

«

**ОТЧЕТ**  
**ПО ДОКЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ**  
**СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАТНОЙ**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ, ОБЛАДАЮЩИХ СЕДАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ. СВЕДЕНИЯ О ФИТОХИМИЧЕСКОМ СОСТАВЕ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ И КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ	6
1.1. Общие сведения о растениях, обладающих седативной активностью	12
1.2. Сведения о химическом составе и применении пассифлоры инкарнантной	27
ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ	35
2.1. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) на снотворные эффекты наркотических средств	36
2.2. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональное поведение у белых крыс	50
2.3. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на спонтанную двигательную активность (СДА) мышей	53
2.4. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на двигательную гиперактивность, вызванную фенамином	54
2.5. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) на выработку условной реакции пассивного избегания у белых крыс (УРПИ)	56
2.6. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработку условной реакции активного избегания (УРАИ)	57
2.7. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработку	59

ку условной реакции зрительной дифференцировки у белых крыс (УРЗД)

2.8. Оценка анальгетической активности сухого экстракта пассифлоры инкарнантной 61

2.9. Оценка противорвотного действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной 63

2.10. Влияние экстракта пассифлоры инкарнантной на гемолиз эритроцитов, вызванный свободнорадикальными реакциями и другими факторами 64

2.11. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на кинетику окисления липидов и антиоксидантную систему 65

2.12. Противовоспалительная активность сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) 70

2.13. Изучение спазмолитической активности сухого экстракта пассифлоры инкарнантной 73

### ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ

3.1. Изучение влияния СЭПИ на функциональное состояние центральной нервной системы

3.2. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы

3.3. Изучение влияния сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на функциональное состояние мочевыделительной системы

3.4. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта

3.5. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на показатели гемостаза и картину периферической крови у белых крыс

### ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ 79

4.1. Нейропротекторное действие сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) при экспериментальной гемической гипоксии	79
4.2. Нейропротекторное действие сухого экстракта пассифлоры инкарнантной при экспериментальной гипобарической гипоксии у крыс	80
4.3. Влияние экстракта пассифлоры инкарнантной на нарушение когнитивных функций у белых крыс, вызываемые различными факторами	79-80
4.3.1. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработку и сохранение условной реакции пассивного избегания (УРПИ) на фоне амнезии, вызванной электрошоком	89
4.3.2. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на нарушение когнитивных функций и состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты у крыс с длительной алкогольной интоксикацией	91
4.4. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработанное патологическое влечение к алкоголю	95
4.5. Изучение антистрессорного действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной	97
4.6. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на эмоционально-поведенческие реакции у крыс с депрессивно-подобным состоянием	100
<b>ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ</b>	<b>106</b>
5.1. Изучение острой токсичности	106
5.2. Изучение возможной хронической токсичности сухого экстракта пассифлоры инкарнантной	109
<b>ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ВИДОВ ТОКСИЧНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ</b>	<b>138</b>
6.1. Изучение возможных алергизирующих свойств сухого экстракта	138

пассифлоры инкарнантной

6.3. Оценка возможного иммунотоксического действия сухого экс- 143  
тракта пассифлоры инкарнантной

6.4. Оценка возможного эмбриотоксического и тератогенного дей- 145  
ствия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 158

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается тенденция к росту уровня психопатологических расстройств, особенно различных психогенных невротических нарушений (Пилягина, 2000). Сложившуюся ситуацию потенцируют разные социально-психологические и биологические факторы (социально-экономические проблемы, глобальная информационная перенасыщенность, хроническая усталость, экологическая ситуация, ухудшение качества жизни), что приводит к дистрессу, проявляющемуся повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, раздражительностью, напряженностью, тревогой, снижением настроения, потерей привычных интересов, ангидонией, немотивированными страхами, нарушениями сна и т. п. (Александровский, 1993; Карвасарский, 1990). В связи с этим, на протяжении последних нескольких десятилетий отмечается увеличение спроса населения на седативные средства растительного происхождения. Их потребление растет с каждым годом, особенно четко это прослеживается в развитых странах и странах, с так называемой, кризисной экономикой (Киселева, 2001). Наряду с этим, в XX веке, особенно во второй половине, изменилась структура болезней человека. Преобладающими стали неинфекционные болезни (до 75 %), (Данные ВОЗ, Копенгаген, 2002), такие как атеросклероз с его разнообразием проявлений, неврозы, гипертоническая болезнь, болезни опорно-двигательного аппарата. При данных болезнях синтетические препараты зачастую не только не эффективны, но и вредны. Кроме того, неблагоприятные факторы жизни человека (экологическая обстановка, нервное перенапряжение, стресс, бытовые и производственные интоксикации, гиподинамия, изменившийся характер питания) приводят к срыву физиологических регуляторных механизмов, нарушению функции ЦНС, сердечно-сосудистой и других систем, то есть к функциональным нарушениям (предболезни). На этих стадиях изменений нет необходимости применения быстродействующих синте-

тических препаратов, имеющих, как правило, побочные явления. Достаточно бывает использование средств из целебных растений. Успехи химико-фармацевтической науки и промышленности в XX веке дали в руки врачей действительно эффективные лекарственные средства: антибиотики, гормоны, цитостатики и другие сильнодействующие препараты, в том числе, полученные из растений. Они широко применяются при лечении инфекционных заболеваний, коллагенозов, некоторых злокачественных образований и др. Но клиническая практика показала, что они имеют немало побочных явлений и осложнений, подчас не менее тяжелых, чем основная болезнь (аллергия, шок, дисбактериоз и др.). Они не безопасны при беременности, при лечении заболеваний пожилых людей и других категорий лиц. Как установлено, по данным Института изучения общественного мнения в Германии, более 50 % опрошенных отдадут предпочтение лечению препаратами растительного происхождения и только 20 % считают, что химические средства надежнее (Weiss, 1985). По данным ВОЗ, около 80 % из более чем 4 млрд. проживающих во всем мире, в рамках системы первичной медико-санитарной помощи пользуются, главным образом, традиционными лекарственными средствами растительного происхождения (Фарнсворт и соавт., 1985). Спрос на безрецептурные фитофармацевтические средства растет во всем мире: в Швейцарии объем этих лекарств достигает 36-40 % общего товарооборота на фармрынке, в США – 39 %, в Японии – 18 %, в Германии – 15 % (Эвербайн, 1994). Таким образом, основной задачей современной фитотерапии является внедрение в медицинскую практику максимального количества стандартизированных фитофармацевтических средств (в том числе, обладающих седативным эффектом) с подтвержденным действием и дозировкой, а также сужение сферы плацебо фитофармацевтических, или, так называемых, иллюзорных средств (Бок, 1981; Гостушки, 1987; Weiss, 1985). По данным экспертов ВОЗ и ЕС, несмотря на успехи синтетической химии, считается целесообразным реализация программ по разработке и производству стандартизированных эффективных и безопасных лекарственных средств на основе накопленного

