

УДК 615.322:612.822.54:547.262:582.949.2

С.А.Данилов, С.Ю.Штриголь

ВЗАЄМОДІЯ ПРЕПАРАТІВ СОБАЧОЇ КРОПИВИ З ПРИГНІЧУВАЛЬНИМИ ТА ЗБУДЖУВАЛЬНИМИ НЕЙРОТРОПНИМИ РЕЧОВИНАМИ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Резюме. Оригінальний препарат собачої кропивы – позбавлена етанолу «суха настойка» – на відміну від офіційної настойки в седативній дозі не посилює пригнічувальної дії етанолу і тіопентал-натрію на ЦНС у мишей. Новий препарат, але не офіційна настойка редукує психомоторне збудження, викликане тіосемікарбазидом.

Обидва препарати, особливо офіційна настойка, виявляють антагонізм із стрихніном. Результати свідчать про переваги «сухої настойки».

Ключові слова: препарати собачої кропивы, етанол, тіопентал-натрій, тіосемікарбазид, стрихнін.

Вступ. У медичній практиці широко застосовуються настойки – рідкі спиртові або водно-спиртові витяжки з рослинної лікарської сировини. Як і всі спиртовмісні препарати, настойки мають певні обмеження до використання: дітям, вагітним і жінкам, що годують груддю, водіям та іншим особам (диспетчери, оператори та ін.), яким протипоказана пригнічувальна дія на ЦНС; особам, що відвикають від алкогольної залежності [2, 9]. При комбінуванні із спиртовмісними засобами можливе потенціювання пригнічувальної дії низки лікарських препаратів (клонідин, барбітурати, нейролептики, транквілізатори тощо), збільшення токсичності багатьох протимікробних препаратів, небезпечно посилення гіпоглікемічної дії цукрознижувальних препаратів у хворих на цукровий діабет [6]. З урахуванням цих недоліків спиртовмісних препаратів та високого попиту на рослинні препарати актуальним є створення нової лікарської форми – позбавленої спирту сухої настойки [4, 8].

Сушу настойку собачої кропивы (СНСК) виготовлено доктором фарм. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським (Національний фармацевтичний університет) шляхом заміщення рідкого екстрагенту (етанолу) на суху допоміжну речовину (сахарозу). СНСК – зеленувато-жовтий порошок із характерним запахом. За наявності іридоїдів і вмістом флавоноїдів СНСК не поступається офіційній настойці собачої кропивы НСК. За седативним ефектом вона перевершує НСК і, на відміну від останньої, позбавлена негативного впливу на координацію рухів, фізичну витривалість і пам'ять, є відносно нешкідливою речовиною (VI клас токсичності) [4, 8].

Мета дослідження. З'ясувати можливу взаємодію двох препаратів собачої кропивы (СНСК, НСК) із нейротропними речовинами різної спрямованості дії – пригнічувальною та збуджувальною.

Матеріал і методи. Дослідження виконано в зимово-весняний період на білих мишах-самцях масою 20-25 г, яких утримували в стандартних умовах виварію, тривалість світлового дня 10 год. СНСК розчиняли у воді. Препаратом порівняння слугувала НСК виробництва ВАТ „Фітофарм” (серія 81109). Препарати вводили в шлу-

нок у седативній дозі 2,5 г/кг протягом 7-10 діб, востаннє за 40-60 хв до тестування.

Як речовини пригнічувального типу дії (у наркозних дозах) обрано етиловий спирт (12,5 % розчин, 5,5 г/кг доочеревинно [5]) і барбітурат тіопентал-натрій (70 мг/кг доочеревинно), який часто використовують для з'ясування взаємодії фітопрепаратів [11]. Визначали латентний період бокового положення і тривалість наркозу.

Речовинами стимулювальної дії слугували інгібітор синтезу ГАМК тіосемікарбазид (ТСК) і антагоніст гліцинергічного гальмування в ЦНС стрихнін. ТСК вводили п/ш у субконвульсивній дозі 5 мг/кг для моделювання психомоторного збудження [3], седативну дію препаратів собачої кропивы на даній моделі досліджували за тестом „відкритого поля” [5, 7]. За допомогою стрихніну (1,2 мг/кг підшкірно) моделювали судомний синдром [1]. Тяжкість судом оцінювали в балах: 1 – здригання, 2 – маневний „дикий” біг, 3 – клонічні судоми, 4 – клоніко-тонічні судоми, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія з летальним кінцем [10].

