соответствовало нормальному, значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования выявили значимые изменения показателей в альгометрических тестах у животных экспериментальных групп после 21-кратного введения тестируемых образцов в сравнении со значениями аналогичных показателей контрольной группы. Так, у животных второй группы (Образец I) зарегистрировано увеличение ЛПБР в ТГП на 34.71 % ($p < 0.05$) относительно показателей в группе контрольных животных (рис. 2-Б). В «формалиновом» тесте, спустя час после пункции формалина отмечено снижение прироста отека задней конечности на 29.67 % ($p < 0.05$) относительно значений данного показателя у животных контрольной группы (рис. 2-В).

У животных третьей группы (Образец II) выявлено достоверное увеличение ЛПБР в ТОХ на 36.61 % ($p < 0.05$), в ТГП на 61,51 % ($p < 0.05$) по сравнению с показателями контрольной группы. Показатель прироста отека в «формалиновом тесте» уменьшился на 29.67 % ($p < 0.05$) по сравнению с контролем (см. рис. 2).

У крыс 4 группы после 21-кратного введения образца III статистически значимых различий значений исследуемых показателей в разных алгометрических тестах не зарегистрировано.

Таким образом, результаты проведенного исследования выявили анальгетическую и противовоспалительную активность тестируемых образцов, выраженность которой зависела от их состава. Сравнивая эффективность (в %) образцов относительно контроля в разных болевых тестах, на рисунке 3 видно, что наиболее выраженный эффект зарегистрирован при введении образца II (анальгетическая активность в тесте «отдергивания хвоста» возросла на 36,43 %, «горячей пластине» – на 55,22 %, на фоне снижения противовоспалительной активности на 34,82 %; $p < 0.05$), наименее – у образца III (анальгетическая

активность в тесте «отдергивания хвоста» возросла на 8,81 %, «горячей пластине» – на 23,26 %, а противовоспалительная активность снизилась на 9,36 %; $p \geq 0,05$).

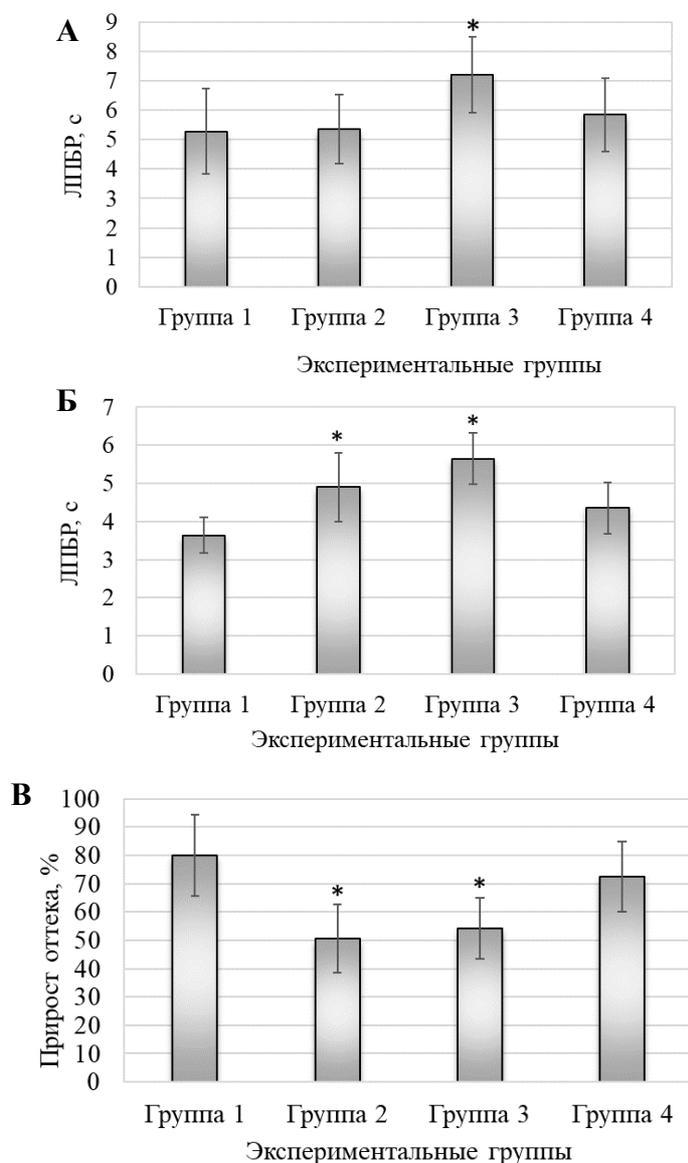


Рис. 2. Изменение латентного периода болевой реакции (ЛПБР, с) в тесте «отдергивания хвоста» (А), в тесте «горячая пластина» (Б), прироста отека (%) в тесте плетизмометрии (В) у крыс в контроле (Группа 1) и после введения образца I у крыс 2 группы, образца II у крыс 3 группы и образца III у крыс 4 группы.