опыта традиционной и народной медицины мира (Киселева, 2000; Предложения..., 1994; Фарнсфорт и соавт., 1985). Оптимальный методологический подход при разработке современных лекарственных средств природного происхождения заключается в использовании отдельных видов лекарственного сырья. При этом рецептура должна разрабатываться с учетом последних представлений об этиологии и патогенезе заболевания, а также химических и фармакологических данных об ингредиентах препарата, состоянии сырьевой базы и ряда других факторов (Киселева, 2000). Опыт применения растительных лекарственных средств в народной и традиционной медицине разных стран мира показывает, что выделенное в чистом виде из растения одно биологически активное вещество или несколько очищенных фракций действуют совсем иначе, чем галеновые препараты, которые содержат практически все группы биологически активных веществ, входящих в состав данного растения, причем в более или менее натуральных соотношениях (Гостушки, 1987; Гриневич, 1990; Лесиовская, 1993; Карпеев и соавт., 2000; Belaiche, 1979; Galle et al., 1994; Muller, Ziereis, 1994). При этом, если первые имеют сравнительно небольшую широту терапевтического действия и высокую токсичность, то нативный комплекс традиционного лекарственного средства потенциально имеет широкий спектр действия, влияет не только на пораженный орган, но и практически на все смежные системы организма, при этом обладает детоксицирующим эффектом, увеличивая сопротивляемость организма больного к влиянию негативных факторов (Гриневич, 1990; Belaiche, 1979). Исходя из этого, в настоящее время при разработке лекарственных препаратов природного происхождения наблюдается возврат к использованию лекарственных растений в целом, и комплексных препаратов из них (Гостушки, 1987; Лесиовская, 1993; Карпеев и соавт., 2000). Современными исследованиями доказано, что благодаря взаимодействию биологически активных веществ лекарственные растения могут более полно проявлять фармакологическое действие, ограничивая при этом свою токсичность (Geng et al., 1991). Явление, при котором наблюдается такое симбиотическое действие биологи-



чески активных веществ одного или нескольких растений, называют фитокиметической синергией (Belaiche, 1979). Наиболее популярными во всем мире традиционными лекарственными средствами растительного происхождения являются экстракционные препараты, притом последние среди галеновых препаратов наиболее удобны и хорошо стандартизированы (Киселева, 2000; Talbot-Montgomery, Joseph, 1997). Вследствие этого, назначение препаратов из лекарственных растений, по своей сути, направлено на активизацию естественных восстановительных процессов (самоизлечение, саногенез), отсюда действие лекарственных растений в терапевтических дозах мягкое, постепенное, без побочных явлений и привыкания, поэтому их можно принимать длительное время в тех случаях, когда химические препараты опасны или нежелательны (беременные, дети, аллергики, старики и т.д.). Существенная роль принадлежит фитотерапии в сохранении здоровья, продлении жизни, в предупреждении болезней вообще или прогрессировании уже имеющихся болезней и их обострений. Следует отметить также и экономическую сторону – с одной стороны, дороговизна все новых и новых синтетических препаратов, с другой стороны – огромные ресурсы в нашей стране дикорастущих лекарственных растений и легко возделываемых (выращиваемых) в промышленных условиях. Безусловно, лекарственные средства растительного происхождения ввиду их выраженного фармакотерапевтического действия, широкого спектра биологической активности, низкой токсичности, возможности длительного применения представляют наибольший интерес при лечении функциональных нарушений нервной системы.

## **ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ, ОБЛАДАЮЩИХ СЕДАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ. СВЕДЕНИЯ О ФИТОХИМИЧЕСКОМ СОСТАВЕ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ И КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ**

Большая распространенность экзо - и эндогенных конфликтов, депрессия и неуверенность в завтрашнем дне в наше время все чаще становятся причинами психоэмоционального стресса, неврозов и психосоматической патологии у человека.

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность аффективных расстройств в 90 –е годы в развитых странах Европы и в США составила 5-10 % против 0,4- 0,8 % к началу 60-х годов. Этот показатель отражает реальную частоту аффективных расстройств в современном мире, а его значительный рост объясняется тем, что одной из основных причин обращения за медицинской помощью становится психическая патология, в структуре которой значительное место принадлежит функциональным расстройствам нервной системы (Florio, Massie, 1995; Shorvon et al., 1995).

В настоящее время хорошо известно, что функциональные расстройства у неврологически и соматически больных пожилых людей встречаются в 2 раза чаще, чем у физически здоровых лиц того же возраста; при этом психопатологические нарушения обычно проявляются на фоне затяжных, либо хронически протекающих неврологических и соматических заболеваний (опухоли мозга, церебральный атеросклероз, нарушения мозгового кровообращения, ИБС, гипертоническая болезнь, заболевания органов дыхания, хронические инфекции, онкологические заболевания и др.). Взаимосвязи неврологической и соматической патологии у лиц пожилого возраста, в отличие от молодых людей, как правило, более сложные (Katona, 1994).

Функциональные расстройства у пациентов с признаками патологии внутренних органов чаще всего протекают с преобладанием соматизирован-

ной симптоматики и стойкой ипохондрической фиксации даже при незначительных нарушениях функций организма. Среди манифестных симптомокомплексов отмечаются многообразные телесные сенсации (головокружения, головные боли, боли в области сердца, жжение в области желудка и др.), не связанные непосредственно с соматическим заболеванием. При этом жалобы на тоску, подавленность, плохое настроение, отражающие собственно аффективную составляющую состояния, отступают на второй план. Среди частых симптомов – не всегда связанная с биоритмами соматической болезни бессонница, тревога с двигательным беспокойством, чувство потери энергии (Смулевич, 2000).

