

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.128>

**ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ *CYPERUS ROTUNDUS* В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНФИЦИРОВАННОЙ РАНЫ У ЖИВОТНЫХ СО
СТЕРОИДНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ**

Научная статья

Тарасова Т.В.^{1,*}, Балыкова Л.А.², Инчина В.И.³, Хайдар Д.А.⁴, Вареха Л.А.⁵, Мосина Л.М.⁶, Бегоулов И.В.⁷,
Тарасов Р.С.⁸, Овченков Д.С.⁹, Саушев И.В.¹⁰

¹ ORCID : 0000-0001-9745-9739;

² ORCID : 0000-0002-2290-0013;

³ ORCID : 0000-0003-2218-1554;

⁴ ORCID : 0000-0002-5490-1037;

⁵ ORCID : 0000-0002-8709-3056;

⁶ ORCID : 0000-0001-6831-3116;

⁸ ORCID : 0000-0002-5598-5033;

¹⁰ ORCID : 0000-0001-6077-193X;

^{1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10} Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Саранск,
Российская Федерация

^{4, 5} Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (9023060[at]mail.ru)

Аннотация

Стероидные противовоспалительные средства обладают выраженным противовоспалительным действием. Однако использование препаратов этой группы не исключает возникновения побочных реакций. Учитывая, что стероидные противовоспалительные препараты являются «большими иммунодепрессантами», то на фоне угнетения функции иммунных клеток может быть нарушение эпителизации кожных ран. Данная работа посвящена исследовательскому экспериментальному анализу регенераторной активности *Cyperus rotundus* (сыть круглая) при моделировании инфицированной раны у животных со стероидной гипергликемией. В результате был зафиксирован двойной эффект исследуемого экстракта *Cyperus rotundus*: снижение уровня глюкозы, увеличение активности гранулярных нейтрофилов, что способствовало активизации регенерации инфицированной раны экспериментальных животных.

Учитывая, что единых рекомендаций по оптимальному лечению инфицированных ран на фоне стероидной гипергликемии не существует, то возможно использование препаратов растительного происхождения в качестве альтернативной монотерапии и совместно с современными лекарственными средствами химического производства.

Ключевые слова: стероидная гипергликемия, сахарный диабет, *Cyperus rotundus*, инфицированная рана, активность регенерации.

**THE EVALUATION OF REGENERATIVE ACTIVITY OF *CYPERUS ROTUNDUS* UNDER EXPERIMENTAL
MODELING OF INFECTED WOUND IN ANIMALS WITH STEROID HYPERGLYCEMIA**

Research article

Tarasova T.V.^{1,*}, Balikova L.A.², Inchina V.I.³, Khaidar D.A.⁴, Varekha L.A.⁵, Mosina L.M.⁶, Begoulov I.V.⁷, Tarasov
R.S.⁸, Ovchenkov D.S.⁹, Saushev I.V.¹⁰

¹ ORCID : 0000-0001-9745-9739;

² ORCID : 0000-0002-2290-0013;

³ ORCID : 0000-0003-2218-1554;

⁴ ORCID : 0000-0002-5490-1037;

⁵ ORCID : 0000-0002-8709-3056;

⁶ ORCID : 0000-0001-6831-3116;

⁸ ORCID : 0000-0002-5598-5033;

¹⁰ ORCID : 0000-0001-6077-193X;

^{1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10} National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

^{4, 5} Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (9023060[at]mail.ru)

Abstract

Steroid anti-inflammatory drugs have a significant anti-inflammatory effect. However, the use of drugs in this group does not exclude the occurrence of adverse reactions. Considering that steroidal anti-inflammatory drugs are "big immunosuppressants", against the background of inhibition of immune cell function there may be a disturbance of epithelialization of skin wounds. This work is dedicated to an exploratory experimental analysis of the regenerative activity of *Cyperus rotundus* (nut grass) when simulating an infected wound in animals with steroidal hyperglycemia. As a result, the double effect of the studied extract of *Cyperus rotundus* was registered: decrease of glucose level, increase of granular neutrophils activity, which contributed to activation of regeneration of the infected wound of experimental animals.