Примечание: * – достоверность полученных результатов по сравнению с показателями животных контрольной группы по U-критерию Манна – Уитни.

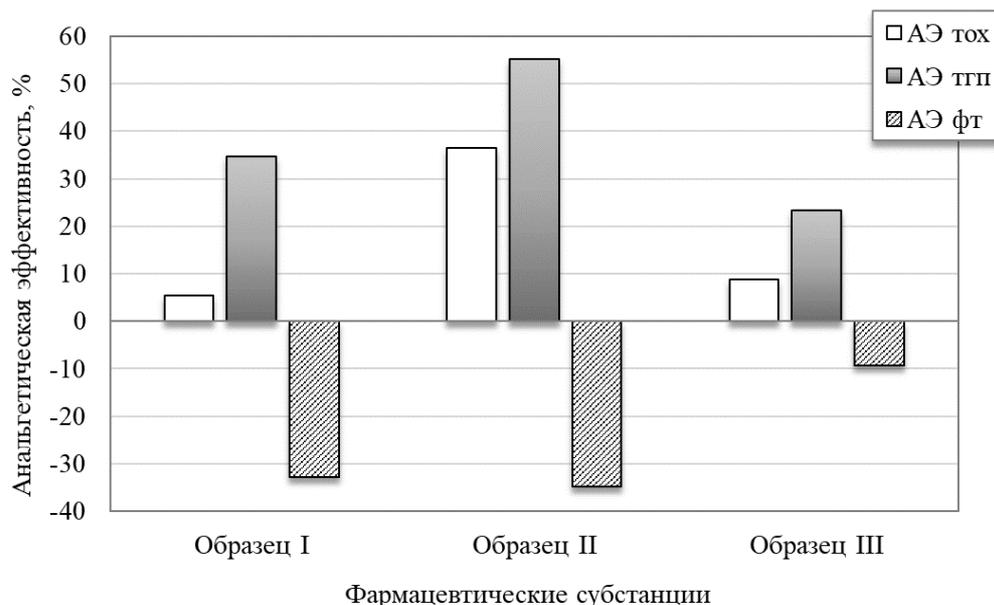


Рис. 3. Анальгетическая и противовоспалительная эффективность образцов вторичных метаболитов *Myrtus communis* L (в % относительно значений показателей в контрольной группе крыс) в тестах «отдергивания хвоста» (ТОХ), «горячей пластине» (ТГП), «формалиновом тесте» (ФТ).

В образце I преобладающими компонентами являются фенольные кислоты, в том числе галловая и эллаговая, которые обладают широким спектром фармацевтической активности, в частности, антиоксидатной эффективностью. Исследования *in vitro* механизма действия галловой кислоты показали, что это соединение мешает функционированию полиморфно-ядерных лейкоцитов, подавляет высвобождение и активность миелопероксидазы, возможно путем вмешательства в сборку активной НАДФН-оксидазы, что ведет к ингибированию воспалительного процесса [23]. В работе Mateus F. Rossato с соавторами показано, что пероральное введение галловой кислоты (100 мг/кг) самцам мышей оказывает антиноцицептивные и противовоспалительные эффекты в различных болевых моделях (после инъекции агонистов ионных каналов TRP1 ноцицепторов и сенсорных нейронов, хронической констрикционной травме и пр.) [24].

Доказано, что эллаговая кислота обладает антиноцицептивным эффектом в разных болевых тестах, в частности, в тесте корчей, вызванных уксусной кислотой, оказывая как дозозависимое центральное, так и периферическое антиноцицептивное действие через опиоидергические и L-аргинин-NO-цГМФ-АТФ-чувствительные пути K(+) каналов. Причем показано, что эллаговая кислота взаимодействует с морфиновой анальгезией синергическим образом [25].