Результаты многочисленных исследований в области неврологии указывают на то, что в основе эндогенных психосоматических расстройств, по видимому, лежат нарушения синаптической передачи. Многообразие клинических проявлений депрессивных расстройств, множественность молекулярных механизмов действия антидепрессантов разных групп свидетельствуют об участии в патогенезе функциональных расстройств, взаимосвязанных нарушений ряда нейрохимических систем. В настоящее время считается наиболее обоснованным, что ключевые патогенетические механизмы психосоматических расстройств связаны с функциональным дефицитом серотонинергической системы и со сложной дисрегуляцией норадренергической системы (Murphy, 1991). Кроме того, обе эти системы тесно взаимодействуют с дофаминергической, холинергической, глутаматергической и ГАМК-ергической системами.

Одна из теорий патогенеза аффективных расстройств подчеркивает значение нарушений биологических ритмов, что проявляется в изменениях ритмической структуры многих физиологических функций – десинхронозе. Общеизвестно, что при функциональных расстройствах возникают нарушения сна, которые проявляются в трудности засыпания, неглубоком ночном сне, раннем пробуждении по утрам. В то же время в утренние и дневные часы больные испытывают ощущения сонливости, вялости, разбитости, сниже-

ние работоспособности (Краснов, 1997). Снижение общей длительности и нарушения структуры сна могут быть не только эпифеноменом, но и играть важную роль в патогенезе аффективных расстройств. Показано, что у здоровых людей недостаток сна или нарушение его периодичности (связанные, например, с работой в ночные смены или с трансмеридианальными перелетами) могут вызвать развитие депрессивной симптоматики.

Нарушения биоритмов при функциональных расстройствах касаются не только цикла сон – бодрствование. Показано, что у больных депрессией извращаются присущий норме суточный градиент колебаний артериального давления и температуры тела, ритмическая структура экскреции ряда гормонов, изменений частного спектра ЭЭГ в течение дня, что соответствует субъективно тяжелому состоянию больных в утренние часы.

Морфофункциональной основой регуляции биоритмов являются структуры переднего гипоталамуса, прежде всего, супрахиазматических ядер, входящих в парасимпатический отдел вегетативной нервной системы и тесно связанных с серотонинергическими ядрами ствола мозга, а также с эпифизом, клетки которого продуцируют гормон мелатонин.

Приведенные факты и гипотезы указывают на тесную и, возможно, причинно - следственную связь депрессии с нарушением обмена ряда моноаминов, с дисфункцией тормозных систем коры и диэнцефальных отделов мозга, с десинхронизацией биологических ритмов, в частности, механизмов регуляции цикла сон – бодрствование, с полушарной специализацией контроля положительных и отрицательных эмоций.

Таким образом, патогенетические механизмы функциональных состояний весьма многообразны, зависят от множества факторов, патологических процессов, церебральных механизмов и приводят к формированию множества вариантов нарушения функциональных состояний ЦНС. К одним из таких состояний относится неврастения – психическое заболевание группы неврозов, основным проявлением которого является состояние раздражающей слабости: повышение истощаемости и замедление восстановления пси-

хических процессов. На первом месте в клинической картине неврастении стоят астенические проявления: повышенная психическая и физическая утомляемость, рассеянность, снижение работоспособности, потребность в длительном отдыхе, не приводящем, однако, к полному восстановлению сил. К наиболее частым неврастеническим симптомам относятся также головная боль, нарушения сна, соматовегетативные расстройства (нарушение функций сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, половой функции и др. (Вельтищев и соавт., 1992). Распространенность неврозов (в том числе и неврастения) очень высока и имеет тенденцию к увеличению (Петраков, 1972). Лечение этих заболеваний включает психотерапию, применение седативных средств и витаминов (Бертрам, Катцунг, 1998). Главное клиническое назначение седативных средств – вызывать седацию (с одновременным снижением тревожности). Показания к их применению очень широки, эти препараты – одни из наиболее часто назначаемых в мире.

### **1.1. Общие сведения о лекарственных растениях, обладающих седативной активностью**

Седативные средства с давних пор применяются для лечения нервных заболеваний. Седативные препараты – это, по-видимому, самые «старые» лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний нервно-психической сферы. Но в настоящее время, невзирая на почтенный возраст, эти препараты не только не уступают своих позиций, но и выходят вперед, благодаря тому, что среди них появляются новые средства, продолжающие традиции старых. Для лечения тревожных состояний или расстройств сна седативные средства, как правило, назначают перорально. Современные седативные препараты лучше всего всасываются в двенадцатиперстной кишке. Их транспорт в кровотоке – динамический процесс, при котором молекулы препарата поступают в ткани и выводятся из них со скоростью, зависящей от величины кровотока, градиентов концентрации и проницаемости биологических барьеров. Растворимость в жирах играет основную роль в определении скорости попадания препарата в ЦНС. Классические исследования большин-

ства седативных средств показали, что они быстро перераспределяются из мозга сначала в хорошо кровоснабжаемые ткани (скелетные мышцы), а затем в плохо снабжаемую жировую ткань, что приводит к прекращению их действия на ЦНС. Водорастворимые метаболиты седативных средств выводятся в основном почками. В большинстве случаев нарушение функции почек не оказывает значительного влияния на выведение препарата. На биотрансформацию седативных средств могут влиять различные факторы, в первую очередь, возрастные изменения функции печени или изменения, произошедшие в результате заболеваний, а также повышение или снижение активности микросомальных ферментов под действием лекарств. Как правило, снижение функции печени приводит к уменьшению скорости трансформации почти всех седативных препаратов, метаболизируемых окислительным путем.