Для статистичної обробки результатів використовували критерій t Стьюдента при нормальному розподілі або непараметричний критерій W Уайта за його відсутності. Дані, облік яких проводився в альтернативній формі, обробляли за кутовим перетворенням Фішера. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Як видно з табл. 1, НСК посилювала наркозний ефект етанолу: на 16,7 % зростала кількість тварин, у яких настало бокове положення ($p > 0,05$), скорочувався його латентний період у 2,4 раза ($p > 0,1$), достовірно збільшувалася тривалість наркозу в середньому у 2,2 раза ($p < 0,05$). Це може бути зумовлено як біологічно активними речовинами собачої кропивы, так і наявністю етилового спирту в складі настойки. СНСК порівняно з НСК зменшувала кількість мишей із боковим положенням на 25 % ($p < 0,05$) і редукувала його час до рівня контролю. Отже, СНСК не потенціює пригнічувальної дії етанолу.

Аналогічна закономірність спостерігалася при взаємодії препаратів собачої кропивы з тіопентал-натрієм (табл. 2). Латентний період боково-

Таблиця 1

Вплив препаратів собачої кропиви на перебіг етанолового наркозу (5,5 г/кг) у мишей (M±m)

Показник	Контроль (етанол), n=6	Настойка собачої кропиви (2,5 г/кг) + етанол, n=6	Суша настойка собачої кропиви (2,5 г/кг) + етанол, n=8
Кількість тварин, у яких настало бокове положення	5 (83,3 %)	6 (100 %)	6 (75 %) [#]
Латентний період бокового положення, хв	22,8±7,09	9,33±2,58	11,7±3,22
Тривалість бокового положення у тварин, що впали до наркозу, хв	79,8±6,51	175,7±37,3*	82,8±5,32 [#]
Тривалість бокового положення в групі в цілому, хв	66,5±15,0	175,7±37,3*	62,1±12,1 [#]

Примітка. * – статистично значимі відмінності з показником контрольної групи (p<0,05); [#] – статистично значимі відмінності з показником тварин, що отримували настойку собачої кропиви (p<0,05)

Таблиця 2

Вплив препаратів собачої кропиви на перебіг тіопенталового наркозу (70 мг/кг) у мишей (M±m)

Показник	Контроль (n=7)	Настойка собачої кропиви, 2,5 г/кг (n=8)	Суша настойка собачої кропиви, 2,5 г/кг (n=9)
Кількість тварин, у яких настало бокове положення	7 (100 %)	8 (100 %)	9 (100 %)
Латентний період бокового положення, хв	1,98±0,19	1,44±0,14*	1,78±0,18
Тривалість бокового положення, хв	157,1±66,3	304,6±73,5*	185,7±60,9
Летальність	14,3 % (1/7)	25 % (2/8)	0 % (0/8) [#]

Примітка. * – статистично значимі відмінності з показником контрольної групи (p<0,05); [#] – статистично значимі відмінності з показником тварин, що отримували настойку собачої кропиви (p<0,05)

го положення на тлі НСК вірогідно скорочувався в 1,4 раза (p<0,05), а тривалість наркозу зростала майже вдвічі (p<0,05). До того ж 25 % мишей, яким вводили НСК, загинули від зупинки дихання невдовзі після виходу з бокового положення або не виходячи з нього. СНСК на відміну від НСК не змінювала латентного часу настання наркозу та його тривалість порівняно з контролем, а летальність мишей, які отримували СНСК, дорівнювала 0% (p<0,05 проти показника на тлі НСК). Таким чином, СНСК на відміну від НСК не потенціє барбітурового наркозу.

