

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕДАТИВНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКЦИОННЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ УСПОКОИТЕЛЬНОГО СБОРА №3

Быстрова М.Н.¹, Демидова М.А.¹, Шнеур С.Я.¹

¹ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Минздрава России», Тверь, Россия, (170100, Тверь, ул. Советская, 4), e-mail: marinabstrv@rambler.ru

В эксперименте на 60 мышах обоего пола массой 20,0±2 грамма исследовали влияние растительных извлечений успокоительного сбора №3 (настои (1:10 и 1:40), сухой экстракт и настойка) на двигательную и исследовательскую активность мышей. Показано, что наиболее эффективными препаратами успокоительного сбора №3 были настойка и сухой экстракт в сравнении с настоями сбора. При однократном применении водные извлечения успокоительного сбора №3 не влияли на поведенческие характеристики мышей, а при ежедневном внутрижелудочном введении в течение двух недель экстракт сухой (355 мг/кг) и настой успокоительного сбора №3 (355 мг/кг) оказывали выраженное седативное действие. Седативная активность настойки сбора была отмечена как при однократном, так и курсовом ее применении. Установлено, что при ежедневном внутрижелудочном введении в течение двух недель седативная активность настойки увеличилась в 1,9 раза по сравнению с ее эффектом при однократном использовании. Отмечен высокий уровень корреляции между седативной активностью препаратов сбора и содержанием изовалереновой кислоты и биофлавоноидов.

Ключевые слова: успокоительный сбор №3, настойка, сухой экстракт, приподнятый крестообразный лабиринт, открытое поле, флавоноиды, органические кислоты.

RESEARCH OF SEDATIVE PROPERTIES OF EXTRACTION SEDATIVE GATHERING №3

Bystrova M.N.¹, Demidova M.A.¹, Shneur S. Y.¹

¹Tver state medical academy, Tver, Russia (170100, Tver, Sovetskaya street, 4), e-mail: marinabstrv@rambler.ru

In the experiment, 60 mice of both sexes weighing 20,0 ± 2 grams investigated the effect of herbal extracts soothing gathering №3 (infusions (1:10 and 1:40), dry extract and tincture) on locomotor and exploratory activity of mice. It is shown that the most effective preparations of soothing gathering №3 were dry extract and tincture compared with infusions gathering. At unitary application water extraction of soothing gathering №3 didn't influence behavioural characteristics of mice, and at daily intragastric introduction within two weeks an extract dry (355 mg/kg) and infusion of soothing gathering №3 (355 mg/kg) rendered expressed sedative action. Sedative activity of tincture of gathering had been noted as at unitary, and its course application. It is established that the daily intragastric introduction within two weeks of tincture sedative activity increased by 1.9 times compared with its effect when a single use. Noted the high level of correlation between the sedative activity of preparations of gathering and between the content of isovaleric acid and bioflavonoids.

Keywords: sedative gathering, tincture, extract dry, the raised crosswise labyrinth, open field, flavonoids, organic acids.

Тенденции современной химической науки не снижают интереса к лекарственным средствам растительного происхождения. Большая широта терапевтического действия, мультитаргетная активность, хорошая переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов лекарственных растительных средств делают их весьма популярными [5].

Наиболее часто используют многокомпонентные растительные препараты, в том числе различные сборы - грудные, желудочные, мочегонные, желчегонные, седативные и многие другие. Одним из таких многокомпонентных препаратов является седативный сбор №3. В состав этого сбора входит смесь измельченного лекарственного растительного сырья: валерианы корневища с корнями, донника лекарственного, тимьяна ползучего, душицы обыкновенной, пустырника пятилопастного травы [2].

Преимуществом комбинированного состава сборов является присутствие в них действующих веществ, относящихся к различным химическим классам, что позволяет получить более широкий спектр фармакологического действия за счет влияния каждого из составляющих.

Известно, что флавоноиды обладают Р-витаминной активностью, защищают сосуды и мембраны клеток от воздействия свободных радикалов, уменьшают хрупкость кровеносных капилляров, оказывают седативное действие (Самылина И.А., Северцев В.А. и др., 2003). Комплекс аминокислот оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему и сосудистый тонус, регуляцию процессов в нервной системе [3]. Органические кислоты - валереновая кислота - обуславливает седативное и спазмолитическое терапевтическое действие.