Психоседативные препараты должны снижать ощущение тревоги, обладать успокаивающим эффектом, проявляя при этом минимальное действие на двигательную и мыслительную функции. Степень угнетения ЦНС, вызванная этими средствами, должна быть минимальной (Бертрам, Катцунг, 1998). Седативные средства (от *sedatio* – успокоение) в отличие от современных транквилизаторов, особенно бензодиазепинов, оказывают менее выраженное седативное, анксиолитическое и антифобическое действие. В обычных дозах они не вызывают миорелаксацию, атаксию, сонливость, явлений психической и физической зависимости. Как правило, они усиливают действие снотворных, анальгетиков и транквилизаторов. Не обладая собственно снотворным действием, они облегчают наступление сна, не влияют на его структуру. Несмотря на наличие современных транквилизаторов, седативные средства продолжают широко применяться в медицинской практике при различных невротических состояниях. Для седативных средств характерна хорошая переносимость, отсутствие серьезных побочных явлений, что делает возможным широко пользоваться ими в повседневной амбулаторной практике, особенно при лечении относительно легких невротических состояний у больных пожилого и старческого возраста (Зейгорник, 2000). Препараты этой

группы могут оказывать регулирующее влияние на функции ЦНС, усиливая процессы торможения или понижая процессы возбуждения. К седативным средствам относятся вещества разной природы и, прежде всего, препараты природного происхождения (препараты из корня валерианы, пустырника и других лекарственных растений). Седативными средствами являются бромиды. И.П.Павлов подчеркивал, что бром имеет специальное отношение к тормозному процессу, восстанавливая и усиливая его. Иногда в качестве седативных средств используются барбитураты и другие снотворные. С этой целью их назначают в небольших дозах, нередко в комбинации с другими нейротропными веществами (седальгин, беллоид, беллатаминал, корвалол и др.). В то же время длительное применение снотворных в качестве седативных средств нецелесообразно.

#### Классификация седативных средств:

##### 1. Вещества растительного происхождения

А. Корневища с корнями валерианы и их комбинации с другими растительными веществами.

Б. Пустырник, пассифлора, пион уклоняющийся, синюха голубая (корневища с корнями), хмель обыкновенный (шишки) и др.

##### 2. Бромиды: натрия бромид, калия бромид, бромкамфора.

Из литературных данных известно, что наиболее популярными растениями с седативным действием, применяемыми в народной и традиционной медицине Украины, России, Польши, Словакии, Чехии, Югославии, Германии и Беларуси (всего 712 прописей), являются: валериана лекарственная (82 %), мята перечная и Melissa лекарственная (61 %), боярышник (52 %), зверобой (48 %), хмель обыкновенный (18 %) (Киселева, 2001). Современные данные (химический состав, виды фармакологического действия, применение в медицинской практике) (Киселева, 1997; 2001) позволяют оценить эти растения с точки зрения целесообразности их использования в качестве ингредиентов для создания на их основе комплексного фитохимического препарата с преимущественно седативным и анксиолитическим действием.

Наряду с этим, в ряде работ, посвященных изучению нейротропных средств, отмечается, что перспективными для дальнейшего изучения являются также экстракт вороники черной, обладающий противосудорожной активностью (Михайлова, Иванюк, 1986), отвар цветков лабазника вязолистного, увеличивающего время жизни животных при развитии судорожного синдрома (Барнаулов, Лимаренко, 1986), экстракт из надземной части *Campanula glomerata* L., сокращающий латентный период судорог (Барнаулов, 1986), экстракт шлемника байкальского, обладающий выраженным противосудорожным действием (Пашинский и соавт., 1998). В качестве источника получения противосудорожных и седативных средств изучены растения рода *Empetrum*, семейства *Empetraceae* - водяника, шикша, которые широко используются в народной медицине для лечения эпилепсии, как успокаивающее средство при истерии, в тибетской медицине - при заболеваниях печени и почек. Наиболее перспективным антиконвульсантом оказался хлороформный экстракт водяники, на основе которого создан противосудорожный фитопрепарат *эмпетрин*, оказывающий антиконвульсантное действие при судорогах, вызванных стрихнином и никотином (Ермилова и соавт., 1999). Значительный интерес в качестве источника получения противосудорожных средств, наряду с видами водяники, представляет чертополох курчавый, экстракты из надземной части которого обнаружили высокую антиконвульсантную активность в сочетании с низкой токсичностью: в дозах 100-150 мг/кг они вызывают предупреждение судорог у 50 % беспородных мышей по тестам максимального электрошока и коразолового «титрования». При установлении спектра противосудорожного действия выявлено, что экстракт чертополоха курчавого проявляет активность на моделях коразоловых, камфорных судорог и при максимальном электрошоке, угнетая развитие клонической и тонической фаз судорожного припадка (Краснов и соавт., 1997).

Для фитотерапии нарушений функциональных состояний центральной нервной системы рекомендуют также применять лекарственные растения с преимущественным седативным действием: барвинок малый, раувольфия



змеиная, шлемник байкальский, сушеница топяная, боярышник (разные виды), пустырник (пятилопастный и сердечный), валериана лекарственная, пассифлора инкарнантная, пион уклоняющийся, синюха голубая, хмель обыкновенный, душица обыкновенная, мята перечная (Казаринова и соавт., 1991).

**Валериана лекарственная.** Валерина оказывает многостороннее действие на организм; угнетает центральную нервную систему, уменьшает ее возбудимость; устраняет спазмы гладкомышечных органов. Эфирное масло валерианы (0,5-2,0 %), большую часть которого составляет сложный эфир борнеола и изовалериановой кислоты, ослабляет судороги, вызываемые алкалоидом бруцином, близким по фармакологическим свойствам стрихнину; оно уменьшает возбуждение, вызванное кофеином, удлиняет действие снотворных, оказывает тормозящее влияние на системы продолговатого и среднего мозга, повышает функциональную подвижность корковых процессов. Валериана регулирует деятельность сердца, действуя опосредованно через центральную нервную систему и непосредственно на мышцу и проводящую систему сердца, улучшает коронарное кровообращение, благодаря непосредственному действию борнеола на сосуды сердца (Справочник Видаль, 2000). Помимо того, валериана усиливает секрецию железистого аппарата желудочно-кишечного тракта, усиливает желчеотделение. В опытах на лягушках В.К.Кемпинскас (1964) было выявлено, что валериана угнетает орофарингеальное дыхание, регулируемое средним мозгом, затем подавляет вращательный рефлекс и рефлекс переворачивания. Экстракт валерианы уменьшает судорожное действие стрихнина и снимает гиперкинез, вызываемый кордиамином. Подкожное введение аминазина в дозе 2,5-5 мг/кг крысам, получавшим вместо питьевой воды настой валерианы, через 25-40 мин вызывало у них сон, в то время как у крыс, не получавших экстракт валерианы, аминазин в этих же дозах сна не вызывал.

Валериану относят к группе транквилизаторов. Транквилизирующие свойства валерианы лекарственной можно продемонстрировать, поместив мышью в камеру с металлическим полом, через который пропускается элек-

трический ток. При этом мышцы становятся драчливыми. Введение мышам настойки валерианы подавляет спровоцированную болевым электрическим раздражением агрессивность животных.

