

УДК 615.322:615.214.24:616-08:001.18

НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ ТА ЙОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

В.К.Яковенко, І.А.Вишневський*

Національний фармацевтичний університет
Житомирська фармацевтична фабрика «Vishpa»*

Ключові слова: прогнозування; фітотерапія; клімасед; специфічна активність; експериментальні тварини; седативний ефект

THE SCIENTIFIC AND THEORETICAL GROUNDING FOR THE PLANT DRUG COMPOSITION AND ITS RESEARCH

V.K.Yakovenko, I.A.Vishnevskiy***National University of Pharmacy, Zhitomir Pharmaceutical factory "Vishpa"***

Key words: prediction; phytotherapy; climased; specific activity; experimental animals; sedative effect

With the purpose of development of the phytotherapeutic drug composition the logic and structural analysis of the medicinal plant raw material has been carried out and the model computer prognosis of the pharmacological activity of the selected biologically active substances has been made. The conducted research resulted in the developing composition of a liquid medicinal form containing passionflower herb, linden flowers, sage leaves, Melissa herb, and oregano herb. In animal trials specific activity has been studied and the marked sedation of the medicine developed has been proven. The research results allow considering «Climased» as the promising medicine for application in complex therapy of hypertension, nervous system diseases, climacteric syndrome, as well as the remedy for aged persons improving general state of health.

Удільності практикуючого лікаря серцево-судинні неврози посідають провідне місце серед кардіальної патології. Їх слід розглядати як прояв загального неврозу з переважним розладом функції апарату, який регулює роботу серця і судин. Це комплекс симптомів психогенного походження при неврастенії, психастенії або істерії, тому створення та розробка нових вітчизняних фітопрепаратів, які б могли застосовуватись для комплексної терапії гіпертензії, лікування захворювань нервової системи та різноманітних проявів клімактеричного синдрому є актуальним.

Основними напрямками фітотерапії є зняття нервово-психічної перенапруги, втомлюваності, стабілізація роботи судинорухового центру (для реалізації цього напрямку необхідним є застосування лікарської рослинної сировини із седативно-снодійними властивостями

у поєднанні з тонізуючими), а також ліквідація кисневої недостатності.

Фітотерапія посідає вагоме місце особливо при затяжному і хронічному перебігу неврозів. Для лікування захворювань нервової системи лікарська рослинна сировина (ЛРС) повинна володіти переважно седативно-снодійними властивостями, при виборі її слід уникати дублювання діючих речовин, доцільно поєднувати сировину вираженої та помірної дії. На початковому етапі лікування хворих на неврастенію дратівливої слабкості та істеричний невроз протипоказані адаптогени. До складу лікарських засобів доцільно включати компоненти, які нормалізують функції серцево-судинної, травної та видільної систем. При порушеннях менструального циклу, клімактеричному синдромі використовується ЛРС, яка володіє седативною активністю та поновлює гормо-

нальну рівновагу, нормалізує обмінні процеси, покращує кровотворення [4, 5, 6, 7].

Зроблене науково-теоретичне обґрунтування складу оригінального лікарського препарату для застосування у складі комплексної терапії гіпертензії, захворювань нервової системи, клімактеричного синдрому та як засіб, що поліпшує загальний стан людей літнього віку, у вигляді крапель, а також експериментальне підтвердження його фармакологічної активності.

Матеріали та методи

Була проаналізована ЛРС, яка чинить седативну, гіпотензивну, протизапальну, спазмолітичну та інші види фармакологічної активності. Для визначення прогнозованого спектра фармакологічної активності біологічно активних речовин (БАР) ЛРС, крім логічного підходу та даних літератури, нами був використаний комп'ютерний прогноз біологічної активності хімічних речовин за програмою «PASS» (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка прогнозує 4463 видів біологічної актив-

К.В.Яковенко – канд. фармац. наук, доцент кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

І.А.Вишневський – канд. фармац. наук, генеральний директор Житомирської фармацевтичної фабрики «Vishpa»

ності, включаючи фармакологічні ефекти, мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність [8, 10, 12].

Фармакологічна активність препарату оцінювалась згідно з вимогами МОЗ України до препаратів за різними тестами (гексеналовий сон, швидкість його настання та тривалість, вплив на зоосоціальну поведінку, рухову активність тощо) [2, 3]. В якості референтного препарату використовували вітчизняний лікарський засіб рослинного походження клімапін.