Преобладающие в образце II флавоноиды также обладают выраженным анальгетическим эффектом, что согласуется с полученными данными. Отмечено,

что флавоноиды из экстракта листьев мирта (*Myrtus communis* L.) обладают противовоспалительным действием и этот эффект связан с взаимодействием флавоноидов с рецепторами γ -аминомасляной кислоты [26], уменьшением выделения простагландина E2 [10] и снижением активности циклооксигеназы-2 [27]. Кроме того, выявлено, что механизмы обезболивающего действия флавоноидов связаны с их способностью блокировать сигналы боли, передаваемые по нервным волокнам к центральной нервной системе, снижать уровень воспаления в тканях [28]. Исследования на животных и клеточных моделях человека и животных продемонстрировали высокий терапевтический потенциал мирисетин-3-О-рамнозида (основной компонент образца II) – антидиабетический, антиостеопорозный, противовоспалительный, гепатопротекторный, антиканцерогенный.

Приведенные исследования подтверждают анальгетическое и противовоспалительное действие вторичных метаболитов мирта, содержащихся в образцах I и II. Конечно, невозможно утверждать, что анальгетический и противовоспалительный эффекты вызваны конкретными метаболитами мирта, содержащимися в преобладающем количестве в их составе. На наш взгляд, это связано с действием комплекса вторичных метаболитов, который является для растений видоспецифичным фактором, однако для полного понимания этих механизмов требуются дополнительные исследования.

Экспериментально установлено, что гидролат эфирного масла мирта (образец III) вызвал лишь тенденцию к изменению значений показателей воспаления и боли. В доступной литературе имеются единичные данные о том, что эфирные масла мирта (0,05 г/кг) оказывают анальгетический эффект у мышей в тестах горячей пластины и корчей, а также отека уха, вызванного ксилолом, причем этот эффект сопровождался уменьшением выделения простагландина E2 и снижением активности циклооксигеназы-2 [15]. В работе Valiollah Najhashemi и соавторов показано, что гидролаты эфирного масла, вводимые в высокой дозе (200 мкл/кг), имеют выраженный анальгетический эффект в разных болевых тестах (тестах отдергивания хвоста и отека лапы, индуцированный каррагинаном) у мышей [22]. Авторы предположили, что этот эффект связан со взаимодействием гидролата с системой эндогенных опиоидов. Следует, однако, отметить, что в нашем исследовании содержание эфирного масла в гидролате было незначительным (всего 0.025 %), что, по всей видимости, и привело к отсутствию статистически значимого эффекта.

Таким образом, полученные результаты выявили анальгетический и противовоспалительный эффекты комплекса вторичных метаболитов мирта, содержащих флавоноиды и фенольные кислоты. Эти и другие данные позволяют обосновать перспективность создания и внедрения новых биологически активных препаратов на основе комплекса вторичных метаболитов мирта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлены увеличение латентного периода болевой реакции в тестах «горячая пластина» и «отдергивания хвоста», уменьшение прироста отека конечности в

- тестах «формалиновой пробы» и плетизмометрии после 21-кратного введения вторичных метаболитов *Myrtus communis* L., содержащих флавоноиды и фенольные кислоты, что свидетельствует об их противоболевой и противовоспалительной активности.
2. После 21-кратного введения животным образца I с максимальным содержанием фенольных кислот (галловая и эллаговая; 39.6 мг/л) в тесте «горячая пластинка» зарегистрировано увеличение латентного периода болевой реакции на 34,71 % ($p < 0,05$), в «формалиновом тесте» уменьшение прироста отека задней конечности на 29.67 % ($p < 0,05$) относительно значений у животных контрольной группы.
 3. После 21-кратного введения фармацевтических субстанций *Myrtus communis* L. с максимальным содержанием флавоноидов (187 мг/л) (образец II) в болевых тестах «отдергивания хвоста» и «горячей пластины» у крыс выявлены увеличение латентного периода болевой реакции на 53,41 % ($p < 0,01$) по сравнению со значениями контрольной группы. Показатель прироста отека в «формалиновом тесте» уменьшился на 29.67 % ($p < 0,05$) по сравнению со значениями в контрольной группе крыс.

Работа выполнялась в рамках программ исследований № АААА-А21-121011990099-6 «Физиологические механизмы биологического действия факторов разной природы и интенсивности», запланированной в ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» и темы FNNS-2022-0006НИР «Создание сортов эфиромасличных и лекарственных растений, содержащих значимые для здоровья человека биологически активные вещества, разработка на их основе и испытание средств для улучшения качества жизни человека», запланированной в ФГБУН «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН».

