

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/315379856>

Experimental determination of dose-dependence for *Fumaria schleicheri* dry extract anticonvulsant effect

Article · January 2016

CITATIONS

0

READS

15

2 authors:



Vadim Tsyvunin

National University of Pharmacy

14 PUBLICATIONS 8 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



S. Yu. Shtrygol

National University of Pharmacy

137 PUBLICATIONS 42 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



experimental pharmacology [View project](#)



Atristamine [View project](#)

УДК 615.262: 615.322: 616.517

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДОЗОЗАЛЕЖНОСТІ АНТИКОНВУЛЬСИВНОГО ЕФЕКТУ СУХОГО ЕКСТРАКТУ РУТКИ ШЛЕЙХЕРА

Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Міщенко М.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Широка розповсюдженість у світовій популяції, 25% поліфармакорезистентних хворих, специфічні зміни особистості та психіки, що виникають майже у третини пацієнтів – усе це робить проблему захворюваності на епілепсію актуальною [1–3]. Сучасні методи терапії, у тому числі застосування протиепілептичних засобів, не здатні досягти повного контролю над хворобою [1]. Саме тому не припиняється пошук нових ефективних антиконвульсантів, здатних одночасно впливати на різні патогенетичні механізми розвитку судом, нівелювати або суттєво зменшувати прояви епілептичних змін особистості та мати при цьому високий ступінь безпечності. У попередніх дослідженнях встановлено значний протисудомний потенціал, полімодальність впливу на епілептогенез, а також наявність супутніх сприятливих психотропних ефектів у сухого екстракту рутки Шлейхера (*Fumaria schleicheri* Soy-Willem., *Fumariaceae*) (СЕРШ) водного [4–7]. Однак відкритими залишаються питання дозозалежності антиконвульсивного ефекту фітопрепарату та визначення умовно ефективної дози СЕРШ.

Мета дослідження – визначення ефективності СЕРШ у дозах 50, 100 та 150 мг/кг на загальноприйнятій моделі пентилентетразолових судом у мишей.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 32 білих нелінійних мишах-самцях вагою 18-24 г відповідно до міжнародних принципів і норм (Страсбург, 1986 р.). Тварин рандомізували на групи: контрольна (n=11) та три експериментальні (n=7). Миші експериментальних груп отримували внутрішньошлунково водний розчин СЕРШ у дозах 50, 100 та 150 мг/кг відповідно протягом 3 діб, востаннє – за 30 хв до конвульсанту. Тваринам контрольної групи вводили інтрагастрально воду очищену в аналогічному режимі. Судомний агент – антагоніст ГАМК_A-рецепторів коразол (пентилентетразол, "Sigma", США) – вводили у вигляді водного розчину підшкірно в дозі 80 мг/кг [8, 9]. Мишей вміщували до індивідуальних прозорих пластикових циліндричних боксів і спостерігали за їх станом протягом 60 хв. Ефективність СЕРШ оцінювали за такими показниками: латентний

період появи перших конвульсій, кількість нападів на 1 мишу, % мишей із клонічними та тонічними судомами, тяжкість пароксизмів, тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі та летальність у групі. Якщо судомою не наставали протягом 1 год, вважали, що латентний період дорівнює 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 – здригання, 2 – маневний біг, 3 – клонічні напади, 4 – клоніко-тонічні судоми з боковим положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин [10].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з розрахунком середнього значення та його стандартної похибки, довірчого інтервалу (р). Достовірність відмінностей між групами порівняння оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) – у випадках нормального розподілу, непараметричним критерієм Манна-Уїтні (U), кутовим перетворенням Фішера – при обліку в альтернативній формі. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Найвиразніший протисудомний ефект СЕРШ чинить у дозі 100 мг/кг, достовірно подовжуючи латентний період перших нападів, зменшуючи кількість судом на 1 мишу, тяжкість пароксизмів і тривалість судомного періоду (таблиця). Крім того, лише в дозі 100 мг/кг СЕРШ статистично значуще зменшує % мишей із тонічними судомами та летальність у групі. У дозі 150 мг/кг фітопрепарат виявляє менш виразні антиконвульсивні властивості, що визначено лише за достовірним подовженням латентного періоду нападів, а також зменшенням кількості клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу та тривалості судомного періоду. На інші досліджувані показники, зокрема на інтегральний маркер ефективності – летальність, СЕРШ у дозі 150 мг/кг достовірно не впливає. При застосуванні СЕРШ у дозі 50 мг/кг відмічено лише статистично значуще відносно контролю зменшення кількості клоніко-тонічних нападів на 1 мишу.

