

УДК 547.9

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЗВЕРОБОЯ ТРАВЫ

© 2009 В.А. Куркин, А.В. Дубищев, О.Е. Правдивцева, Л.Н. Зими́на, А.А. Аюпова,
Е.А. Боткин

Самарский государственный медицинский университет

Статья получена 07.08.2009

Зверобоя трава является перспективным сырьем для получения отечественных эффективных антидепрессантных лекарственных средств. Разработанные нами препараты «Зверобоя настойка» и «Зверобоя экстракт сухой», а также флавоноид бисапигенин, выделенный нами из травы зверобоя продырявленного, были исследованы на белых беспородных крысах в тесте «Отчаяние» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» для выявления антидепрессантной и анксиолитической активности. Было установлено, что разработанные новые лекарственные средства, а также бисапигенин обладают выраженной антидепрессантной и анксиолитической активностью.

Ключевые слова: *нейротропная активность, зверобоя трава, антидепрессанты, флавоноиды*

В настоящее время в медицинской практике наблюдается тенденция к все более широкому применению фитопрепаратов для лечения и профилактики различных заболеваний. Это связано с тем, что лекарственные средства на растительной основе сочетают в себе широту и мягкость терапевтического действия с отсутствием значительного числа побочных эффектов в случае рационального применения. Именно поэтому целесообразным, на наш взгляд, является применение фитопрепаратов для лечения хронических заболеваний, в том числе патологий центральной нервной системы (ЦНС). Депрессия является достаточно распространенным заболеванием ЦНС, причем существует тенденция к росту данной заболеваемости [3]. Среди главных причин этого явления можно назвать стресс, психоэмоциональное напряжение и экологическое неблагополучие окружающей среды. Перспективным источником растительных средств, на основе которого возможно получение отечественных эффективных антидепрессантных препаратов, является зверобоя трава.

Трава зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) и зверобоя пятнистого (четырёхгранного) (*Hypericum maculatum* Crantz.) широко применяется в нашей стране в качестве противовоспалительного, антимикробного

и вяжущего лекарственного средства [1, 2]. В то же время, за рубежом этот вид сырья является основой для антидепрессантных препаратов, таких как «Деприм», «Негрустин» и «Гелариум Гиперикум» [3, 4]. Однако, несмотря на широкое применение препаратов на основе травы зверобоя, остается открытым вопрос относительно того, какая группа биологически активных соединений, обуславливает антидепрессантный эффект. Следствием этого является отсутствие унифицированного подхода к анализу сырья и препаратов зверобоя. Создание импортозамещающих антидепрессантных препаратов возможно только на основе детального изучения химического состава сырья зверобоя, физико-химических и фармакологических свойств индивидуальных соединений. В литературных источниках сообщается о наличии антидепрессантных свойств гиперического и гиперфорина, причем для последнего компонента нами также выявлена нейротропная активность [5]. Однако в лекарственных препаратах данные компоненты встречаются в незначительных количествах. Следовательно, работа по выделению индивидуальных соединений из травы зверобоя и исследованию их биологического действия в сравнении с комплексными препаратами представляется актуальным и важным. Ранее нами также был обнаружен выраженный антидепрессантный эффект для флавоноида гиперозида, однако не подтверждены данные зарубежных ученых относительно антидепрессантных свойств для рутина [6].

Разработанный нами подход к анализу сырья и препаратов травы зверобоя, сочетающий в себе определение суммы флавоноидов и антраценпроизводных и позволяющий проводить оценку содержания основных БАС в сырье и препаратах зверобоя, создал предпосылки для создания новых антидепрессантных лекарственных средств «Зверобоя настойка» и «Зверобоя экстракт сухой».

*Куркин Владимир Александрович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии.
E-mail: vakur@samaramail.ru*

Дубищев Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Правдивцева Ольга Евгеньевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии

Зими́на Любовь Николаевна, аспирант

Аюпова Алия Алиевна, студентка

Боткин Евгений Александрович, студент

Целью нашей работы является изучение нейротропной активности новых лекарственных средств и некоторых индивидуальных биологически активных соединений зверобоя травы.

Как известно, депрессия проявляется проявлением страха и тревоги, поэтому оценку нейротропной активности проводили с использованием теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» (анксиолитическая активность) и «Отчаяние» (антидепрессантная активность). Методика теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» проводится с целью выявить анксиолитическую активность лекарственных препаратов. Она основана на способности животных под действием препаратов преодолевать естественный страх перед падением с высоты и открытыми площадками. При этом фиксируются время пребывания животного в открытых и закрытых рукавах, а также на центральной площадке в течение 5 минут. Тест «Отчаяние» позволяет выявить антидепрессантную активность лекарственных препаратов. В течение 5 минут фиксируется время активных попыток животных выбраться из воды. Исследования проводили на белых беспородных крысах обоего пола, при этом животные содержались в условиях вивария на обычном рационе. В каждом опыте нами были использованы по 8 животных. Исследуемые препараты вводили внутривентрикулярно через зонд в течение 10 дней. Последний раз вводили за 30 минут до начала исследования. В качестве препаратов сравнения нами были использованы феназепам в дозе 0,5 мг на кг массы тела животного для оценки анксиолитического действия. Для сравнения антидепрессантного эффекта фитопрепаратов нами использовался amitриптилин в дозе 5 мг на кг массы тела животного.