Результати та їх обговорення

Робота системи PASS заснована на аналізі залежності «структура – активність» і на передбаченні можливої фармакологічної активності з урахуванням фармакофорних фрагментів, що входять до складу молекули. За даними прогнозу фармакологічної активності нами були відібрані ефекти, які чинять позитивний вплив під час терапії серцево-судинних неврозів, дія яких є відомою і підтверджена в експерименті, та інші прогнозовані види активності, які можуть виявляти БАР відібраної ЛРС [6, 8-12]. При цьому ми звернули увагу тільки на ті БАР, індекс активності яких був вищим за 50%.

Прогнозована фармакологічна активність БАР відібраної ЛРС наведена у табл. 1.

Таким чином, за попереднім прогнозом та з урахуванням індексів активності БАР ми розробили комбінований препарат у вигляді рідкого екстракту, до складу якого входять: трава пасифлори – 100,0 г, квіти липи – 100,0 г, листя шавлії лікарської – 33,3 г, трава меліси – 33,3 г, трава материнки – 66,6 г, спирт етиловий (40% об/об) – до 1000 мл. Для розробленого складу була опрацьована технологія, яка дозволяє отримати якісний та стабільний лікарський засіб.

Наступним етапом нашої роботи було експериментальне під-

Таблиця 1

Прогноз фармакологічної активності біологічно активних речовин лікарської рослинної сировини

БАР	Фармакологічна активність	Індекс	Рослина
1	2	3	4
Камфора	Спазмолітична	0,612	Шавлія
	Седативна	0,606	
	Нормалізує обмінні процеси	0,573	
	Поновлює гормональну рівновагу	0,662	
	Ліквідує кисневу недостатність	0,656	
Борнеол	Ліквідує кисневу недостатність	0,934	Шавлія, материнка
	Нормалізує обмінні процеси	0,697	
	Поновлює гормональну рівновагу	0,642	
Акорон	Імуномодуюча	0,751	Шавлія, липа
	Нормалізує обмінні процеси	0,708	
	Антиатеросклеротична	0,543	
Азулен	Ліквідує кисневу недостатність	0,608	Шавлія, липа
α-Туйен	Нормалізує обмінні процеси	0,649	Шавлія
Сабінен	Нормалізує обмінні процеси	0,842	Шавлія
	Поновлює гормональну рівновагу	0,519	
	Імуномодуюча	0,554	
	Клімактеричний синдром	0,519	
α-Пінен	Ліквідує кисневу недостатність	0,866	Шавлія, материнка
	Седативна	0,817	
	Спазмолітична	0,646	
	Покращує кровотворення	0,615	
β-Пінен	Ліквідує кисневу недостатність	0,869	Шавлія, материнка
	Нормалізує обмінні процеси	0,780	
	Седативна	0,762	
	Спазмолітична	0,668	
	Поновлює гормональну рівновагу	0,505	
Мірцен	Антиатеросклеротична	0,575	Меліса
α-Терпінен	Нормалізує обмінні процеси	0,685	Шавлія, липа
	Спазмолітична	0,534	
	Антиатеросклеротична	0,503	
Лимонен	Збільшує жовчовиділення	0,516	Материнка
	Імуномодуюча	0,514	
1,8-Цинеол	Ліквідує кисневу недостатність	0,897	Шавлія
	Нормалізує обмінні процеси	0,587	
	Протизапальна	0,505	
Ментон	Імуномодуюча	0,692	Шавлія
	Антиатеросклеротична	0,623	
	Нормалізує обмінні процеси	0,554	
Бензальдегід	Протизапальна	0,614	Шавлія, липа
	Покращує кровотворення	0,520	
Бензиловий спирт	Нормалізує обмінні процеси	0,658	Липа, шавлія
	Антиатеросклеротична	0,564	
Урсолова кислота	Ноотропна	0,689	Меліса, материнка, шавлія
	Антиатеросклеротична	0,676	
	Нормалізує обмінні процеси	0,528	
Кумарини	Ліквідує кисневу недостатність	0,881	Пасифлора
	Покращує кровотворення	0,809	
	Спазмолітична	0,545	
	Протизапальна	0,528	
Кавова кислота	Покращує кровотворення	0,797	Меліса
	Збільшує жовчовиділення	0,756	
	Нормалізує обмінні процеси	0,580	
	Протизапальна	0,516	
Аскорбінова кислота	Гіпотензивна		Пасифлора, материнка
	Покращує кровотворення	0,935	