Список литературы

1. Семкина О. А. Биологически активные соединения растительного происхождения и перспективы их практического использования / О. А. Семкина, И. П. Смирнова, Л. М. Кишмахова, А. А. Терехин // Вестник РУДН. Серия: Агрономия и животноводство. – 2014. – №1. – С. 31–37.
2. Смирнова И. П. Использование растительных экстрактов в создании лекарственных средств разной терапевтической направленности / И. П. Смирнова, О. А. Семкина, О. В. Бондаренко // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – №3–4. – С. 30–34.
3. Лужанин В. Г. Качество лекарственных растительных препаратов: новые аспекты и решения. / Лужанин В. Г., Куркин В. А., Гравель И. В. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т. 13, №2. – С. 128–133. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-2-128-133>.
4. Головкин Б. Н. Биологически активные вещества растительного происхождения: в 3 т. / Б. Н. Головкин, Р. Н. Руденская, И. А. Трофимова, А. И. Шретер. – М., 2001. – Т. 1. – 350 с.
5. Дунаевская Е. В. Содержание эссенциальных элементов в сырье *Myrtus communis* L. в основные фенофазы / Е. В. Дунаевская, Л. А. Логвиненко // Аграрный вестник Урала. – 2018. – №5 (172). – С. 20–26.
6. Aćimović M. Chemical Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activity of *Dracocephalum moldavica* L. Essential Oil and Hydrolate / M. Aćimović, O. Šovljanski, V. Šeregelj [et al.] // Plants (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 11, №7. – P. 941

7. Бакова Е. Ю. Антиоксидантные свойства и токсичность экстракта и сиропа Мирта Обыкновенного / Е. Ю. Бакова, Д. И. Поздняков, Д. А. Коновалов, Н. Н. Бакова, В. Н. Оробинская // Научный журнал Современные наука и инновации. – 2022. – №4(40). – С. 107–113.
8. Бакова Е. Ю. Минеральный и аминокислотный состав листьев *Myrtus communis* L // Е. Ю. Бакова, Ю. В. Плугатарь, Н. Н. Бакова, Д. А. Коновалов // Химия растительного сырья. – 2019. – №3. – С. 217–223. DOI: 10.1425 8/j срpm.2019034917
9. Matsingou T. C. *Myrtus communis* L. essential oil: Chemical composition and antimicrobial activities against planktonic and biofilm-forming microorganisms. / T. C. Matsingou, P. V. Petrakis, N. G. Chorianopoulos [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14(9). – P. e0221867.
10. Parhiz H. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. / H. Parhiz, A. Roohbakhsh, F. Soltani, R. Rezaee, M. Iranshahi // Phytotherapy research: PTR. – 2015. – Vol. 29(3) – P. 323–331.
11. Berillo D. Overview of the Biological Activity of Anthraquinones and Flavanoids of the Plant Rumex Species. / D. Berillo, M. Kozhahmetova, L. Lebedeva // Molecules. – 2022. – Vol. 27(4). – P. 1204
12. Логвиненко Л. А. Содержание биологически активных веществ в листьях *Myrtus Communis* L. в условиях южного берега Крыма / Л. А. Логвиненко, Е. В. Дунаевская // Аграрный вестник Урала. – 2020. – № 01 (192). – С. 60–68. DOI: 10.32417/1997-4868-2020-192-1-60-68.
13. Логвиненко Л. А. Культура мирт обыкновенный (*Myrtus communis* L.) в условиях Южного берега Крыма / Л. А. Логвиненко // Аграрный вестник Урала. – 2017. – №9(163). – С. 8–15.
14. Киселев А. Б. Эффективность эфирных масел в лечении острого вирусного риносинусита. / Киселев А. Б., Чаукина В. А., Андамова О. В., Автушко А. С., Гаршина Е. В. // Медицинский совет. – 2023. – 17(7). – С. 33–38. <https://doi.org/10.21518/ms2023-116>.
15. Luis-Nascimento R. Antinociceptive activity of *Myrtus communis* L. (Myrtaceae) on rat models of induced nociception / R. Luis-Nascimento, M. Mendoza-Luis, M. Garcia-Sanchez [et al.] // J. Med. Plant Res. – 2011. – Vol. 5(14). – P. 3112–3119.
16. Bouzenna H. *Myrtus communis* L. essential oil alleviates oxidative stress and reduces inflammation in acetic acid-induced colitis in rats / H. Bouzenna, N. Hfaiedh, M.-A. Giroux-Metges, A. Elfeki // Journal of Medicinal Food. – 2019. – V. 22 (11). – P. 1143–1150.
17. ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организационных процедур»
18. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронное издание]. <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
19. ГОСТ 34213-2017 Сырье эфиромасличное цветочно-травянистое. Методы отбора проб, определения влаги, примесей и эфирного масла. – М.: Стандартинформ, 2019. – 19 с.
20. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
21. Mansour R. B. Gastroprotective Effect of Microencapsulated *Myrtus communis* Essential Oil against Ethanol/HCl-Induced Acute Gastric Lesions. / Mansour R. B., Beji R. S., Wasli H., Zekri S., Ksouri R., Megdiche-Ksouri W., Cardoso S. M. // Molecules – 2022. – 27. – P. 1566. <https://doi.org/10.3390/molecules27051566>
22. Valiollah Hajhashemi Antinociceptive and anti-inflammatory effects extracts and essential oil / Valiollah Hajhashemi, Alireza Ghannadi, Sayed Karim Pezeshkian // Journal of Ethnopharmacology. – 2002. – V. 82, Is. 2–3. – P. 83–87.
23. Kroes B. Anti-Inflammatory Activity of Gallic Acid. / Kroes B., van den Berg A., Quarles van Ufford H., van Dijk H., & Labadie R. // Planta Medica. – 1992. – 58(06). – P. 499–504. doi:10.1055/s-2006-961535
24. Trevisan G. Gallic acid functions as a TRPA1 antagonist with relevant antinociceptive and antiedematogenic effects in mice. / Trevisan G., Rossato M. F., Tonello R., Hoffmeister C., Klafke J. Z., Rosa F., Ferreira J. // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2014. – 387(7). – P. 679–689. doi:10.1007/s00210-014-0978-0
25. Mansouri M. T. Ellagic acid enhances morphine analgesia and attenuates the development of morphine tolerance and dependence in mice. / Mansouri M. T., Naghizadeh B., Ghorbanzadeh B. // Eur J Pharmacol. – 2014. – 741. – P. 272–280.