Традиционно сборы предназначены для применения в медицинской практике в виде водных извлечений, изготавливаемых в домашних условиях согласно инструкции по медицинскому применению. Учитывая ряд недостатков данной лекарственной формы, таких как соблюдение соответствующего режима изготовления, низкий срок хранения водных извлечений, быстрая микробная контаминация, актуальным является создание новых экстракционных препаратов на основе успокоительного сбора №3.

Целью исследования являлось изучение седативных свойств экстракционных препаратов успокоительного сбора №3 в эксперименте на мышах.

Материалы и методы. Седативную активность новых экстракционных препаратов успокоительного сбора №3 (водно-спиртового извлечения и сухого экстракта) изучали в сравнении с действием настоев, изготовленных согласно инструкции по применению (соотношение сырье:вода 1:40) и ОФС Государственной Фармакопеи XI «Настои» (1:10). Экстракт сухой успокоительного сбора №3 перед исследованием растворяли в воде очищенной.

Экспериментальное исследование выполнено на 60 белых неинbredных мышах обоего пола массой 20 ± 2 г. Для проведения поведенческих тестов животных разделили на группы по 10 особей в каждой, среди которых – группы животных, получавших настои сбора 1:10 и 1:40, раствор сухого экстракта и деалкоголизированное водно-спиртовое извлечение сбора, контрольная группа, а также группа животных, получавших препарат сравнения. В качестве препарата сравнения использовали минеральное седативное средство натрия бромид в дозе 92 мг/кг. Исследуемые извлечения вводили подопытным животным внутрижелудочно через зонд в дозе 355 мг/кг в пересчете на сухое вещество в течение 1 месяца.

Седативное действие исследуемых извлечений оценивали с использованием общепринятых тестов «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Открытое поле» [4]. Тестирование подопытных мышей в лабиринте и открытом поле осуществляли до начала эксперимента, после однократного введения исследуемых препаратов, в дальнейшем еженедельно в течение месяца. О проявлении седативной активности судили по уменьшению горизонтальной и вертикальной двигательной активности и снижению «норкового» рефлекса у подопытных животных.

Результаты исследования обработаны статистически с применением стандартного пакета программ Microsoft Office Excel 2003. Для ряда выборок вычисляли среднюю арифметическую и среднюю квадратическую ошибку. Определение нормальности распределения переменных проводили на основании гистограмм распределения, величины асимметрии и эксцессы. Для оценки достоверности различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический t-критерий Стьюдента (парный и непарный). За достоверное принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что как настои, так и экстракционные извлечения успокоительного сбора №3 обладали седативной активностью, однако время наступления эффекта и его сила были различны. Водно-спиртовое извлечение при однократном введении мышам снижало уровень тревожности и активизировало ориентировочно-исследовательское поведение животных, было отмечено увеличение числа выходов и времени нахождения в открытых рукавах лабиринта в среднем в 3 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контролем.

Водные извлечения сбора (настои и сухой экстракт) при однократном введении мышам подобной активности не проявляли. При курсовом применении седативное действие оказывали как водно-спиртовое, так и водные извлечения сбора, при этом успокаивающее действие водных извлечений было более выражено в конце второй недели применения.

При тестировании подопытных животных в «Приподнятом крестообразном лабиринте» под влиянием извлечений успокоительного сбора №3 (водные и водно-спиртовое) отмечено увеличение времени пребывания и числа выходов животных в открытые рукава лабиринта в сравнении со значениями аналогичных показателей у животных группы контроля.

Так, при использовании раствора сухого экстракта, выявлено увеличение времени и числа выходов животных в открытые рукава лабиринта соответственно в 6,8 раза ($p < 0,05$) и в 4 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контролем и соответственно в 3,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 раза ($p < 0,05$) в сравнении с натрия бромидом.

В группе животных, получавших водно-спиртовое извлечение сбора, отмечено

увеличение времени нахождения животных в открытых рукавах лабиринта в 2 раза ($p < 0,05$) в сравнении с натрия бромидом (таблица 1).