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Хлорогенова кислота	Імуномодуюча	0,609	Меліса
	Нормалізує обмінні процеси	0,553	
	Збільшує жовчовиділення	0,663	
	Імуномодуюча	0,586	
Олеанолова кислота	Нормалізує обмінні процеси	0,609	Меліса
	Регулює обмін речовин (жирів)	0,763	
	Імуномодуюча	0,545	
	Ноотропна	0,543	
Гарман	Протизапальна	0,708	Пасифлора
	Антипсихотична	0,752	
	Нормалізація обмінних процесів	0,559	
	Покращує кровотворення	0,613	
	Гіпотензивна	0,559	
Гармін	Протизапальна	0,553	Пасифлора
	Антагоніст тромбоксану В2	0,525	
	Кардіотонічна	0,510	
	Покращує кровотворення	0,602	
	Ноотропна	0,549	
	Антипсихотична	0,765	
Гармол	Протизапальна	0,709	Пасифлора
	Нормалізує обмінні процеси	0,556	
	Антагоніст тромбоксану В2	0,585	
	Антипсихотична	0,720	
	Протиішемічна	0,587	
	Ноотропна	0,612	
Тимол	Протизапальна	0,930	Материнка
	Ноотропна	0,733	
	Ліквідує кисневу недостатність	0,570	
	При інфаркті міокарда	0,598	
	Нормалізує обмінні процеси	0,748	
	Інгібує синтез холестеролу	0,689	
	Імуномодуюча	0,930	
	Спазмолітична	0,608	
Карвакрол	Протизапальна	0,949	Материнка
	Ноотропна	0,677	
	Антиоксидантна	0,506	
	Ліквідує кисневу недостатність	0,570	
	Нормалізує обмінні процеси	0,791	
	Інгібує синтез холестеролу	0,642	
	Імуномодуюча	0,949	
	Спазмолітична	0,563	
Ментол	Кардіопротекторна	0,587	Материнка
	Протизапальна	0,933	
	Ліквідує кисневу недостатність	0,520	
	Інгібує синтез холестеролу	0,834	
	Кардіотонічна	0,701	
	Нормалізує обмінні процеси	0,562	
	Гіпотензивна	0,682	
	Спазмолітична	0,655	
Цитраль	Кардіопротекторна	0,684	Меліса
	Протизапальна	0,715	
	При інфаркті міокарда	0,632	
	Інгібує синтез холестеролу	0,629	
	Антиоксидантна	0,630	
Кверцетин	Ноотропна	0,761	Липа
	Нормалізує обмінні процеси	0,626	
Кемпферол	Жовчогінна	0,538	Липа
	Нормалізує обмінні процеси	0,650	
	Жовчогінна	0,518	

твердження прогнозованої специфічної фармакологічної активності розробленого препарату, що отримав назву «Клімасед». Проводилось вивчення його седативної дії з перспективою подальшого застосування у складі комплексної терапії гіпертензії, захворювань нервової системи, клімактеричного синдрому та як засобу, що поліпшує загальний стан людей літнього віку.

Одним із найпростіших та найбільш достовірних методів вивчення седативної дії на ЦНС є вплив на рухову активність тварин [1]. Дослідних тварин розподіляли на 3 групи з 5-6 щурів (інтактні та ті, що отримували клімасед чи препарат порівняння «Клімапін»). Кожна група використовувалася в якості власного контролю. Після 10-годинного голодування протягом 10 хв фіксували пересування тварин у нормі методом «відкритого поля». Після закінчення процедури підрахунку кожній тварині вводили досліджувані препарати і через 60 хв знову реєстрували рух тварин у кожній групі протягом 10 хв. Аналіз отриманих даних полягав у тому, що величина результату дослідної групи тварин виражалася у вигляді проценту від величини отриманих даних у контролі (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2, приймаючи рухову активність піддослідних тварин контрольної групи за 100%, очевидно, що як клімасед, так і клімапін знижують рухливість тварин по горизонтальній поверхні. При цьому вплив препаратів на цей показник ізоефективний.

Також седативна дія препаратів «Клімасед» та «Клімапін» досліджувалася і по їх здатності впливати на латентний період і тривалість гексеналового сну. Аналогічно до умов попередньої серії тварин готували до дослідів та розподіляли на

чотири підгрупи. Тварини першої групи слугували контролем і отримували носій активних інгредієнтів – спирт етиловий 40% у дозі 1,5 мл/кг. Тварини другої групи внутрішньоочеревинно отримували гексенал у дозі 75 мг/кг. Щури третьої та четвертої груп отримували гексенал у такій самій дозі, але після попереднього введення клімаседу та клімапіну відповідно в дозі 1,5 мл/кг. Курс лікування становив 5 діб. Останнє введення препаратів здійснювали за 60 хв до ін'єкції наркотичного засобу. Критеріями оцінки специфічної дії вказаних седативних препаратів були здатність пролонгувати снодійний ефект гексеналу та прискорювати настання сну. Про час засинання експериментальних тварин свідчило прийняття ними бокового положення, а про пробудження – прийняття природного положення (табл. 3).

