

ФИТОПРЕПАРАТЫ НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*Т.В. Звягинцева, Л.Т. Киричек, И.В. Трутаев, С.И. Миронченко,
А.О. Сыровая, И.В. Халин, Н.Р. Щербакова-Шлотгауэр*

Харьковский государственный медицинский университет

Приведены экспериментальные данные о седативном действии комбинированного растительного препарата фитосед, превышающего действие настойки пустырника и персена и обладающего низкой токсичностью в условиях острого и хронического опыта.

Ключевые слова: лекарственные растения, фитосед, капсулы и жидкость, специфическое действие, безвредность.

Среди актуальных задач современной фитотерапии на первом месте стоит расширение фармакологических исследований препаратов из растительного сырья с целью выработки научных основ эффективности и безопасности их применения. Экспериментальное обоснование возможности практического применения фитопрепаратов проводится на основе методических рекомендаций ГФЦ МЗ Украины [1] в таком же объеме, как и любых новых синтетических лекарственных средств, в том числе и комбинированных. Это правило положено нами в основу разработки традиционного научного направления, основанного профессором Н.С. Харченко, по фармакологическому и токсикологическому изучению лекарственных средств из отечественного растительного сырья. В последние годы традиционно на кафедре изучаются разработанные в харьковской фитолaborатории «ИРИС» новые рецептуры из нескольких растений или сочетания синтетических и растительных биологически активных веществ. Среди новых комбинированных препаратов по результатам наших исследований разрешены ГФЦ МЗ Украины к медицинскому применению фитосед, климапин, фитодент, хелискан, а в настоящее время проходят доклиническое изучение препараты с условным рабочим названием рависол, амкесол, мигрепин, имбисан, бемап, кордапан.

Целью настоящей работы явилось изложение результатов доклинического исследования комбинированного растительного препарата фитосед (ФС) в двух лекарственных формах для приема внутрь – жидкого экстракта (ФСЖ) и капсул (ФСК).

Фармакогностическая рецептура ФС обеспечивает успокаивающее действие и на его основе снотворный (хмель, боярышник), противосудорожный (пустырник), противоболевой (мелисса, кориандр) и гипотензив-

ный (пустырник, боярышник, донник) эффекты. Кроме того, фитосед благодаря отдельным компонентам может проявить антиневротическую и противоаритмическую (боярышник, овес), спазмолитическую (пустырник, боярышник, мелисса, кориандр) и метаболическую (хмель, овес) активность [2].

Материал и методы. Ориентируясь на преобладающий успокаивающий эффект и специфическое фармакологическое действие ФС, изучали его влияние на ЦНС. Определяли суммационную способность нервной системы по величине СПП [3] и эмоционально-поведенческие реакции крыс в «открытом поле» [4]. Кроме того, использовали методику гексеналового сна [5] и рефлекторную возбудимость у-лягушек [5]. Безвредность ФС изучали в остром, хроническом опыте и по показателям местного-раздражающего и алергизирующего действия в соответствии с методическими требованиями [1].

ФС вводили в желудок (лягушкам – в подкожный лимфатический проток) в дозах, рекомендованных разработчиками и пересчитанных на 1 кг массы животных [6], что составляло 1 мл/200,0 для жидкости и 2,6 мг/200,0 для насыпной массы из капсул. Препаратом сравнения для ФСЖ служила настойка пустырника (1 мл/200,0), для ФСК – персен в капсулах (1,5 мг/200,0), результаты острой токсичности корректировались введением 40%-ного спирта (экстрагент). Длительность хронического опыта – 2 мес. Оценка цифрового материала проведена с помощью статистических методов [7].

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что ФС обладает успокаивающим действием. В опытах с рефлекторной возбудимостью у лягушек появлялась заторможенность в виде снижения двигательной активности, ослабления квакательного рефлекс, отсутствовала реакция на болевое раз-

дражение (щипок), однако рефлекс на пере-
ворачивание исчезал не у всех лягушек в
группе. Наиболее часто он отсутствовал под
влиянием ФСК (75 %). Угнетающий эффект
проявлялся несколько позже (30 мин), но
длился дольше (90 мин). В остальных поста-
новках опытов рефлекс на переворачивание
возникал у 50–60 % животных и сохранял-
ся непродолжительно (табл. 1).