В.К.Збуржинский (1963) изучал сравнительное влияние настоев валерианы лекарственной и валерианы сердечниковой. Последняя оказалась активнее валерианы лекарственной по способности ослаблять двигательную активность у мышей и по влиянию на продолжительность снотворного эффекта, вызываемого барбамилом, гексеналом, уретаном или хлоралгидратом. Настой валерианы вызывает кратковременное появление на ЭЭГ медленных волн, что свидетельствует о понижении электрической активности коры мозга. Валериана оказывает многостороннее влияние на организм: угнетает центральную нервную систему, подавляет ее возбудимость, уменьшает спазмы гладкомышечных органов. Спазмолитические свойства обусловлены наличием изовалериановой и валерианой кислот. Валериана применяется как сердечное и успокаивающее средство, а также при спазмах желудочно-кишечного тракта (Гаммерман, 1976). В качестве успокаивающего средства применяется при бессоннице, острых возбуждениях, мигрени, эпилепсии (Соколов, Замотаев, 2000)..

Валериану применяют по различным показаниям: как успокаивающее средство при хронических функциональных расстройствах деятельности центральной нервной системы, при неврозах, истерии – невротическом состоянии, характеризующемся резким нарушением взаимоотношений первой и второй сигнальных систем (повышая тонус корковых клеток, валериана в этом случае приводит к установлению нормальных взаимоотношений указанных систем); при эпилепсии наряду с другими лечебными мероприятиями, острых возбуждениях на почве психической травмы, бессоннице, мигрени; при неврозах сердечно-сосудистой системы и хроническом нарушении коронарного кровообращения, болях в области сердца; при гипертонической болезни 1 стадии, как проявление общего невроза; сердцебиениях, экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, связанных с невротическим состоянием.

ем; спазмах желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся болями спастического характера, запором, метеоризмом; при нарушениях секреторной функции железистого аппарата желудочно-кишечного тракта; при спазмах пищевода, особенно при кардиальном спазме, носящем стойкий характер; заболеваниях печени и желчных путей в системе общих мероприятий лечения этих заболеваний; базедовой болезни с тягостными субъективными симптомами (ощущение жара, сердцебиения и т.д.); несахарном мочеизнурении; при некоторых видах авитаминозов; при климактерических расстройствах и ряде других болезней, сопровождающихся нарушением сна и повышенной раздражительностью.

Валериана более эффективна при систематическом и длительном применении ввиду медленного развития терапевтического эффекта.

Препараты валерианы: настой, настойка валерианы, валокормид, валоседан, корвалол, валокордин и др.

**Пустырник.** Применяется несколько видов: пустырник пятилопастный или волосистый, а также пустырник сердечный или обыкновенный, пустырник сибирский, который к применению не разрешен, но широко применяется населением в народной медицине.

Фармакологическую активность видов пустырника обуславливает широкий спектр биологически активных соединений. Найдены флавоноидные гликозиды, один из которых идентичен рутину; другой – квинвелозид расщепляется на апигенин, глюкозу и фумаровую кислоту; найден также кверцетин. Сумма флавоноидов замедляет ритм сердечных сокращений. В плодах указанного растения найдены следы алкалоида леонкринина, в траве – алкалоид леонукардин, оказавшийся идентичным со стахидрином; следы эфирного масла (0,03%), следы сапонинов и других веществ. Клинически выявлено седативное действие травы, превосходящее аналогичный эффект валерианы (Гаммерман, 1976).

Препараты пустырника обладают седативными свойствами, снижают артериальное давление и замедляют ритм сердечных сокращений. В русской

народной медицине пустырник известен как средство, применяемое при сердцебиениях. Также его применяют в клинической медицине как седативное средство в виде спирто-водного экстракта. Экстракт пустырника хорошо переносится больными и эффективен в тех случаях, когда обычно применяют валериану. Пустырник может оказаться эффективнее валерианы в некоторых случаях невроза сердца.

Установлены лечебные свойства экстракта пустырника при ранних стадиях гипертонии, при грудной жабе, кардиосклерозе, миокардите и миокардиодистрофии, пороках сердца и базедовой болезни. Настой и спиртовая настойка пустырника активны в качестве гипотензивного и седативного средства при синдроме Меньера.

При применении жидкого экстракта из травы пустырника у больных уменьшается возбуждение, прекращается сердцебиение. Экстракт эффективен при миокардиопатии на почве никотинизма. В этом случае уменьшается одышка у больных, страдающих одновременно эссенциальной гипертонией, снижается артериальное давление.

В практической медицине применяется как кардиотоническое средство, используется при неврастении, психоастении, вегетососудистой дистонии, функциональных расстройствах центральной нервной системы (Соколов, Замотаев, 2000). Экстракт из пустырника при клинических испытаниях при эпилепсии увеличивал интервалы между припадками, снижал интенсивность головной боли, улучшал сон (Рабинович, 1983). Вместе с валериановым корнем и корневищем трава пустырника входит в состав успокоительного чая (Телятьев, 1987).

**Боярышник.** 12 видов боярышника включены в ГФ СССР. Химический состав боярышника хорошо изучен. В его плодах и цветках определено 17 флавоноидов, из которых наибольшей активностью обладают: гиперин, гиперозид, кверцетин, витексин-рамнизид, тритерпеновые сапонины (урсоловая и олеаноловая кислоты); органические кислоты - до 4,2% (лимонная, кратегусовая, кофейная, хлорогеновая); дубильные вещества; жирные масла,

пектины,  $\beta$ -ситостерин, холин, сахара, витамин С (до 30 мг%), каротин (0,5 мг%) и другие соединения. Также в видах боярышника содержатся макроэлементы  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  и более 12 микроэлементов и повышенная концентрация селена (Соколов, Замотаев, 2000).

Боярышник проявляет седативное, антиаритмическое, кардиотоническое, коронарорасширяющее, спазмолитическое, гипохолестеринемическое, желчегонное действие. Препараты, полученные из указанного вида растительного сырья, применяются при гипертонической болезни, кардио- и ангионеврозах, мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии (Турова, Сапожникова, 1984). Экспериментальные исследования на животных показали, что экстракт боярышника оказывает стимулирующее действие на сердце и вместе с тем уменьшает возбудимость сердечной мышцы, в больших концентрациях расширяет периферические сосуды и сосуды внутренних органов. Содержащиеся в боярышнике урсоловая и олеаноловая кислоты усиливают кровообращение в сосудах сердца и мозга, снижают артериальное давление (Искандеров, Исаев, 1974).