Нами был исследован новый лекарственный препарат «Зверобоя настойка», полученный на основе травы зверобоя продырявленного в соотношении сырье-экстрагент 1:5. Экстрагентом для нашего препарата являлся 70% этиловый спирт, в отличие от промышленного препарата, для которого используется 40% этиловый спирт. Как было показано ранее [4], «Зверобоя настойка» отличается от препарата с аналогичным названием, выпускаемого промышленным способом, более высоким содержанием основных БАС и более выраженным фармакологическим эффектом. Данный препарат вводили животным из расчета 100 мг на кг

массы тела животного. Для этого 1 мл препарата разводили в 50 мл воды очищенной. В контроле использовали раствор, состоящий из 1 мл 70% спирта этилового и 50 мл воды очищенной.

Далее нами проводилось исследование «Зверобоя экстракта сухого», полученного из травы зверобоя продырявленного. Для этого ранее нами был получен жидкий экстракт зверобоя в соотношении сырье-экстрагент 1:1. В качестве экстрагента для этого препарата использовался 70% этиловый спирт. «Зверобоя сухого экстракта» был получен путем высушиванием жидкого экстракта. Для эксперимента мы использовали сухой экстракт в дозе 2 мг/кг. Вводили животным препарат, смешанный с 1% раствором крахмала. Контрольная группа крыс при этом получала 1% раствор крахмала.

В качестве одного из препаратов сравнения нами был использован «Деприм». Для этого таблетки освобождали от оболочки и растирали в фарфоровой ступке. Данный препарат также смешивали с раствором крахмала и вводили животным из расчета 10 мг/кг. Содержание основных БАС данных препаратов отражено в таблице 1. Кроме того, нами были исследованы биологические свойства биаспигенина – индивидуального БАС, выделенного нами ранее из травы зверобоя продырявленного с помощью колоночной хроматографии. Его вводили однократно, параллельно сравнивали эффекты однократного введения amitриптилина и феназепам.

Таблица 1. Содержание основных БАС в исследуемых препаратах

№ п/п	Препарат	Содержание флавоноидов в пересчете на рутин (%)	Содержание антраценпроизводных в пересчете на гиперин (%)
1	настойка зверобоя	0,61	0,011
2	зверобоя экстракт сухой	17,50	0,515
3	Деприм	3,20	0,137

Примечание к табл. 1-5: * – различия достоверны по отношению опыта и контроля при $P \leq 0,05$; ** – при $P \leq 0,01$

Таблица 2. Результаты исследования поведения животных в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт»

№ п/п	Название препарата	Латентный период, секунды	Пребывание в открытых рукавах, секунды	Пребывание в закрытых рукавах, секунды	Пребывание на центральной площадке, секунды	Число заходов в открытые рукава	Число заходов в закрытые рукава
1	контроль	4,4±2,2	4,2±2,0	287,5±3,9	3,9±1,2	0,7±0,3	2,4±4,3
	н-ка зверобоя	8,6±5,6	2,5±1,6	280,5±6,5	8,4±3,7	0,3±0,2	2,1±0,6
2	контроль	2,3±0,8	15,3±12,1	236,7±37,56	47,3±28,1	1,3±0,8	2,8±0,9
	экстракт зверобоя сухой	3,4±0,8	30,7±15,4	213,3±31,9	52,6±18,6	2,6±1,2	3,4±0,5
3	контроль	1	8,3±5,9	275,7±15,1	16,0±9,4	0,7±0,4	2,7±0,8
	Деприм	1,1±0,1	18,5±9,8	154,6±49,4	125,8±47,0*	2,0±0,57	2,4±0,5
4	контроль	1,7±0,7	4,7±2,2	278,2±6,7	15,3±6,4	3,3±1,3	2,8±0,7
	Феназепам	2,6±1,0	37,0±27,3	224,2±38,4	36,2±12,7	4,2±2,1	3,4±0,8

Таблица 3. Результаты исследования поведения животных в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт»

№ п/п	Название препарата	Латентный период, секунды	Пребывание в открытых рукавах, секунды	Пребывание в закрытых рукавах, секунды	Пребывание на центральной площадке, секунды	Число заходов в открытые рукава	Число заходов в закрытые рукава
1	контроль	1,7±0,7	4,7±2,2	278,2±6,7	15,3±6,4	3,3±1,3	2,8±0,7
2	Бисапигенин	2,2±0,8	28,9±11,8	244,5±20,7	27,7±15,7	3,3±1,6	2,8±0,8
3	Феназепам	2,6±1,0	37,0±27,3	224,2±38,4	36,2±12,7	4,2±2,1	3,4±0,8

Таблица 4. Результаты исследования поведения животных в методике теста «Отчаяние»