При изучении на крысах показателей со-
стояния ЦНС ФС в обеих лекарственных
формах статистически достоверно увеличи-
вает СПП, а следовательно, ослабляет сум-
мационную способность нервной системы,
более выражено, чем препараты сравнения
(табл. 2). Одновременно с этим снижается го-
ризонтальная двигательная активность
крыс, более отчетливо под влиянием ФСК и

Таблица 1. Влияние фитоседа в разных формах на рефлекторную возбудимость у лягушек

Препарат	Количество угнетённых животных, %	Начало эффекта, мин	Длительность эффекта, мин	Наличие рефлекса на переворачивание, %
ФСЖ	100	10	60	66
ФСК	100	30	90	75
НП	100	10	60	50
ПС	100	20	45	50

Примечание. НП – настойка пустырника, ПС – персен.

На модели гексеналового сна ФС удлиня-
ет его продолжительность [(34,7±3,1) мин],
при этом наиболее сильно действует ФСК
[(75,6±6,9) мин; $p < 0,05$] по сравнению с ис-
ходным фоном или с контролем на патологию,
затем ФСЖ [(68,3±5,9) мин; $p < 0,05$], а из пре-
паратов сравнения настойка пустырника ока-
залась активнее персена, который вызвал
лишь тенденцию к удлинению сна сравнительно
с контролем на гексенал [соответственно
(50,3±4,7) мин; $p < 0,05$, и (43,3±6,8) мин].

ПС. Исследовательское поведение и эмоцио-
нальные реакции изменяются, закономерно
ослабляясь, только в опыте с ФСК.

Анализ показателей сердечно-сосудистой
системы свидетельствует о том, что седатив-
ное действие ФС отражается на их выражен-
ности только в опытах с повторным введе-
нием (7 дней), в результате которого возни-
кает брадикардия и снижается АД (табл. 3).
Степень выраженности этих изменений бы-
ла большей под влиянием ФСК и ПС.

Таблица 2. Влияние фитоседа в разных лекарственных формах при однократном введении на состояние ЦНС крыс

Препарат	СПП, имп/с	Количество					
		пересеченных квадратов	вставаний	обследов. отверстий	умываний	уринаций	дефекаций
Исходный фон	5,3±0,3	30,0±4,7	3,0±1,0	1,4±0,2	2,4±0,6	0,8±0,4	1,4±0,3
ФСЖ	7,0±0,3*	25,0±3,2	1,6±0,2	1,0±0,1	2,1±0,5	1,2±0,03	2,0±0,3
ФСК	8,1±0,3*	10,0±3,5*	0,5±0,1*	0,4±0*	0*	0,6±0,1	0,3±0,1*
НП	7,5±0,2*	22,0±2,5	1,8±0,4	1,0±0,2	2,1±0,4	0,9±0,2	2,1±0,4
ПС	7,8±0,4*	20,0±0,4*	2,5±1,0	0,8±0,1*	1,4±0,1	0,1±0,03	1,3±0,1

* $p < 0,05$. Здесь и в табл. 3 и 4.

Таблица 3. Влияние фитоседа на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) у крыс при разной продолжительности введения

Препарат	ЧСС, уд/мин		АД, мм рт. ст.	
	однократно	7 дней	однократно	7 дней
Исходный фон	390,0±7,9	410,0±9,6	114,0±4,2	110,0±3,1
ФСЖ	390,0±9,4	360,0±8,0*	100,0±3,5	90,0±4,1*
ФСК	367,0±7,6	320,0±10,0*	107,0±3,0	85,0±5,3*
НП	360,0±6,3	350,0±6,0*	104,0±2,5	90,0±4,7*
ПС	360,0±5,3	355,0±8,0*	116,0±5,2	80,0±6,2*