Результати вивчення ефектів СНСК і НСК на моделі психомоторного збудження, що його викликає ТСК, наведено в табл.3. ТСК вірогідно збільшував рухову та дослідницьку активність у „відкритому полі” (p<0,02), переважно за рахунок обстеження отворів. Вегетативний супровід емоційних реакцій (дефекації, уринації) мав тенденцію до зниження, а кількість активів грумінгу – до збільшення в середньому на 61 %. Саме за рахунок грумінгу сума показників емоційності в середньому на 15% перебільшила контрольне значення. Сума всіх активностей зросла на 43,6 % (p<0,02).

НСК на тлі інгібування ГАМК-ергічних процесів збільшувала рухову активність. З боку вертикального компонента орієнтовно-дослідницьких реакцій (стійки) мало місце типове послаблення, а вплив на обстеження отворів спрямовувався протилежно такому в інтактних тварин: показник зростав. Емоційні реакції також змінювались інакше, ніж в інтактних тварин: інтенсивніше відбувався грумінг, що може свідчити про додаткову розгальмованість за рахунок дії етанолу, і хоча кількість фекальних болюсів зменшувалась, сума показників емоційності не знижувалась.

СНСК дещо зменшувала рухову активність порівняно з групою контрольної патології, що отримувала ТСК, майже не впливала на орієнтовно-дослідницькі та пригнічувала емоційні реакції, особливо кількість дефекацій. Сума всіх активностей помірно знижувалась відносно контрольної патології (p>0,1) і, в протилежність ефекту НСК, не мала значущих відмінностей з інтактним контролем. Отже, седативна дія СНСК виявляється і в інтактних тварин [4, 8], і на моделі психомоторного збудження, індукованого послабленням ГАМК-ергічних гальмівних процесів.

На моделі стрихнінових судом обидва препарати собачої кропиви чинили антивоконвульсивну дію, причому НСК дещо ефективніша за СНСК (табл. 4). На тлі обох препаратів зростав латентний період судом – значуще під впливом НСК ($p < 0,01$) і на рівні тенденції під дією СНСК ($p > 0,1$). НСК зменшувала тяжкість нападів удвічі,

їхню кількість на 1 тварину – майже втричі, а летальність – на 57,1 % ($p < 0,01$).

СНСК демонструвала тенденцію до зменшення тяжкості судом ($p > 0,1$), дещо – на 25 % – редукувала кількість тварин із найнебезпечнішими тонічними нападами ($p > 0,05$). Високу проти-судомну ефективність СНСК доводить зниження

Таблиця 3

Вплив препаратів собачої кропиви на показники тесту «відкрите поле» на моделі збудження, викликаного тіосемікарбазидом ($M \pm m$)

Показники (за 3 хв)	Інтактний контроль (n=13)	ТСК (n=13)	Настойка собачої кропиви (2,5 г/кг) + ТСК (n=10)	Суша настойка собачої кропиви (2,5 г/кг) + ТСК (n=11)
Локомоторна активність (перетнуто квадратів)	39,5±5,82	57,1±4,91* (+44,6 %)	63,5±8,36* (+60,8/+11,2 %)	50,9±6,88 (+28,9/-10,9 %)
Орієнтовно-дослідницька активність:				
– стійки	6,00±1,24	8,54±1,24 (+42,3 %)	4,18±1,33 [#] (-30,3/-51,1 %)	5,90±6,88 (-1,7/-30,9 %)
– отвори	11,0±1,41	16,5±1,93* (+50,0 %)	19,1±3,04* (+73,6/+15,8 %)	17,0±1,43 (+54,5/+3,0 %)
– сума	17,0±1,99	25,0±2,49* (+47,1 %)	23,3±4,28 (+37,1/-6,8 %)	22,9±2,26 (+34,7/-8,4 %)
Емоційні реакції:				
– грумінг	1,15±0,48	1,85±0,48 (+60,9 %)	2,36±1,07 (+105/+27,6 %)	0,70±0,30 (-39,1/-62,2 %)
– болюси	0,92±0,24	0,85±0,25 (-7,6 %)	0,18±0,09* [#] (-80,4/-78,8 %)	0,40±0,07* (-56,5/-52,9 %)
– уринації	0,46±0,24	0,23±0,08 (-50,0 %)	0,45±0,19 (-2,2/+95,7 %)	0,60±0,10 (+30,4/+161 %)
– сума	2,54±0,74	2,92±0,58 (+15,0 %)	2,99±1,04 (+17,7/+2,4 %)	1,70±0,41 (-33,1/-41,8 %)
Сума всіх активностей	59,2±7,57	85,0±6,82* (+43,6 %)	89,5±11,8* (+51,2/+5,3 %)	77,2±9,04 (+30,4/-9,2 %)