№ п/п	Название препарата	Время активного движения
1	контроль	78,3±13,8
	настойка зверобоя	97,9±15,2
2	контроль	63,6 ± 8,6
	зверобоя экстракт сухой	121,3±10,0**
3	контроль	63,6±8,6
	Деприм	94,3±12,3
4	контроль	64,2±7,4
	Амитриптилин	138,3±11,9**

Таблица 5. Результаты исследования поведения животных в методике теста «Отчаяние»

№ п/п	Название препарата	Время активного движения
1	контроль	91,7±6,9
2	Бисапигенин	145,0±10,6*
3	Амитриптилин	103,0±8,3

Полученные результаты наглядно свидетельствуют о выраженном антидепрессантном действии фитопрепаратов на основе зверобоя травы, сравнимом с эффектом амитриптилина. Как видно из результатов, приведенных в таблицах 1-5, под действием исследуемых препаратов существенно увеличивается время активных попыток животных выбраться из воды. Так, сухой экстракт зверобоя увеличивает антидепрессантный эффект почти в 2 раза по сравнению с контролем. Настойка зверобоя продырявленного и «Деприм» увеличивают время движения животного в эксперименте на 25% и 48% соответственно. У исследованных фитопрепаратов обнаружена также некоторая анксиолитическая активность. Фитопрепараты значительно увеличивают время пребывания животных на открытых площадках приподнятого крестообразного лабиринта. Причем в случае исследования настойки зверобоя продырявленного время пребывания животного на центральной площадке приподнятого крестообразного лабиринта увеличивается в 2 раза. В случае сухого экстракта зверобоя и препарата «Деприм» в 2 раза возрастает время пребывания животных в открытых рукавах. Следует отметить, что «Зверобоя экстракт сухой», разработанный нами, показывает результаты, сопоставимые с зарубежным лекарственным средством «Деприм», а в некоторых случаях и

превосходя его. Однако последний мы использовали в большей дозировке, учитывая процентное содержание основных БАС в анализируемых лекарственных средствах (табл. 1).

Выводы: обнаруженная нами антидепрессантная активность флавоноидного вещества бисапигенина показывает, что этот компонент также влияет на развитие фармакотерапевтического эффекта препаратов зверобоя. При исследовании антидепрессантной активности происходит увеличение времени движения животных на 58%. В случае исследования анксиолитической активности бисапигенина увеличивается время пребывания на центральной площадке на 81%, а пребывание в открытых рукавах возрастает в 6 раз. Это обстоятельство является очень важным, ведь данный компонент является уникальным для зверобоя травы. Следовательно, необходимым условием является обнаружение этого компонента при фитохимическом исследовании сырья и препаратов зверобоя травы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Государственная Фармакопея СССР. - Одинадцатое издание. - Вып. 2. - М.: Медицина, 1990. - 400 с.
2. Куркин, В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). - 2-е изд., перераб. и доп. / В.А. Куркин. - Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2007. - С. 794-799.
3. Куркин, В.А. Анализ номенклатуры антидепрессантных лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации / В.А. Куркин, Е.П. Глушкова, О.Е. Правдивцева, Л.Н. Зимина // Фармацевтический менеджмент. - 2008. - № 3. - С. 3-5.
4. Правдивцева, О.Е. Обоснование ресурсосберегающих технологий производства и переработки сырья зверобоя / О.Е. Правдивцева, В.А. Куркин // Специальный выпуск «III Всероссийская научно-практическая конференция «Процессы, технологии, оборудование и опыт переработки отходов и вторичного сырья». Издательство: Самарский научный центр Российской академии наук. - 2008. - С. 156-158.
5. Куркин, В.А. Исследование сырья и препаратов зверобоя / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, А.В. Дубищев, Д.В. Кадацкая, Г.Г. Запесочная, И.П. Жданов // Фармация. - 2005. - Т. 53, № 3. - С. 23-25.
6. Butterweck, V. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test / V. Butterweck, G. Jurgenliemk, A. Nahrstedt et al. // *Planta Medica*. - 2000. - Vol. 66. - P. 3-6.

STUDYING OF NEUROTROPICAL ACTIVITY OF NEW MEDICINAL PREPARATIONS FROM ST.-JOHN'S WORT

© 2009 V.A. Kurkin, A.V. Dubishchev, O.E. Pravdivtseva, L.N. Zimina, A.A. Ayupova, E.A. Botkin
Samara State Medical University
Article is received 2009/08/07

St.-John's wort is perspective raw material for reception domestic effective antidepressive medical preparations. The preparations developed by us «Hyperici tincture» and «Hyperici extract dry», and also flavonoid bisapygenin, allocated by us from herbs of *Hypericum perforatum* L., have been investigated on white not purebred rats in the test «Despair» and «The raised crosswise labyrinth» for revealing antidepressive and anxiolytic activity. It has been established, that the developed new medical preparations and also bisapygenin possess expressed antidepressive and anxiolytic activity.

Key words: *neurotropic activity, St.-John's wort, antidepressants, flavonoids*

Vladimir Kurkin, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy. E-mail: vakur@samaramail.ru
Alexei Dubishchev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pharmacology Department
Olga Pravdivtseva, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy
Lyubov Zimina, Graduate Student
Aliya Ayupova, Student
Evgeniy Botkin, Student