В медицине используют жидкий экстракт из плодов или настойку из цветков боярышника при сердечно-сосудистых заболеваниях как тонизирующие сердечную мышцу, успокаивающие и гипотензивные средства (Гаммерман, 1976). В тибетской медицине виды боярышника используются как средства, стимулирующие обмен веществ (Махланюк, 1994).

**Душица обыкновенная.** Многолетнее растение с ветвистым подземным корневищем, дающим ежегодно до нескольких стеблей. В траве имеется эфирное масло (до 0,4 - 1,15%), в его составе найдены  $\alpha$  - пинен,  $\beta$ -пинен, мирцен, селинен, камфен; тритерпеноиды (0,3%); сапонины, алкалоиды, витамины  $B_1$ ,  $B_2$ , С, дубильные вещества (4,4-14,3%) (Ловкова и соавт., 1989).

Препараты душицы обыкновенной оказывают успокаивающее действие, усиливают секрецию пищеварительных и бронхиальных желез, стимулируют перистальтику кишечника и повышают его тонус.

Препараты душицы используют при бессоннице, гипо- и анацидных гастритах, атонии кишечника. Применяют в качестве отхаркивающего препарата при бронхитах и бронхоэктазах и как средство, возбуждающее аппетит.

Душица входит в состав седативного сбора для лечения неврозов; у больных нейроциркуляторной дистонией с гипер- и гипотоническими реакциями отмечена нормализация артериального давления. В народной медицине настой душицы используют при инсульте, судорогах, астении. В Армении в средние века средства, полученные на основе душицы, применяли при гипертонической болезни, при эпилепсии. В практической медицине настой душицы находит применение как диуретическое, седативное, противосудорожное средство (Современная..., 1988). В Бурятии в народной медицине и традиционной тибетской медицине душица является растительным сырьем для приготовления лекарственного средства с противосудорожным действием (Соколов, Замотаев, 2000).

**Пион уклоняющийся.** В корнях растения найдено до 1,6% эфирного масла, в состав которого входят пеонол, метилсалицилат, бензойная и салициловая кислоты. В корнях содержится также крахмал - до 78,5% , гликозид, салицин  $C_{13}H_{18}O_7$ , сахар до 10%, танин и следы алкалоидов. В листьях содержится аскорбиновая кислота - до 0,3%, в цветках - до 1%. В семенах найдено до 27% жирного масла.

Настойка из корней пиона (1:10) по данным Е.А.Трутневой (1961) обладает седативным эффектом, оказывает противосудорожное действие при судорогах, вызванных камфорой и никотином, увеличивает продолжительность тиопенталового и гексеналового наркоза. Она не оказывает существенного влияния на артериальное давление, ритм и амплитуду сокращений сердца, дыхание и периферический отдел вегетативной нервной системы, не влияет на тонус матки, не обладает антигистаминными свойствами. Настойка из травы пиона менее активна, чем настойка из корней пиона.

Настойку из корней пиона уклоняющегося применяют в качестве седа-

тивного средства при неврастенических состояниях с явлениями повышенной возбудимости (инволюционные неврозы, остаточные явления травматической энцефалопатии, невротические состояния при гипертиреозе), при бессоннице, фобических и ипохондрических состояниях и вегетативно-сосудистых нарушениях различной этиологии. Под влиянием лечения больные становятся спокойнее, у них улучшается сон, уменьшаются явления вегетативно-сосудистой дисфункции, головная боль и вялость, повышается работоспособность (Машковский, 2002; Трутнева, 1961).

В медицине применяют настойку пиона уклоняющегося в качестве седативного средства при неврастенических состояниях с явлениями повышенной возбудимости, бессоннице.

**Шлемник байкальский.** Из более 20 видов шлемника, применяемых в разных странах, шлемник байкальский наиболее популярен. В настоящее время отечественными и зарубежными учеными в корнях шлемника обнаружено свыше 30 флавоноидных соединений, в том числе байкалин, гидролитически расщепляющийся на глюкуроидную кислоту, вагонин; обнаружены также дубильные вещества пирокатехиновой группы, смолы и эфирные масла. В траве найдено до 10,3 % флавоноида скутелларина, расщепляющегося на скутелларин и глюкуроидную кислоту. При сравнительном изучении количественного содержания этого основного действующего вещества в корнях нескольких видов шлемника выявлено, что именно шлемник байкальский отличается наиболее высоким содержанием байкалина - от 3,6 до 6,2 % (Попова и соавт., 1987).

При фармакологических исследованиях установлено, что настойка шлемника байкальского оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, снижая артериальное давление и нормализуя сердечный ритм. По мнению многих ученых, гипотензивный эффект настойки связан не только с действием на сосудодвигательный центр, но и с влиянием на периферические отделы блуждающих нервов, со способностью блокировать ганглии симпатической нервной системы (Саратиков, 1946). Большое значение в

реализации гипотензивного эффекта шлемника отводится и его седативному влиянию на центральную нервную систему. Это свойство препарата особенно отчетливо проявляется у собак, которым вводили токсическую дозу стрихнина. При введении настойки из корней этого растения в дозе 1,2 мл/кг наблюдалось полное прекращение судорог, гибели животных не отмечалось (Дьяконова, 1953). По силе седативного действия шлемник превосходит пустырник и валериану. Л.М. Дьяконова с соавт. [1953] экспериментально доказали, что основным действующим веществом препаратов шлемника является флавоноид байкалин. Оказалось, что гипотензивный, седативный и некоторые другие эффекты шлемника обусловлены именно этим соединением.

В китайской народной медицине шлемник применяется как противоглистное, укрепляющее, седативное, жаропонижающее, противосудорожное средство, при функциональных расстройствах ЦНС, эпилепсии, хорее, бессоннице, различных заболеваниях сердца (миокардит, острый ревматизм), для снижения кровяного давления, при фурункулезе, нарывах, лихорадке, бронхиальной астме, гепатите, геморрагических заболеваниях, пневмонии, коклюше, бронхите, дизентерии, для профилактики бешенства.