Отримані дані свідчать про нелінійний зворотній U-подібний характер дозозалежності антиконвульсивного ефекту СЕРШ.

Таблиця 1.

Вплив сухого екстракту рутки Шлейхера у різних дозах на перебіг судом, індукованих пентилентетразолом, у мишей (M±m)

Показники	Контроль (n=11)	Сухий екстракт рутки Шлейхера		
		50 мг/кг (n=7)	100 мг/кг (n=7)	150 мг/кг (n=7)
Латентний період, хв	3,51±0,32	4,72±1,10	7,93±1,61 **	6,40±1,40 *
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	4,45±0,43	2,43±0,48 **	1,71±0,42 ***	1,43±0,20 ***
% мишей із судомами:				
клонічними	100	100	100	100
тонічними	100	100	57 **	86
Тяжкість судом, бали	5,73±0,27	5,71±0,29	4,43±0,57 *	5,29±0,47
Тривалість судомного періоду, хв	12,44±2,42	11,19±2,61	4,24±2,01 *	3,89±1,83 *
Час життя тварин до загибелі, хв	14,30±2,11	14,77±2,43	12,26±1,04	7,82±1,90
Летальність, %	91	86	43 *	71

Примітка. Статистично значущі відмінності відносно контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Висновки.

- Досліджено ефективність СЕРШ у дозах 50, 100 та 150 мг/кг на моделі пентилентетразолових судом у мишей. Найвиразніші протисудомні властивості притаманні СЕРШ у дозі 100 мг/кг.
- Визначено нелінійну зворотну U-подібну дозозалежність антиконвульсивного ефекту

СЕРШ.

- Отримані дані є підставою для визначення умовно ефективної дози оригінального фітоантиконвульсанту для подальшого застосування в клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии. *Международный неврологический журнал*. 2005; 4: 72–83.
2. Жариков Н.М., Тюльпин Ю.Г. Психиатрия. М., 2002. 544 с.
3. Михайлов В.А. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010; 2 (3): 39–44.
4. Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Прокопенко Ю.С., Торянік Е.Л. Експериментальне визначення спектра протисудомної дії перспективних антиконвульсантів рослинного походження. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014; 3 (32): 45–49.
5. Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Прокопенко Ю.С., Георгіянец В.А. Скринінгове дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин Solanaceae, Papaveraceae, Lamiales та Polemoniaceae. *Клінічна фармація*. 2012; 16 (4): 47–50.
6. Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Загинайченко Б.А. Дослідження психотропних властивостей потенційних рослинних антиконвульсантів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014; 2 (38): 30–35.
7. Tsyvunin V.V., Shtrygol' S.Yu. Antiepileptic potential of Fumaria schleicheri and Ocimum basilicum dry extracts. *Вісник фармації*. 2015; 1 (81): 64–68.
8. Головенко М.Я., Громов Л.О. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів. К., 2003. 26 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М., 2012. 944 с.
10. Штриголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах. Х., 2007. 360 с.

REFERENCES

1. Brody M. Currency and rational therapy of epilepsy. *Int. Neurol. J.* 2005; 4: 72–83.
2. Zharikov N.M., Tiul'pin Yu.G. Psychiatry. Moscow, 2002. 544 p.