26. Lin Y. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. / Y. Lin, R. Shi, X. Wang, H. M. Shen // *Current cancer drug targets*. – 2008. – Vol. 43(6) – P. 634–646.
27. Imran M. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. / M. Imran, A. Rauf, T. Abu-Izneid [et al.] // *Biomedicine Biomed Pharmacother*. – 2019. – Vol. 112. – P. 108612
28. Camila R Ferraz. Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development / Camila R Ferraz, Thacyana T Carvalho, Marília F Manchope, Nayara A Artero, Fernanda S Rasquel-Oliveira, Victor Fattori, Rubia Casagrande, Waldiceu A Verri // *Jr Molecules*. – 2020. – 25(3). – P. 762. doi: 10.3390/molecules25030762.

ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY POTENTIAL OF SECONDARY METABOLITES OF *MYRTUS COMMUNIS* L.

Dzheldubaeva E. R.¹, Yarmolyuk N. S.¹, Chuyan E. N.¹, Shevchuk O. M.², Bakova N. N.²

¹*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of the Crimea, Russia*

²*The Nikitsky Botanical Gardens – National Scientific Center of the RAS Nikita, Yalta, Republic of the Crimea, Russia*

E-mail: delviza@mail.ru

Nowadays, the use of extracts, extracts and other forms of drugs isolated from natural raw materials in clinical, pharmaceutical fields is becoming relevant. Many modern medicines are developed on the basis of plant extracts or compounds, moreover, many of these extracts are natural sources of biologically active substances that can have anti-inflammatory and anti-pain effects without side effects and the possibility of using drugs in the treatment of chronic pathologies.

Myrtle (*Myrtus communis* L.) is a valuable medicinal plant of the *Myrtaceae* Juss. family, which is widely used in traditional medicine for the treatment of various diseases, including pain and inflammation. Myrtle raw material is a valuable source of a whole complex of biologically active substances (phenolic acids, flavonoids, essential oil, etc.), which is associated with a wide range of its pharmacological activity. According to a number of authors, the secondary metabolites of myrtle, including essential oils, have antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, antioxidant, antiviral, anti-ulcer, and antidiabetic pharmacological effects. Myrtle contains flavonoids which are potent antioxidants, help protect cells from free radical damage, also strengthen the immune system and have anti-inflammatory and antiseptic properties.