**Патриния средняя (каменная валериана).** Патриния обладает седативными свойствами. Это действие связано с содержащимися в ней сапонидами (Максютина, 1985). Под влиянием тритерпенового гликозида патринозида у животных понижается условнорефлекторная деятельность, увеличивается скрытый период условного рефлекса и уменьшается величина рефлекса. Настойка из корней и корневищ патринии по фармакологическому действию сходна с настойкой валерианы лекарственной, но активнее последней. Настойку валерианы каменной применяют в тех же случаях, что и настойку валерианы лекарственной.

**Синюха голубая (валериана греческая).** Синюха голубая в народной медицине применяется подобно валериане, как успокаивающее средство. Седативные свойства отвара синюхи более выражены у животных, предварительно возбужденных фенамином. У животных под влиянием сапонинов,



выделенных из синюхи, развивается успокоение, подавляется рефлекторная возбудимость, наступает сон (Турова, Сапожникова, 1982). Под влиянием сапонинов синюхи содержание холестерина в крови у кроликов с экспериментальным атеросклерозом сопровождается снижением артериального давления. Гистологические исследования показали, что сапонины уменьшают липоидную инфильтрацию в интиме аорты и отходящих от нее крупных сосудов.

Препараты синюхи применяют главным образом как отхаркивающее при бронхитах и как седативное средство, назначают также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с сушеницей болотной (Михайлов, Шретер, 1999). В психиатрической практике настой синюхи проявляет успокаивающее действие. Комбинированный способ лечения язвенной болезни сушеницей болотной и синюхой обусловлен седативными свойствами синюхи и местным действием сушеницы, улучшающим микроциркуляцию и ускоряющим заживление язвы.

**Хмель обыкновенный.** Некоторые растения способны синтезировать вещества, близкие по действию к гормонам. Интерес в этом отношении представляет хмель обыкновенный. У крыс экстракт хмеля вызывает появление у лабораторных животных эструса или проэструса. Седативное действие шишек хмеля связано с горьким веществом лупулином. Комплекс биологически активных веществ (флавоноиды, гормоны, витамины и др.) обуславливает противовоспалительное, капилляроукрепляющее, гипосенсибилизирующее и болеутоляющее действие шишек хмеля. Кроме того, галеновые препараты шишек хмеля обладают регенераторным, бактерицидным и фунгицидным свойствами. Антимикробная активность шишек хмеля объясняется наличием горьких кислот гумуллона и лупуллона (Справочник Видаль, 2000).

Препараты шишек хмеля применяются как успокоительные и болеутоляющие средства при повышении нервной возбудимости, нарушениях сна, вегето-сосудистой дистонии и климактерических расстройствах (в комбинации с валерианой и другими седативными средствами), а также при ги-

некологических заболеваниях – нарушениях менструального цикла - аменорее, гипоменструальном синдроме на фоне эстрогенной недостаточности яичников, при альгодисменорее. Хмель (преимущественно его железки) ранее применялся как успокаивающее, болеутоляющее и антиспастическое средство при циститах и частых болезненных позывах к мочеиспусканию. Помимо этого, он применялся как горечь для повышения аппетита, наружно при ушибах в виде ароматических ванн, припарок и примочек. Отвар шишек хмеля способствует усилению секреторной и двигательной функции желудка.

**Дягиль (дудник) лекарственный.** В народной медицине применяли при спазмах желудка и кишечника, как средство, возбуждающее аппетит, а также при простудных заболеваниях, как успокаивающее, потогонное и отхаркивающее при бронхитах и ларингитах (Михайлов, Шретер, 1999).

**Аморфа кустарниковая.** Аморфин оказывает успокаивающее действие, обладает кардиотоническими свойствами. В нетоксических дозах он предупреждает судороги, вызванные камфорой; в меньшей степени предупреждает стрихниновые судороги и не оказывает влияния на течение кордиаминовых судорог. Аморфин вызывает торможение условнорефлекторной деятельности у крыс. Действие препарата продолжается в течение суток, в отдельных случаях следовые реакции сохраняются более длительно. Наиболее отчетливо влияние на условно-рефлекторную деятельность наблюдается у животных, близких к сильному возбудимому типу. Препарат в значительной степени ослабляет электрическую активность коры головного мозга, главным образом подавляя высокочастотные ритмы и несколько увеличивая количество низкочастотных волн. Аморфин оказывает положительное инотропное и тонотропное и отрицательное хронотропное действие на сердце (Фокина, 1963). Гликозид аморфин под названием «фрутицин» применяют как седативное средство при вегетативных неврозах, неврозах сердечно-сосудистой системы и пароксизмальной тахикардии (Михайлов, Шретер, 1999).

**Мята перечная.** Содержит эфирное (мятное) масло 0,4-0,6 % (ментол – до 60 %, ментон, ментиацетат и др.), флавоноиды, эфиры изовалериановой кислоты, лимонен, цинеол, дубильные вещества, танины, горечи (Справочник Видаль, 2000).

Мята перечная выявляет умеренный седативный, антиангинальный, антигипоксический эффект, холеретическое, антисептическое, обезболивающее, противорвотное действие. Лечебные эффекты обусловлены преимущественно компонентами эфирного масла, особенно ментолом. Ментол раздражает холодовые рецепторы слизистой оболочки рта, что стимулирует выработку и высвобождение энкефалинов, эндорфинов, динорфинов и пептидов, которые играют важную роль в регуляции болевых ощущений, проницаемости и тонусе сосудов, в модуляции медиаторных систем. В результате происходит рефлекторное расширение сосудов сердца, головного мозга, легких. Ментол в сочетании с флавоноидами листьев мяты обеспечивает холеретическое действие. Эфиры изовалериановой кислоты обуславливают седативное действие (Справочник Видаль, 2000).

Препараты мяты перечной в составе моно- и комбинированных препаратов применяются для лечения повышенной возбудимости нервной системы, невротических расстройств сна, кардиалгии, стенокардии, нейроциркуляторной дистонии с тахикардией и артериальной гипертензией; при дискинезии и спастических состояниях ЖКТ, дисбактериозе, метеоризме, холецистите, желчнокаменной болезни; токсикозах (Справочник Видаль, 2000).