Таблица 1

Влияние препаратов успокоительного сбора №3и натрия бромида на поведенческие реакции мышей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» ($M \pm m$)

№	Серия опытов	Показатель	
		Число выходов в открытый рукав	Длительность пребывания в открытом рукаве, с
Через одну неделю			
1	Настой сбора 1:10 (по инструкции)	2,25±0,5*	30,9±1,4*
2	Настой сбора 1:40 (по ГФ XI)	3,4±1,14*	71,4±4,6*
3	Раствор сухого экстракта	5,6±1,4*	119,7±4,0*
4	Настойка	4,3±0,6*	70,7±6,4*
5	Натрия бромид	4,3±0,6*	34±3,6*
6	Контроль	1,4±0,6	17,6±2,8
Через две недели			
1	Настой сбора 1:10 (по инструкции)	1,8±0,75*	31,75±3,3*
2	Настой сбора 1:40 (по ГФ XI)	2,2±0,8*	78±3,6*
3	Раствор сухого экстракта	3,0±0,8*	81,5±5,0*
4	Настойка	4,6±0,8*	106,6±4,0*
5	Контроль	1,25±0,5	18,0±2,0

Примечание: * - различия со значением исследуемого показателя в контроле (изотонический раствор натрия хлорида) достоверны ($p < 0,05$)

Отмечено, что в конце второй недели эксперимента у животных, получавших раствор сухого экстракта, было снижение двигательной активности на 35%, а при использовании настойки сбора – увеличение на 22,7% в сравнении с аналогичными показателями в конце первой недели применения препаратов успокоительного сбора.

В опытных группах было отмечено снижение частоты дефекации и актов груминга у животных, что может служить косвенным критерием уменьшения тревожности.

Таким образом, можно предполагать согласно полученным данным снижение уровня тревожности у исследованных экстракционных препаратов, а также повышение

ориентировочно-исследовательского поведения мышей при однократном введении водно-спиртового извлечения сбора.

В тесте «Открытое поле» выявлено угнетение горизонтальной и вертикальной двигательной активности животных и числа обследованных норок при курсовом применении исследуемых извлечений, тогда как у животных, получавших водно-спиртовое извлечение, при однократном введении отмечено незначительное увеличение числа обследованных отверстий, но при курсовом применении отмечено снижение «норкового» рефлекса.

Таблица 2

Влияние фитоэкстрактов успокоительного сбора №3 на показатели поведения мышей ($M \pm m$)

№	Серия опытов	Двигательная активность		Исследовательская активность («норковый» рефлекс)
		горизонтальная	вертикальная	
1	Настой успокоительного сбора 1:40	$2,9 \pm 0,3$	$7,2 \pm 1,1^*$	$12,3 \pm 0,9^*$
2	Настой успокоительного сбора 1:10	$2,7 \pm 0,6$	$7,3 \pm 1,0^*$	$12,6 \pm 0,5^*$
3	Раствор сухого экстракта	$2,9 \pm 0,3$	$8,3 \pm 1,0^*$	$12,9 \pm 0,9^*$
4	Настойка	$5,6 \pm 0,5^*$	$9,7 \pm 0,6^*$	$13,4 \pm 0,7^*$
5	Контроль	$3,3 \pm 0,2$	$13,0 \pm 1,2$	$16,7 \pm 0,9$

Примечание: * - различия со значением исследуемого показателя в контроле (изотонический раствор натрия хлорида) достоверны ($p < 0,05$)

Таким образом, в тесте открытое поле выявлено угнетение исследовательского поведения грызунов и их двигательной активности при курсовом введении настоев и экстракционных препаратов сбора, что, вероятно, свидетельствует о наличии седативного компонента в действии фитопрепаратов успокоительного сбора №3 [1, 6].

Полученные экспериментальные данные о более высокой седативной активности настойки и сухого экстракта успокоительного сбора №3 по сравнению с водными извлечениями согласуется с результатами фитохимических исследований. Установлено, что содержание экстрактивных веществ в водно-спиртовом извлечении было в среднем в 2 раза ($p < 0,05$) выше, чем в водных извлечениях сбора.

Анализ количественного содержания биологически активных веществ показал, что содержание флавоноидов в пересчете на рутин в экстракционных извлечениях было незначительным, однако лечебное действие растений связано не с одним веществом, а с их комплексом, содержащимся в растении. Показано, что в водно-спиртовом извлечении

содержание флавоноидов в пересчете на рутин было в среднем в 3,3 раза ($p < 0,05$) больше, чем в водном растворе экстракта сухого и настое, изготовленном по требованиям Государственной Фармакопеи, вероятно этим объясняется наибольшая активность водно-спиртового извлечения сбора.