При аналізі даних табл. 3 нам стає очевидно, що використані дози 40% розчину спирту етилового не викликають будь-яких змін загального стану тварин. Введення клімаседу достовірно скорочує час настання сну в 2 рази – до $122,5 \pm 4,78$ с, а його тривалість збільшується на 80% – до $3216,7 \pm 182,5$ с.

Об'єктивним підтвердженням седативної дії клімаседу є і дані, отримані з дозами гексеналу (35 мг/кг), які самі по собі не викликають глибокого наркотичного сну, а лише сприяють тимчасовій загальмованості рухової діяльності тварин, зниженню реакції на больове подразнення. Оцінювалася низка показників стану тварин, які характеризують діяльність ЦНС (табл. 4).

З даних табл. 4 стає очевидно, що клімасед чинить виражену заспокійливу дію на ЦНС, що проявляється у зниженні рухової активності тварин, появі хиткої ходи та нетипових способів пересування (повзання на череві), у зниженні больової чут-

Таблиця 2

Вплив клімаседу на рухову активність тварин

Статистичні показники	Досліджуваний препарат	Референтний препарат
	«Клімасед»	«Клімапін»
1	70	66
2	82	82
3	72	71
4	61	78
5	64	62
6	82	80
$M \pm m$	$71,8 \pm 4,1$	$73,2 \pm 3,83$
P^*		$>0,05$

Примітка. * – P – рівень достовірності змін відносно препарату порівняння

Таблиця 3

Вплив клімаседу та клімапіну на перебіг гексеналового сну

Досліджуваний препарат	Статистичний показник	Початок сну, с	Тривалість сну, с
Контроль (спирт етиловий 40%)	1	Сон відсутній	Сон відсутній
	2	-	-
	3	-	-
	4	-	-
	5	-	-
	6	-	-
Гексенал	1	280	1840
	2	210	1730
	3	240	1900
	4	320	1790
	5	280	1780
	6	240	1650
	M	261,7	1781,7
	m	15,32	47,9
	P	$<0,05$	$<0,05$
Клімасед	1	120	2800
	2	110	3300
	3	115	3750
	4	120	3100
	5	130	3150
	6	140	3200
	M	122,5	3216,7
	m	4,78	182,0
	P	$<0,05$	$<0,05$
	P_1	$<0,05$	$<0,05$
Клімапін	1	125	2900
	2	100	3950
	3	125	3300
	4	130	3500
	5	110	2750
	6	120	3100
	M	118,3	3250,0
	m	6,7	191,5

Примітки:

1) $P < 0,05$ – достовірність змін відносно тварин контрольної групи;

2) $P_1 < 0,05$ – достовірність змін відносно тварин, які отримували гексенал.

Таблиця 4

Вплив клімаседу та клімапіну на дію підпорогових ненаркотичних доз гексеналу

Симптоми	Досліджувані препарати			
	гексенал	гексенал + (C ₂ H ₅ OH)	клімасед + гексенал	клімапін + гексенал
Збудження	2/6	2/6	0/6	0/6
Агресивність	0/6	1/6	0/6	0/6
Хитка хода	1/6	2/6	4/6	5/6
Атаксія	2/6	2/6	5/6	4/6
Нетипові способи пересування	3/6	2/6	5/6	5/6
Прострація	2/6	2/6	4/6	4/6
Тремор	0/6	0/6	0/6	0/6
Фасцикуляція	0/6	1/6	0/6	0/6
Втрата больового рефлексу	1/6	1/6	5/6	4/6
Бокове положення	0/6	1/6	3/6	3/6

ливості у відповідь на тактильне та механічне подразнення.

Таким чином, у експериментах на достатній кількості тварин з використанням адекватних методів дослідження нами встановлено, що застосування клімаседу сприяє зниженню стану тривоги у піддослідних тварин, про що свідчать показники латентного періоду та сумарного часу гексеналового сну, зменшенню больової чутливості у відповідь на тактильне чи механічне подразнення та усунення агресивності та емоційного збудження тощо. Підсумовуючи результати всіх дослідів, можна сказати, що за ступенем виразності специфічної заспокійливої дії розроблений препарат

«Клімасед» дещо переважає референтний препарат «Клімапін».