Given that there are no universal recommendations for the optimal treatment of infected wounds against the background of steroid hyperglycemia, it is possible to use herbal drugs as an alternative monotherapy together with modern chemically produced drugs.

Keywords: steroid hyperglycemia, diabetes mellitus, *Cyperus rotundus*, infected wound, regeneration activity.

Введение

Стероидные противовоспалительные средства – это препараты, которые активно используются для лечения ряда заболеваний таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты и т.д. В условиях пандемии COVID-19 стероиды назначались особенно интенсивно с целью купирования «цитокиновой бури» [1], [2], [3]. Известно, что стероиды обладают выраженным противовоспалительным действием [4]. Однако использование препаратов этой группы не исключает возникновение побочных реакций [5]. Известно, что на фоне длительного использования стероидов может повышаться уровень глюкозы в крови. Более того, на фоне стероидной гипергликемии риск развития сахарного диабета увеличивается в 1,38 раза [6]. Нарушение целостности кожного барьера и снижение иммунитета при сахарном диабете способствует формированию инфицированной раны, которая длительно не заживает и нуждается в лечении.

С древних времен врачи используют препараты растительного происхождения для лечения многочисленных кожных заболеваний, таких как зуд и сыпь. *Cyperus rotundus* (сыть круглая) считается одним из наиболее широко распространенных видов растений в мире [7]. Издавна корневища и клубни *Cyperus rotundus* (сыть круглая) использовались в качестве растительного лекарственного средства для лечения желудочно-кишечных воспалений. Исследование Rocha F.G. было посвящено изучению противовоспалительной активности спиртового экстракта корневища *Cyperus rotundus* (сыть круглая) при нанесении на кожу при остром и хроническом дерматите у крыс [7]. Фитохимический анализ показал, что этанольный экстракт *Cyperus rotundus* (сыть круглая) достоверно уменьшает отек и клеточную инфильтрацию в тканях, что улучшает регенерацию кожи [7].

Исследование Soumaya K.J. показало, что и водный, и этилацетатный и метанольный экстракты *Cyperus rotundus* (сыть круглая), вводимые в дозе 300 мг/кг массы тела, показали значительный противоотечный эффект (на 74,38%, 62,73% и 77,25% соответственно) в лечении острой раны [8]. Эти показатели были значительно выше по сравнению с контрольной группой, которая получала местную терапию дексаметазоном, с купированием отека на 68,81% [8].

Однако до сих пор нет ясности об эффективности экстрактов *Cyperus rotundus* (сыть круглая) на водной и масляной основе. До сих пор является актуальным поиск лекарственных средств, стимулирующих регенерацию ран, среди препаратов химического и растительного происхождения.

Цель исследования: оценка регенераторной активности *Cyperus rotundus* (сыть круглая) в условиях экспериментального моделирования инфицированной раны у животных со стероидной гипергликемией.

Материал и методы

Исследование было проведено на 20 нелинейных белых крысах массой 200–250 г. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных. Предварительно всем животным создавалась модель стероидной гипергликемии путем введения 4%–0,2 мл раствора дексаметазона в течение 4 дней. Далее создавалась модель инфицированной раны: под местной анестезией 0,25% раствора новокаина в области спины выполняли разрез кожи длиной 2 см и глубиной 0,5 см, с последующим нанесением на раневую поверхность экссудат, содержащий *Streptococcus epidermidis*.