Изучение безвредности ФС начали с острой токсичности, которую для объективизации полученных данных изучали только у ФСЖ и ФСК, но и параллельно у НП, спирта 40% -ного и насыпной массы для капсул (ФСНМ). Гибель животных отмечается только при введении ФСЖ, причем на уровне токсичности НП и 40% -ного спирта (табл. 4). Полученные расчетным путем во всех постановках опытов величины ЛД₅₀ статистически не различались между собой, что позволило охарактеризовать изученные вещества как малотоксичные [8] и объяснить опасность их применения в больших дозах только присутствием в этих лекарственных формах спиртового экстрагента. Подтверждением безвредности в остром опыте растительной субстанции ФС явились результаты изучения ФСК и его насыпной массы, введение которых в желудок в возрастающих дозах до максимально допустимого по условиям опытов объема гибели животных обоого вида не вызвали.

ного баланса в целом. Перечисленные интегральные реакции на введение ФСЖ и ФСК мало чем отличались друг от друга. Большая выраженность резорбтивного действия у ФСЖ по сравнению с ФСК наблюдается по состоянию специфических показателей состояния ЦНС. ФСЖ приводит к более быстрому (через месяц введения) угнетению поведенческих реакций, которое через 2 месяца распространяется и на эмоциональную активность крыс. Седативное действие ФСК развивается более постепенно и касается только двигательных реакций, в то время как эмоциональные длительно не изменяются. Сопоставление данных биохимического и морфологического исследования состояния печени, почек и клеточного состава периферической крови показало, что под влиянием ФС в обеих лекарственных формах не нарушается естественная физиологическая активность обезвреживающих функций и выделительной способности организма, мобилизуется крове-

Таблица 4. Токсикометрические параметры фитоседа

Препарат	Объект исследования	Максимально переносимая доза	ЛД ₅₀ , мл/кг	ЛД ₁₀₀ , мл/кг	Сроки гибели, ч
ФСЖ	Мыши	10,2 мл/кг	22,5	37,5	3-4
	Крысы	26,6 мл/кг	31,6	-	24
НП	Мыши	12,5 мл/кг	25,0	37,5	3-4
	Крысы	23,3 мл/кг	26,6	-	12
Спирт 40% -ный	Мыши	10,5 мл/кг	24,0	35,0	3
	Крысы	23,3 мл/кг	30,0	-	3
ФСК	Мыши	2 г/кг	-	-	-
	Крысы	3 г/кг	-	-	-
ФСНМ	Мыши	2 г/кг	-	-	-
	Крысы	3 г/кг	-	-	-

На уровне токсических доз в клинической картине острого отравления ФС преобладают явления угнетения ЦНС и неспецифические признаки нарушения функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что подтверждается визуальной макроскопией. Отдаленной гибели животных не отмечается. Наблюдение за выжившими подопытными животными, за динамикой их массы, весовыми коэффициентами и морфологией внутренних органов также дают основание считать острую токсичность ФС низкой.

При изучении токсичности ФС в хроническом опыте сравнительно с контролем отмечается некоторое снижение поведенческой активности, успокоение и ослабление агрессивности опытных крыс, отсутствие их гибели, положительная динамика массы тела, отсутствие нарушений со стороны весовых коэффициентов внутренних органов с сохранением их микроструктуры, усиление С-витамин-

творная функция селезенки и сохраняется клеточный состав крови. Работа сердца и уровень АД при этом отличаются стабильностью.

Изучение специфической токсичности ФС показало отсутствие у обоих препаратов местно-раздражающего действия как при однократном закапывании их в глаз кроликам, так и при длительном введении крысам в желудок. У ФС отсутствуют также и сенсибилизирующие свойства, о чем свидетельствуют данные внутрикожных проб, диагностические тесты *in vitro* (реакции специфической агломерации лейкоцитов и реакция альтерации нейтрофилов) и абсолютное число эозинофилов (отсутствие эозинофилии). Составленная в отдельной серии опытов, конъюнктивальная проба на морских свинках как показатель специфического метода оценки сенсибилизирующего действия ФС показывает, что препарат не вызывает развития аллергических реакций немедленного типа

(через 15 мин) и гиперчувствительности замедленного типа (24–28 ч).