Примітка. ТСК – тіосемікарбазид; * – статистично значимі відмінності з контролем ($p < 0,05$); [#] – статистично значимі відмінності з показником групи, що отримувала ТСК ($p < 0,05$). У дужках у колонці ТСК – відмінності з інтактним контролем, %; в інших колонках у числівнику – відмінності з інтактним контролем, у знаменнику – з мишами, що отримували ТСК, %

Таблиця 4

Вплив препаратів собачої кропиви на судомний синдром, викликаний у мишей стрихніном

Показник	Контроль (n=7)	Настойка собачої кропиви, 2,5 г/кг (n=7)	Суша настойка собачої кропиви, 2,5 г/кг (n=8)
Латентний період клонічних і тонічних судом, хв	6,42±0,68	32,7±7,60*	10,4±2,99 [#]
Тяжкість судом, бали	4,86±0,42	2,14±0,83*	4,25±0,37 [#]
Число клонічних і тонічних нападів на одну мишу	2,71±0,56	1,00±0,41*	8,38±3,22 [#]
Кількість мишей із судомами, %:			
клонічними	100	57,1*	100 [#]
тонічними	87,5	14,3*	62,5 [#]
Летальність,	71,4 % (5/7)	14,3 %* (1/7)	25,0 %* (2/8)
Час загибелі, хв	8,21±0,80	5,50	6,38±0,68

Примітка. За відсутності клонічних (тонічних) судом латентний період вважали 60 хв. Інші умовні позначення такі ж, як і в табл. 1

летальності на 46,5 % ($p < 0,05$); її статистично значимі відмінностей на тлі СНСК і НСК відсутні. Вірогідне зростання кількості судомних нападів (у 3 рази проти контролю) пояснюється тим, що в значній кількості мишей, які вижили під впливом СНСК, вони встигли розвинути, тим часом як у контролі вже другий-третій напад зазвичай був смертельним. Вища, ніж у СНСК, протисудомна активність НСК на стрихніновій моделі, очевидно, зумовлена додатковим гальмівним впливом етанолу на ЦНС.

Отримані результати підтверджують важливість біофармацевтичного підходу при розробці фітопрепаратів. СНСК вигідно відрізняється від НСК відсутністю потенціювання центральних ефектів пригнічувальних засобів та здатністю редукувати ефекти збудження ЦНС різного генезу – викликаного дефіцитом ГАМК-ергічних і гліцинергічних гальмівних механізмів. Це дає підставу вважати, що створення лікарського препарату з СНСК дозволить забезпечити вибірко-вий седативний вплив на ЦНС без несприятливої взаємодії з іншими нейротропними засобами та розширити контингент пацієнтів, що отримують препарати собачої кропивы, за рахунок таких категорій, яким протипоказані спиртотмісні лікарські препарати.

Висновки

1. Позбавлений етилового спирту оригінальний препарат собачої кропивы – суха настояйка (допоміжна речовина – сахароза) на відміну від офіційної настойки в седативній дозі не посилює пригнічувальної дії етанолу і тиопентал-натрію на ЦНС.

2. Суха настояйка, але не офіційна настояйка собачої кропивы, редукує психомоторне збудження, викликане інгібуванням ГАМК-ергічних гальмівних процесів тиосемікарбазидом. Обидва препарати чинять значну протисудомну дію на моделі пригнічення гліцинергічних гальмівних механізмів стрихніном (офіційна настояйка є ефективнішою).

Перспективи подальших досліджень. Доцільно визначити порівняльний вплив препаратів собачої кропивы в різних лікарських формах на вміст гальмівних і збуджувальних нейротрансмітерів у головному мозку.

Література

1. Головенко М.Я. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів / М.Я.Головенко, Л.О.Гро-

мов // Метод. рекомендації. – К.: Авіцена, 20-2003. – 26 с.