Следующим этапом крысы, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. Крысы первой группы (n=10) были включены в контрольную группу. Этим животным на поверхность инфицированной раны наносили вазелин. Крысам второй группы (основной, n=10) на поверхность раны наносили вазелин, содержащий экстракт *Cyperus rotundus* (содержание веществ 1:2). Одновременно крысы второй группы получали перорально водный экстракт *Cyperus rotundus* (сыть круглая) (10%). Наблюдение за животными осуществлялось 5 дней, при этом ежедневно у каждой крысы обеих групп осматривалась рана, оценивалась степень регенерации и состав форменных элементов крови.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы STATISTICA 7.0. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна - Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через четыре дня после введения дексаметазона у крыс обеих групп была сформирована стероидная гипергликемия, что было подтверждено показателями уровня глюкозы. Так, средний уровень глюкозы крови у животных первой группы составил $30,2 \pm 1,4$ ммоль/л, а во второй – $30,4 \pm 1,6$ ммоль/л ($p > 0,05$). Через 5 дней перорального употребления экстракта *Cyperus rotundus* у крыс второй группы мы наблюдали стабильное снижение уровня глюкозы практически до исходного уровня, чего не наблюдалось у животных контрольной группы: $5,8 \pm 0,8$ ммоль/л против $10,4$ ммоль/л ($p < 0,001$).

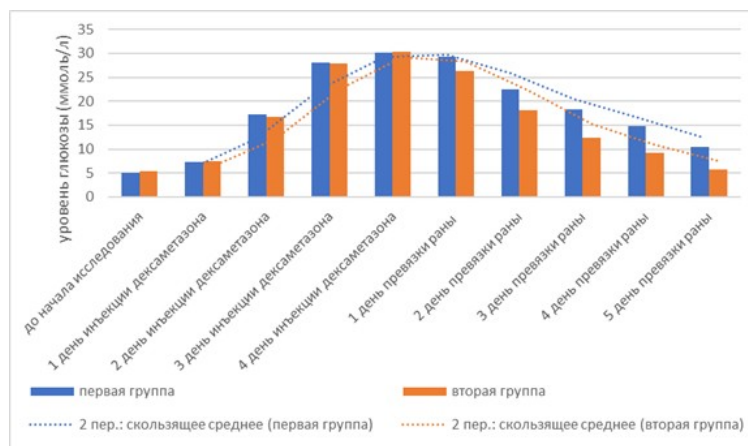


Рисунок 1 - Динамические показатели уровня глюкозы у двух групп исследуемых животных
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.128.1>

На момент окончания эксперимента показатели регенерации раневой поверхности у крыс первой и второй группы значительно отличались (рис. 2).



Рисунок 2 - Зависимость активности регенерации инфицированных ран исследуемых групп животных от уровня гранулярных лейкоцитов
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.128.2>

Так, гиперемия, отек, степень экссудации и болезненности были достоверно выше почти в четыре раза в контрольной группе по сравнению с основной группой ($p > 0,05$). Несмотря на то, что уровень лейкоцитов между первой и второй группой исследования существенно не отличался: $2,42 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$ и $1,8 \pm 0,56 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p = 0,08$), уровень гранулярных лейкоцитов достоверно был выше почти на 50% во второй группе животных, которым местно наносили мазь, содержащую *Cyperus rotundus* ($p > 0,05$) (рис. 2).

Обсуждение

Препараты растительного происхождения используются в лечении многих хронических заболеваний [9], [10]. Более того, растительные экстракты нередко входят в состав современных запатентованных препаратов [11], [12].

Лечение инфицированных ран на фоне гипергликемии – это сложный и длительный процесс. Во-первых, необходимы регулярные перевязки с антисептическими растворами. Во-вторых, для профилактики вторичного инфицирования раны, рекомендуется использование антимикробных мазей. В-третьих, положительно на процессы регенерации влияют мази, которые стимулируют образование грануляций в ране. И, в-четвертых, рекомендованы вещества, улучшающие местный метаболизм [6]. Таким образом, получается, что для лечения ран кожных покровов необходимо сразу несколько препаратов, которые не всегда могут сочетаться при совместном использовании. В этих случаях предпочтительны лекарства растительного происхождения, которые безопасны и эффективны при длительном использовании.

Наше исследование показало, что у крыс, которым лечение инфицированной раны кожи проводилось с использованием *Cyperus rotundus* (сыть круглая), регенерация дермы и эпидермиса была наиболее активной за счет увеличения количества гранулярных лейкоцитов в два раза. Следовательно, растительные препараты обладают значительной противовоспалительной активностью, особенно при острой воспалительной реакции. А, экстракты *Cyperus rotundus* могут усиливать клеточный иммунитет. Результаты нашего исследования сопоставимы с научными исследованиями Rocha FG [7].