At the same time, many studies have shown the anti-pain and anti-inflammatory efficacy of aqueous and alcoholic extracts from myrtle leaves. However, there are practically no data on the effect of secondary metabolites of this plant on pain sensitivity and inflammatory response.

Therefore, the aim of this study was to find the analgesic and anti-inflammatory potential of *Myrtus communis* secondary metabolites.

An increase in the latent period of pain response in the hot plate and tail jerk tests, a decrease in the increase of edema in the formalin test and plethysmometry tests upon

administration of *Myrtus communis* L. secondary metabolites were revealed, indicating their anti-pain and anti-inflammatory activity.

After 21-day administration of pharmacologically active substances of *Myrtus communis* L. with maximum content of flavonoids (sample II) in pain tests of tail jerking and hot plate in rats the increase of latent period of pain reaction by 53,41 % ($p < 0,01$) in comparison with the values of the control group was revealed.

In the Hot plate test *Myrtus communis* L. compounds with the maximum content of gallic acid (sample I) increased the latent period of pain response by 34,71 % ($p < 0,05$), with the maximum content of flavonoids (syrup II) – by 55,32 % ($p < 0,05$) in comparison with the values in animals of the control group, which indicates a decrease in pain sensitivity at the supraspinal level, indicating the analgesic effect of these substances.

The formalin test and subsequent plethysmometry revealed a decrease in hind limb edema increment one hour after formalin injection relative to the values in animals of the control group (sample I – by 37,50 % ($p < 0,05$), sample II – by 32,11 % ($p < 0,05$) respectively), indicating the anti-inflammatory effect of *Myrtus communis* secondary metabolites.

Keywords: analgesic and anti-inflammatory effects, rats, *Myrtus communis* L.

References

1. Semkina O. A. Smirnova I. P., Kishmakhova L. M., Terekhin A. A. Biologically active compounds of plant origin and prospects for their practical use, *Vestnik RUDN. Series: Agronomy and animal husbandry*, **1**, 31 (2014).
2. Smirnova I. P., Semkina O. A., Bondarenko O. V. Use of plant extracts in the creation of drugs of different therapeutic orientation, *Antibiotics and Chemotherapy*, **3-4**, 30 (2016).
3. Luzhanin V. G., Kurkin V. A., Gravel I. V. Quality of Herbal Medicines: New Aspects and Solutions, *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, **13(2)**, 128 (2023) (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-2-128-133>
4. Golovkin B. N., Rudenskaya R. N., Trofimova I. A., Shreter A. I. *Biologically active substances of plant origin: in 3 vols*, **1**, 350 (M., 2001).
5. Dunayevskaya E. V., Logvinenko L. A. The content of essential elements in the raw materials of *Myrtus communis* L. in the main phenophases, *Agrarny vestnik Urala*, **5 (172)**, 20 (2018).
6. Aćimović M., Šovljanski O., Šeregelj V. [et al.] Chemical Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activity of *Dracocephalum moldavica* L. Essential Oil and Hydrolate, *Plants (Basel, Switzerland)*, **11**, 7, 941 (2022).
7. Bakova E. Yu., Pozdnyakov D. I., Konovalov D. A., Bakova N. N., Orobinskaya V. N. Antioxidant properties and toxicity of extract and syrup of Myrtle Myrtle Common, *Scientific Journal of Modern Science and Innovation*, **4(40)**, 107 (2022).
8. Bakova E. Yu., Plugatar Y. V., Bakova N. N., Konovalov D. A. Mineral and amino acid composition of leaves of *Myrtus communis* L., *Chemistry of plant raw materials*, **3**, 217 (2019) DOI: 10.1425 8/jcpm.2019034917
9. Matsingou T. C., Petrakis P. V., Chorianopoulos N. G. [et al.] *Myrtus communis* L. essential oil: Chemical composition and antimicrobial activities against planktonic and biofilm-forming microorganisms, *PLoS One*, **14(9)**, e0221867 (2019).
10. Parhiz H., Roohbakhsh A., Soltani F., Rezaee R., Iranshahi M. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models, *Phytotherapy research: PTR*, **29(3)**, 323 (2015).
11. Berillo D., Kozhahmetova M., Lebedeva L. Overview of the Biological Activity of Anthraquinones and Flavanoids of the Plant Rumex Species, *Molecules*, **27(4)**, 1204 (2022).