Как видно, представленный анализ экспериментальных данных позволяет считать, что изученный комбинированный растительный препарат ФС обладает успокаивающим действием, превышающим эффект препаратов сравнения. При этом обращает на себя внимание то, что в форме капсул ФС проявляет более выраженную специфическую активность и меньшую токсичность в условиях острого опыта по сравнению с жидкой формой. Кажущаяся на первый взгляд парадоксальность этого факта может быть связана с тем, что вытяжки из растений, особенно полученные путем настаивания, а не вытеснения, содержат ограниченное количество действующих веществ, в то время как в виде капсул они полностью транспортируются по желудочно-кишечному тракту, достигая в разных его отделах максимального всасывания [9]. Вместе с тем, как показали наши исследования, отсутствие спиртового носителя в твердых лекарственных формах снижает их острую токсичность согласно существующим классификациям [8], хотя в целом растительные препараты являются малотоксичными [2]. На примере ФС нам представилась возможность подтвердить еще од-

но общеизвестное положение фитотерапии о том, что растительные препараты обладают дозозависимостью и проявляют эффективность при более длительном применении, в связи с чем показаны для лечения хронической патологии. Как свидетельствуют представленные данные, более выраженное центральное действие ФС, отражающееся и на состоянии сердечно-сосудистой системы, наблюдается в опытах с повторным в течение 7 дней введением препарата в обеих лекарственных формах.

Выводы

1. Фитосед в виде жидкой лекарственной формы для приема внутрь (1 мл/200,0) и в капсулах (2,6 мг/200,0) при однократном введении снижает рефлекторную возбудимость у лягушек, удлиняет продолжительность гексеналового сна, ослабляет суммационную способность ЦНС и выраженность поведенческих реакций у крыс.

2. Седативный эффект фитоседа превышает действие настойки пустырника и персена.

3. Растительная субстанция фитоседа практически нетоксична в остром опыте, где существенную роль может играть лекарственная форма (ФСЖ > ФСК), и не опасна в условиях хронического применения.

Литература

1. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. К., 2001: 74–98, 352–359.
2. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. К: АСК, 2003. 550 с.
3. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов. Фармакология и токсикология 1965; 1: 123–124.
4. Кулагин Д.А., Федоров В.К. Исследование эмоциональности у крыс линии Вистар и Крушинского-Молодкиной методом «открытого поля». Генетика поведения. Л.: Наука, 1969: 35–41.
5. Харченко Н.С., Брук М.М., Красновская Е.А., Милонова Н.П. Практические занятия по фармакологии с рецептурой: Методическое пособие. Харьков, 1966: 34, 37.
6. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. Журн. АМН СССР 1979: 247, 6: 1513–16.
7. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 150 с.
8. Заугольников С.Д., Лойт А.И., Иваницкий А.Я. Токсикологическая классификация вредных веществ. Принципы и методы установления ПДК вредных веществ в воздухе производственных помещений. М., 1970: 16.
9. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств. Харьков: Изд. НФАУ; «Золотые страницы», 2002. 704 с.

ФІТОПРЕПАРАТИ НА ДОКЛІНІЧНОМУ ЕТАПІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, І.В. Трутаєв, С.І. Міронченко, Г.О. Сирова, І.В. Халін, Н.Р. Щербакова-Шлотгауер

Приведено експериментальні дані щодо седативної дії комбінованого рослинного препарату фітосед, який перевищує дію настоянки собачої кропиви та персену і має низьку токсичність в умовах гострого та хронічного досліджу.

Ключові слова: лікарські рослини, фітосед, капсули та рідина, специфічна дія, нешкідливість.

HERBAL MEDICINES ON PRECLINICAL STAGE OF EXPERIMENTAL INVESTIGATION

T.V. Zvyagintseva, L.T. Kirichok, I.V. Trutaev, S.I. Mironchenko, A.O. Syrovaja, I.V. Khalin, N.R. Scherbakova-Shlotgauer

There are experimental data about sedative action of combine herbal medicine phytosed, which exceeds the effect of tincture Leonurus and Persen and has low toxicity in acute and chronical experiment conditional.

Key words: herbal medicine, phytosed, capsule and liquid, specific action, innocuous.

Поступила 18.12.06