К недостаткам этого исследования можно отнести короткий срок наблюдения за лабораторными животными, отсутствие сравнения лечения ран кожи с традиционными препаратами.

Заключение

В настоящее время единых рекомендаций по оптимальному лечению инфицированных ран на фоне стероидной гипергликемии не существует. Поэтому наряду с современными лекарственными средствами возможно использовать

препараты растительного происхождения в качестве альтернативной терапии. Экстракты *Cyperus rotundus* (сыть круглая) обладают болеутоляющим, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием за счет содержания в них флавоноидов, дубильных веществ и полифенолов. Так же мы получили гипогликемический эффект на фоне перорального использования *Cyperus rotundus* (сыть круглая), что дополнительно стимулирует регенерацию инфицированной раны.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

- Sosale A. Steroid use during COVID-19 infection and hyperglycemia - What a physician should know. / A. Sosale, B. Sosale, J. Kesavadev et al. // *Diabetes Metab Syndr.* — 2021. — 15. — DOI: 10.1016/j.dsx.2021.06.004
- Ройтберг Г.Е. Требования международных стандартов качества к безопасности лекарственной терапии. / Г.Е. Ройтберг, Н.В. Кондратова, Е.В. Смирнова // *International standards requirements to medication safety.* — 2018. — 2. — с. 75-79.
- Kulchenko N.G. Epidemiology of kidney disease in patients with COVID-19. / N.G. Kulchenko // *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med).* — 2020. — 7(3). — p. 74-82. — DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-7
- Захватов А.Н. Динамика показателей цитокинового профиля при экспериментальном пародонтите / А.Н. Захватов, Д.А. Хайдар, Т.В. Тарасова // *Вестник Биомедицина и социология.* — 2022. — Т. 7. — 3. — с. 43-47.
- Ройтберг Г.Е. Атипичная пневмония в октябре 2019 г.: случай из повседневной практики / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорosh // *Терапия.* — 2020. — Т.6. — 5(39). — с. 163-169.
- Wallace M.D. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. / M.D. Wallace, N.L. Metzger // *Ann Pharmacother.* — 2018. — 52(1). — p. 86-90. — DOI: 10.1177/1060028017728297
- Rocha F.G. Preclinical study of the topical anti-inflammatory activity of *Cyperus rotundus* L. extract (Cyperaceae) in models of skin inflammation. / F.G. Rocha, M.M. Brandenburg, P.L. Pawloski // *J Ethnopharmacol.* — 2020. — 3. — DOI: 10.1016/j.jep.2020.112709
- Soumaya K.J. Pharmacological, antioxidant, genotoxic studies and modulation of rat splenocyte functions by *Cyperus rotundus* extracts. / K.J. Soumaya, M. Dhekra, C. Fadwa // *BMC Complement Altern Med.* — 2013. — 2. — DOI: 10.1186/1472-6882-13-28
- Kulchenko N.G. Phytotherapy for inflammatory diseases of the prostate. / N.G. Kulchenko, E.V. Yatsenko // *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.).* — 2019. — 6(3). — p. 87-97. — DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-8
- Inchina V. Regeneration effect of an aqueous extract of *Cymbopogon Proximus* on infected wounds in a rodent model in steroid hyperglycemia. / V. Inchina, H. Mutwakel, T. Tarasova // *Archiv EuroMedica.* — 2020. — 10(2). — p. 35-37. — DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/2.10
- Кульченко Н.Г. Оптимизация подходов консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5-альфаредуктазы. Клинико-морфологическое исследование. / Н.Г. Кульченко // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье.* — 2012. — 1. — с. 101-106.
- Inchina V. Antitumor efficacy of liposomal doxorubicin hydrochloride in combination with tamoxifen. Experimental study. / V. Inchina, M. Izbastyeva, T. Tarasova // *Archiv Euromedica.* — 2020. — 10(3). — p. 22-24. — DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.4