3. Mykhaylov V.A. Actual questions of epileptology – stigmatization, life quality and rehabilitation of patients. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2010; 2 (3): 39–44.
4. Tsyvunin V.V., Shtrygol' S.Yu., Prokopenko Yu.S., Toryanik E.L. Experimental defining of anticonvulsant action of perspective phyto-genic anticonvulsants. *Ukr. Biopharm. J.* 2014; 3: 45–49.
5. Tsyvunin V.V., Shtrygol' S.Yu., Prokopenko Yu.S., Georgiyants V.A. Screening investigation of anticonvulsant activity of dry extracts from 8 species of plants from Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae and Polemoniaceae families. *Clin. Pharm.* 2012; 16 (4): 47–50.
6. Tsyvunin V.V., Shtrygol' S.Yu., Zaginaychenko B.A. The investigation of psychotropic properties of the potential herbal anticonvulsants. *Pharmacol. Drug Toxicol.* 2014; 2 (38): 30–35.
7. Tsyvunin V.V. Antiepileptic potential of *Fumaria schleicheri* and *Ocimum basilicum* dry extracts. *News Pharm.* 2015; 1 (81): 64–68.
8. Golovenko M.Ya., Gromov L.O. Preclinical study of specific activity of perspective anticonvulsant medicines. Kyiv, 2003. 26 p.
9. The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part one. Moscow, 2012. 944 p.
10. Shtrygol' S.Yu. Modulation of pharmacological effects under different salt regimes. Kharkiv, 2007. 360 p.

Цывунін В.В., Штриголь С.Ю., Міщенко М.В. Експериментальне визначення дозозалежності антиконвульсного ефекту сухого екстракту рутки Шлейхера // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2016. – Том 11, № 3. – С. 107-109.

На моделі пентилентетразолових судом у мишей встановлено ефективність перспективного фітоантиконвульсанта – сухого екстракту рутки Шлейхера (СЕРШ) – у діапазоні доз 50-150 мг/кг. Визначено, що найвиразніші протисудомні властивості СЕРШ має в дозі 100 мг/кг. Виявлено нелінійну зворотню U-подібну дозозалежність антиконвульсивного ефекту СЕРШ.

Ключові слова: лікарські рослини, екстракти, судоми, дозозалежність.

Цывунин В.В., Штрыголь С.Ю., Мищенко М.В. Экспериментальное определение дозозависимости антиконвульсного эффекта сухого экстракта дымянки Шлейхера // Украинский журнал клинической та лабораторной медицины. – 2016. – Том 11, № 3. – С. 107-109.

На модели пентилентетразоловых судорог у мышей установлена эффективность перспективного фитоантиконвульсанта – сухого экстракта дымянки Шлейхера (СЭДШ) – в диапазоне доз 50-150 мг/кг. Определено, что выраженные противосудорожные свойства СЭДШ оказывает в дозе 100 мг/кг. Выведено нелинейную обратную U-образную дозозависимость антиконвульсивного эффекта СЭДШ.

Ключевые слова: лекарственные растения, экстракты, судороги, дозозависимость.

Tsyvunin V.V., Shtrygol'S.Yu., Mishchenko M.V. Experimental determination of dose-dependence for *Fumaria schleicheri* dry extract anticonvulsant effect // Ukrainian journal of Clinical and Laboratory Medicine – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 107-109.

The dose-dependence evaluation of new medicines, especially with psychotropic properties, is clearly important for their subsequent application in clinical practice. Previously the significant anticonvulsant potential, polymodal influence on epileptogenesis, as well as the presence of associated favorable psychotropic properties of aqueous *Fumaria schleicheri* dry extract (FSDE) has been found.

The aim of this study is to evaluate the efficacy of FSDE at doses of 50, 100 and 150 mg/kg on the conventional model of acute pentylenetetrazole-induced seizures in mice. The most expressive anticonvulsant effect FSDE at a dose of 100 mg/kg was determined by significant decreasing of lethality, lengthening of the latency period of seizures, as well as reducing the number of clonic-tonic convulsions, the severity of seizures and the duration of convulsive period. FSDE at a dose of 150 mg/kg has less expressive anticonvulsant properties and at a dose of 50 mg/kg the statistically significant influence on almost all investigated parameters was not established. The research data indicate a non-linear dose-dependence for anticonvulsant effect of FSDE. The conditionally effective dose of FSDE for further research is 100 mg/kg.

Key words: medicinal plants, extracts, seizures, dose-dependence.

Надійшла 3.08.2016 р.
Рецензент: проф. О.А. Орлова