Свободные органические кислоты преобладали в водном растворе экстракта сухого и настойке сбора, при чем в водном растворе сухого экстракта из сбора содержание свободных органических кислот было в среднем в 4,2 раза ($p < 0,05$) больше, чем в водно-спиртовом извлечении.

Установлено, что содержание летучих эфиров валереновой кислоты в водно-спиртовом извлечении было в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем в растворе сухого экстракта.

Известно, что летучие фракции валерианы лекарственной: валепотриаты и сесквитерпеноиды эфирного масла (производные валереновой кислоты) обуславливают ее терапевтическое действие (седативное и спазмолитическое). Вероятно, наибольшую фармакологическую активность экстракционных препаратов успокоительного сбора №3 в сравнении с настоями сбора можно объяснить большей насыщенностью их флавоноидами, эфирными летучими фракциями.

Седативная активность экстракционных препаратов сбора может быть связана с содержанием комплекса аминокислот. Установлено, что суммарное содержание свободных аминокислот составило 1,7%, среди них преобладали глицин, аспарагиновая кислота и серин, суммарное содержание аминокислот после гидролиза составило 5,3%, среди них преобладали глутаминовая, аспарагиновая кислоты, пролин и аланин.

Таким образом, седативные свойства экстракционных препаратов успокоительного сбора №3 (настойка и сухой экстракт), вероятно, связаны с влиянием суммы биологически активных веществ на различные звенья систем организма. В реализации седативного эффекта существенная роль принадлежит гипотензивному, спазмолитическому, антигипоксантному и др. эффектам.

Выводы

1. Настойка успокоительного сбора №3 (355 мг/кг в пересчете на сухое вещество) оказывала выраженное противотревожное действие у грызунов как при однократном, так и курсовом применении. При ежедневном внутрижелудочном введении в течение двух недель седативная активность настойки увеличилась в среднем в 1,9 раза по сравнению с ее эффектом при однократном использовании.
2. Водные извлечения успокоительного сбора №3 (настои и сухой экстракт) при однократном внутрижелудочном введении (355 мг/кг в пересчете на сухое вещество) не

влияли на двигательную и исследовательскую активность мышей. Наибольшая седативная активность водных извлечений сбора отмечалась через 2 недели ежедневного применения, но была в 1,3 раза ниже, чем у водно-спиртового извлечения (настойки).

3. Содержание флавоноидов в пересчете на рутин было в среднем в 3,3 раза больше, чем в водном растворе сухого экстракта и настое сбора; свободных органических кислот – в сухом экстракте в среднем в 4,2 раза больше, чем в водно-спиртовом извлечении; летучих эфиров валереновой кислоты в водно-спиртовом извлечении было в среднем в 1,8 раза выше, чем в растворе сухого экстракта.

Список литературы

1. Данилов С.А. Пустырник: фитохимические особенности и новые грани фармакологических свойств [Электронный ресурс] / С.А. Данилов, С.Ю. Штрыголь, С.И. Степанова // Провизор. – 2011. – №9, URL <http://www.provisor.com.ua>.
2. Исследование влияния различных лекарственных форм успокоительного сбора на поведение мышей в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» [Текст] / М.Н. Быстрова, М.А. Демидова, И.С. Жолобов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2, URL: <http://www.science-education.ru/102-5780>
3. Парфенов, А.А. Аминокислоты пустырника пятилопастного [Текст] / А.А. Парфенов, Н.С. Фурса // Фармация. – 2007. – №7. – С. 6–7.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [Текст] / Под общей редакцией чл.-корр. РАМН проф. Р.У. Хабриева. – 2 – изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
5. Седативные растительные средства: сравнительный анализ механизма действия [Текст] / С.Л. Морохина, В.Е. Петров, Р.Н. Аляутдин [и др.] // Фармация. – №8. – 2011. – 36–39
6. Экспериментальное обоснование применения БАД «Ментум®» как дополнения к психофармакотерапии в общемедицинской практике [Электронный ресурс] / Е.В. Кравченко, И.В. Понтелеева, Е.А. Михальчук [и др.]. URL <http://www.academpharm.by/47>.

Рецензенты:

Марасанов С.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Тверской государственной медицинской академии Минздрава России, г. Тверь;

Слюсарь Н.Н., д.м.н., профессор кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФПДО ГБОУ ВПО Тверской государственной медицинской академии Минздрава России, г. Тверь.