12. Kiselev A. B., Chaukina V. A., Andamova O. V., Avtushko A. S., Garshina E. V. Effectiveness of essential oils in the treatment of acute viral rhinosinusitis, *Medical Council.*, **17(7)**, 33 (2023). <https://doi.org/10.21518/ms2023-116>.
13. Luis-Nascimento R., Mendoza-Luis M., Garcia-Sanchez M. [et al.] Antinociceptive activity of *Myrtus communis* L. (Myrtaceae) on rat models of induced nociception, *J. Med. Plant Res.*, **5(14)**, 3112 (2011).
14. Bouzenna H., Hfaiedh N., Giroux-Metges M.-A., Elfeki A. *Myrtus communis* L. essential oil alleviates oxidative stress and reduces inflammation in acetic acid-induced colitis in rats, *Journal of Medicinal Food*, **22(11)**, 1143 (2019).
15. Logvinenko L. A., Dunayevskaya E. V. Content of biologically active substances in the leaves of *Myrtus communis* L. in the conditions of the southern coast of Crimea, *Agrarny vestnik Urala*, **01 (192)**, 60 (2020) DOI: 10.32417/1997-4868-2020-192-1-60-68.
16. Logvinenko L. A. Culture of common myrtle (*Myrtus communis* L.) in the conditions of the Southern coast of Crimea, *Agrarny vestnik Urala*, **9(163)**, 8 (2017).
17. GOST 33215-2014 "Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for equipment of premises and organizational procedures"
18. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed.* [Electronic edition]. <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
19. GOST 34213-2017 *Raw materials of essential oil-bearing floral and herbaceous. Methods of sampling, determination of moisture, impurities and essential oil*, 19 p. (Moscow: Standartinform, 2019).
20. *Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*, Under the general editorship of Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor R. U. Khabriev – 2-edition, revision and supplement, 832 p. (Moscow: JSC "Publishing House "Medicine", 2005).
21. Mansour R. B., Beji R. S., Wasli H., Zekri S., Ksouri R., Megdiche-Ksouri W., Cardoso S. M. Gastroprotective Effect of Microencapsulated *Myrtus communis* Essential Oil against Ethanol/HCl-Induced Acute Gastric Lesions, *Molecules*, **27**, 1566. (2022) <https://doi.org/10.3390/molecules27051566>
22. Buccioni F., Purgatorio C., Maggio F., Garzoli [et al.] Unraveling the Antimicrobial Effectiveness of *Coridothymus capitatus* Hydrolate against *Listeria monocytogenes* in Environmental Conditions Encountered in Foods: An In Vitro Study, *Microorganisms*, **10(5)**, 920. (2022).
23. Kroes B., van den Berg A., Quarles van Ufford H., van Dijk H., & Labadie R. Anti-Inflammatory Activity of Gallic Acid. *Planta Medica*, **58(06)**, 499 (1992). doi:10.1055/s-2006-961535
24. Trevisan G., Rossato M. F., Tonello R., Hoffmeister C., Klafke J. Z., Rosa F., ... Ferreira J. Gallic acid functions as a TRPA1 antagonist with relevant antinociceptive and antiedematogenic effects in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **387(7)**, 679 (2014). doi:10.1007/s00210-014-0978-0
25. Mansouri M. T., Naghizadeh B., Ghorbanzadeh B. Ellagic acid enhances morphine analgesia and attenuates the development of morphine tolerance and dependence in mice, *Eur J Pharmacol.*, **741**, 272 (2014).
26. Lin Y., Shi R., Wang X., Shen H. M. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy, *Current cancer drug targets*, **43(6)**, 634 (2008).
27. Imran M., Rauf A., Abu-Izneid T. [et al.] Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review, *Biomedicine Biomed Pharmacother*, **112**, 108612 (2019).
28. Camila R. Ferraz., Thacyana T. Carvalho, Marília F. Manchope, Nayara A. Artero, Fernanda S. Rasquel-Oliveira, Victor Fattori, Rubia Casagrande, Waldiceu A. Verri. Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development, *Jr Molecules*, **25(3)**, 762 (2020). doi: 10.3390/molecules25030762.