- Гудзенко О.П. Актуальні аспекти ринку дитячих лікарських форм в Україні / О.П.Гудзенко, О.Д.Нем'ятих // Фармацев. ж. – 2008. – № 6. – С. 26-31.
- Данилов С.А. Моделювання психомоторного збудження в мишей за допомогою тиосемікарбазиду / С.А.Данилов, С.Ю.Штриголь // Укр. ж. клін. та лаб. медицини. – 2010. – Т. 13, № 6. – С. 55-57.
- Данилов С.А. Порівняльна характеристика психотропних властивостей препаратів собачої кропивы в різних лікарських формах / С.А.Данилов, С.Ю.Штриголь // Актуал. пит. створення нов. лікар. засобів: матеріали Всеукр. наук.-практ.конф. студ. та мол. вчених (21 квітня 2011 р.). – Х.: НФаУ, 2011. – С. 281.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
- Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Лепяхина, В.И.Петрова. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. – С.177-180.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У.Хабриева – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
- Седативна дія та вплив препаратів собачої кропивы на тривожність, пам'ять, депресивну поведінку й фізичну витривалість / С.А.Данилов, С.Ю.Штриголь, Д.І.Дмитрієвський [та ін.] // Актуал. пробл. сучасної медицини. – 2011. – Т. 11, вип. 2. – С. 19-22.
- Фармацевтическая опека: атлас / [Зупанец И.А., Черных В.П., Москаленко В.Ф. и др.]; под ред. И.А.Зупанца, В.П.Черных. – К.: Фармацевт Практик, 2004. – 166 с.
- Штриголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С.Ю.Штриголь. – Х.: Авеста-ВЛТ, 2007. – 360 с.
- Pharmacological studies on the sedative-hypnotic effect of Semen Ziziphi spinosae (Suanzaoren) and Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae (Danshen) extracts and the synergistic effect of their combinations / X.Sh.Fang, J.F.Hao, H.Y.Zhou [et al.] // Phytomedicine. – 2010. – Vol. 17. – P. 75-80.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ПУСТЫРНИКА С УГНЕТАЮЩИМИ И ВОЗБУЖДАЮЩИМИ НЕЙРОТРОПНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

С.А.Данилов, С.Ю.Штриголь

Резюме. Оригинальный препарат пустырника – лишенная спирта «сухая настояйка» – в отличие от официальной настойки в седативной дозе не усиливает угнетающее действие этанола и тиопентал-натрия на ЦНС у мышей. Новый препарат, но не официальная настояйка, редуцирует психомоторное возбуждение, вызванное тиосемікарба-

зидом. Оба препарата, особливо офіційна настоянка, проявляють антагонізм со стрихніном. Результати свідчать про перевагах «сухої настоянки».

Ключевые слова: препарати пустырника, етанол, тиопентал-натрий, тиосемикарбазид, стрихнин.

INTERACTION OF DOG NETTLE PREPARATIONS WITH DEPRESSIVE AND EXCITATIVE NEUROTROPIC SUBSTANCES

S.A.Danylov, S.Yu.Shtryhol'

Abstract. An original medicinal form of dog nettle (an alcohol-free «dry tincture») in contrast to the officinal tincture doesn't enhance the depressive action of ethanol and thiopental sodium in a sedative dose on the CNS in mice. A novel medicinal form but not an officinal tincture reduces thiosemicarbazide-induced psychomotor excitement. Both drugs, especially, the officinal tincture, demonstrate antagonism with strychnine. The results are indicative of an advantage of the «dry tincture».

Key words: preparations of dog nettle, ethanol, thiopental sodium, thiosemicarbazide, strychnine

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 3 (59). – P. 86-90

Надійшла до редакції 2.06.2011 року

© С.А.Данилов, С.Ю.Штриголь, 2011

Науково-практична конференція

“Мультифокальний атеросклероз: епідеміологія, діагностика, лікування”

8 листопада 2011 року
м. Київ

Адреса оргкомітету:

Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад.
М.Д.Стражеска” НАМН України
вул. Народного ополчення, 5
м. Київ-151, 03680
тел. (044) 249-70-29