Список литературы на английском языке / References in English

- Sosale A. Steroid use during COVID-19 infection and hyperglycemia - What a physician should know. / A. Sosale, B. Sosale, J. Kesavadev et al. // *Diabetes Metab Syndr.* — 2021. — 15. — DOI: 10.1016/j.dsx.2021.06.004
- Rojtberg G.E. Trebovaniya mezhdunarodny'x standartov kachestva k bezopasnosti lekarstvennoj terapii [International standards requirements to medication safety]. / G.E. Rojtberg, N.V. Kondratova, E.V. Smirnova // *International standards requirements to medication safety [Quality management in medicine].* — 2018. — 2. — p. 75-79. [in Russian]
- Kulchenko N.G. Epidemiology of kidney disease in patients with COVID-19. / N.G. Kulchenko // *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med).* — 2020. — 7(3). — p. 74-82. — DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-7
- Zakhvatov A.N. Dinamika pokazatelei tsitokinovogo profilya pri eksperimentalnom parodontite [Dynamics of cytokine profile indicators in experimental periodontitis] / A.N. Zakhvatov, D.A. Khaidar, T.V. Tarasova // *Vestnik Biomeditsina i sotsiologiya [Vestnik Biomedicine and sociology].* — 2022. — Vol. 7. — 3. — p. 43-47. [in Russian]
- Roitberg G.E. Atipichnaya pnevmoniya v oktyabre 2019 g.: sluchai iz povsednevnoi praktiki [Atypical pneumonia in october 2019: a case from everyday practice] / G.E. Roitberg, Zh.V. Dorosh // *Terapiya [Therapy].* — 2020. — Vol.6. — 5(39). — p. 163-169. [in Russian]
- Wallace M.D. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. / M.D. Wallace, N.L. Metzger // *Ann Pharmacother.* — 2018. — 52(1). — p. 86-90. — DOI: 10.1177/1060028017728297

7. Rocha F.G. Preclinical study of the topical anti-inflammatory activity of *Cyperus rotundus* L. extract (Cyperaceae) in models of skin inflammation. / F.G. Rocha, M.M. Brandenburg, P.L. Pawloski // *J Ethnopharmacol.* — 2020. — 3. — DOI: 10.1016/j.jep.2020.112709
8. Soumaya K.J. Pharmacological, antioxidant, genotoxic studies and modulation of rat splenocyte functions by *Cyperus rotundus* extracts. / K.J. Soumaya, M. Dhekra, C. Fadwa // *BMC Complement Altern Med.* — 2013. — 2. — DOI: 10.1186/1472-6882-13-28
9. Kulchenko N.G. Phytotherapy for inflammatory diseases of the prostate. / N.G. Kulchenko, E.V. Yatsenko // *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. — 2019. — 6(3). — p. 87-97. — DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-8
10. Inchina V. Regeneration effect of an aqueous extract of *Cymbopogon Proximus* on infected wounds in a rodent model in steroid hyperglycemia. / V. Inchina, H. Mutwakel, T. Tarasova // *Archiv EuroMedica.* — 2020. — 10(2). — p. 35-37. — DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/2.10
11. Kul'chenko N.G. Optimizaciya podxodov konservativnoj terapii dobrokachestvennoj giperplazii predstatel'noj zhelezy' ingibitorami 5-al'fareduktazy'. Kliniko-morfologicheskoe issledovanie [Optimizing the conservative therapy of benign prostatic hyperplasia by inhibitors of 5-alfareductase. Clinical and morphological study]. / N.G. Kul'chenko // *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik Chelovek i ego zdorov'e [Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"]*. — 2012. — 1. — p. 101-106. [in Russian]
12. Inchina V. Antitumor efficacy of liposomal doxorubicin hydrochloride in combination with tamoxifen. Experimental study. / V. Inchina, M. Izbastyeva, T. Tarasova // *Archiv Euromedica.* — 2020. — 10(3). — p. 22-24. — DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.4