ВИСНОВКИ

1. На основі узагальненого досвіду практичної та народної медицини проведено логіко-структурний аналіз деяких видів лікарської рослинної сировини, зроблено модельний прогноз фармакологічної активності її БАР та визначено склад для потенційного лікарського засобу з седативною, гіпотензивною, спазмолітичною, протизапальною дією.

2. Запропоновано склад нового оригінального препарату – оральних крапель «Клімасед»: трава пасифлори – 100,0 г, квіти липи – 100,0 г, листя шавлії лікарської – 33,3 г, трава мелі-

си – 33,3 г, трава материнки – 66,6 г, спирт етиловий (40% об/об) – до 1000 мл.

3. Досліджено специфічну активність розробленого препарату та встановлено його виражений седативний ефект.

4. Результати досліджень дозволяють розглядати клімасед як перспективний засіб для застосування у складі комплексної терапії кардіоневрозів (легка та помірна форми), захворювань нервової системи (легких форм мігрені, неврастенії, істерії, запаморочення, безсоння), клімактеричного синдрому (метрорагії, дисменореї, гіпергідрозу), а також як засіб, що поліпшує загальний стан людей літнього віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л., 1963. – 216 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. – К., 2002. – 152 с.
4. Компендиум. Лекарственные препараты. – К.: Морион, 2007, 2008, 2009.
5. Крылов А.А., Марченко В.А., Мамчур Ф.И. Фитотерапия в комплексном лечении заболеваний внутренних органов. – К.: Здоровье, 1991. – 240 с.
6. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / Відп. ред. А.М. Гродзинський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
7. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. – М.: Медицина, 1994. – 462 с.
8. Филимонов Д.А., Порошков В.В. // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. L, №2. – С. 66-75.
9. Cioffi G., Bader A., Malafronte A. et al. // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, №4. – P. 1005-1012.

10. Filimonov D.A., Poroikov V.V., Karaicheva E.I. // *Experimental and Clin. Pharmacol. (Rus)*. – 1995. – Vol. 58, №2. – P. 56-62.
11. Lu Y., Foo L.Y. // *Phytochemistry*. – 2002. – Vol. 59. – P. 117-140.
12. Sadyt A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A. et al. // *Chim.-Pharm. J.* – 2002. – Vol. 36. – P. 21-26.

НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ ТА ЙОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

В.К.Яковенко, І.А.Вишневський*

Національний фармацевтичний університет, Житомирська фармацевтична фабрика «Vishpa»*

Ключові слова: прогнозування; фітотерапія; клімасед; специфічна активність; експериментальні тварини; седативний ефект

З метою розробки складу фітотерапевтичного лікарського препарату проведено логіко-структурний аналіз лікарської рослинної сировини (ЛРС) та зроблено модельний комп'ютерний прогноз фармакологічної активності відібраних біологічно активних речовин. За результатами проведених досліджень запропоновано склад рідкого лікарського засобу, що містить траву пасифлори, квіти липи, листя шавлії, траву меліси, траву материнки. У досліджах на тваринах вивчена специфічна активність та доведено виражений седативний ефект розробленого препарату. Результати досліджень дозволяють розглядати клімасед як перспективний засіб для застосування у складі комплексної терапії гіпертензії, захворювань нервової системи, клімактеричного синдрому та як засіб, що поліпшує загальний стан людей літнього віку.

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА И ЕГО ИССЛЕДОВАНИЕ

В.К.Яковенко, И.А.Вишневский*

Национальный фармацевтический университет, Житомирская фармацевтическая фабрика «Vishpa»*

Ключевые слова: прогнозирование; фитотерапия; климасед; специфическая активность; экспериментальные животные; седативный эффект

С целью разработки состава фитотерапевтического лекарственного препарата проведено логико-структурный анализ лекарственного растительного сырья (ЛРС) и сделан модельный компьютерный прогноз фармакологической активности отобранных биологически активных веществ. В результате проведенных исследований разработан состав жидкой лекарственной формы, которая содержит траву пассифлоры, цветы липы, листья шалфея, траву Melissa, траву душицы. В опытах на животных изучена специфическая активность и доказан выраженный седативный эффект разработанного препарата. Результаты исследований позволяют рассматривать климасед как перспективный препарат для применения в составе комплексной терапии гипертензии, заболеваний нервной системы, климактерического синдрома и как средство, улучшающее общее состояние людей пожилого возраста.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,
пл. Повстання, 17. (57) 757-55-49.
E-mail: v.jakovenko@gmail.com.
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 04.09.2012 р.