**Зверобой продырявленный.** Содержит эфирные масла, флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, витамины. Основное действующее вещество зверобоя – гиперин – улучшает функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы, проявляет антидепрессивное действие, связанное с угнетением МАО, в основном, МАО типа А, обладает умеренно выраженным седативным эффектом. Препараты зверобоя оказывают общеукрепляющее, противовоспалительное, спазмолитическое, ранозаживляющее, регенераторное действие.

Препараты зверобоя назначают при лечении симптоматических и реактивных депрессий, состояний беспокойства, нарушений сна, а также в качестве дополнительного средства при эндокринных депрессиях (особенно в климактерическом периоде), при заболеваниях легких, желудка, кишечника, желчного пузыря (Справочник Видаль, 2000).

### **1.2. Сведения о фитохимическом составе и применении пассифлоры инкарнатной**

Пассифлора инкарнатная (пассифлора мясокрасная, страстоцвет мясокрасный, кавалерская звезда) – *Passiflora incarnate* L. (от лат. *passio* - страдаю, что связано со «страстями Христовыми», и *flos* – цветок; лат. *Incarnates, um* – здесь «воплощенный», то есть цветок, воплощающий страдания Иисуса Христа).

Многолетняя вьющаяся лиана семейства страстоцветных (*Passiflora*-*cea*), достигающая высоты 6 м. Стебель лазающий по деревьям или стелющийся, гладкий, округлый с очередными, длинночерешковыми, глубокотрехраздельными листьями. В пазухах листьев развиваются усики. Цветки с двойным околоцветником. Венчик фиолетовый, образован 5 лепестками и «коронай», состоящей из 2 колец нитевидных бахромок. Плод – желто-оранжевая ягода. Родина пассифлоры - субтропики Северной Америки, впервые была завезена в Сухуми в 1840-1850 гг. как декоративное растение. На зональной опытной станции ВИЛР успешно культивируется для промышленных целей. Растение – источник для получения сырья – травы пассифлоры. Сырье заготавливают в фазу цветения – до начала плодоношения, измельчают и сушат при температуре 50-60<sup>0</sup> С. Сырье представляет собой высушенные облиственные побеги, собранные во время цветения и в начале плодоношения пассифлоры. Внешний вид сырья: смесь изломанных тонких зеленоватых недеревянистых стеблей и реже цельных листьев, также цветков и незрелых плодов. Стебли полые, до 150 см длины и от 1 до 4 мм толщины. Сохранившиеся целыми листья глубокотрехраздельные, длиной 6-15 см, шириной 8-16 см, сверху зеленые или желто-зеленые, снизу серо-зеленые, цвет-

ки одиночные, на длинных цветоножках, цвет высушенных лепестков буроватый, плод – зеленая или серо-зеленая ягода со слабым специфическим запахом.

Химический состав растения изучен мало. Известно лишь, что трава пассифлоры содержит алкалоиды индольного ряда – 0,04%, среди которых наиболее известны геармин, гарман, гармин, гармил, гармалол и норгарман (Биологически..., 2001; Ayensu, 1985). Также сырье содержит хлорофилловые и пектиновые вещества, сапонины, витамины (Лебедев, 2003). Трава также содержит комплекс флавоноидов – витексин, кверцетин, апигенин, лютеолин с седативной активностью; кумарины, хиноны; комплекс гликозидов и алкалоидов (Ducke, 1986; Farnsworth, Cordell, 1976).

Медицинская промышленность выпускает жидкий экстракт из высушенной травы пассифлоры. Он оказывает седативное и легкое снотворное действие; назначают при повышенной возбудимости, бессоннице и т.п. Экстракт пассифлоры входит в состав препарата пассит (Чехословакия). Растение включено в БТФ как седативное, снотворное и антиспастическое средство, также применяется в гомеопатии.

Страстоцвет (пассифлора) обладает мягким успокоительным действием на центральную нервную систему, по праву считается природным транквилизатором. Действие страстоцвета усиливается в сочетании с валерианой, пустырником и ромашкой. Экстракты из трав, входящих в витаминно-растительный комплекс НЕРВИН, обладают седативным, противосудорожным, спазмолитическим и гипотензивным действием, уменьшают возбудимость ЦНС, улучшают коронарное кровообращение (Справочник Видалб, 2000).

Наиболее важное действие галеновых препаратов – седативное. Жидкий экстракт растения малотоксичен. Экстракт пассифлоры жидкий уменьшает у животных рефлекторную возбудимость, двигательную активность и оказывает слабое противосудорожное действие при судорогах, вызванных

кордиамином или камфорой. Препарат обладает незначительными спазмолитическими свойствами.

*Применение в медицине.* В клинической медицине жидкий экстракт пассифлоры применяют в качестве седативного и легкого снотворного средства при функциональных заболеваниях нервной системы, бессоннице, хроническом алкоголизме, климактерических расстройствах и другой патологии центральной нервной системы. Используется также как адаптоген, ноотроп, транквилизатор, для лечения бессонницы, при лечении тахикардии, обычно в сочетании с листьями лотоса, травой эритрины и листьями шелковицы. Используется в указанном составе как успокаивающее при тахикардии. Снотворное, успокаивающее при нервных расстройствах. Настойка из пассифлоры оказывает противосудорожное действие.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. – М., 1993. – 400 с..
2. Асанова Л.М., Лаврова Т.Н. Психогенные невротические депрессии у женщин //Журн. неврологии и психиатрии. - 2001. –N 11 - С.14-18.
- Барнаулов О.Д. Противосудорожные свойства препаратов из некоторых видов семейства *Campanulaceae* // Растительные ресурсы. – 1986. - № 4. – С. 20-26.
3. Барнаулов О.Д., Лимаренко А.Ю. Скрининг центральных депрессантов растительного происхождения: Тез. докл. межобл. конф. //- Томск, 1986.- С. 183-185.
4. Бертрам Г., Катцунг М. Базисная и клиническая фармакология. – М. – СПб., 1998. – С. 411-430.
5. Биологически активные вещества растительного происхождения. – М., 2001. – Т. 1; 2; 3.
6. Бок Г.Е. Фитотерапия и ее медицинское значение. – М., 1981. – С. 6-22.
7. Гаммерман А.Ф. Лекарственные растения: Растения-целители. -

М., 1976.- 389 с.

8. Госушки Р. Лечение лекарственными растениями – БелградЮ 1987. – 547 с.

9. Гриневич М.А. Информационный поиск перспективных лекарственных растений (Опыт изучения традиционной медицины стран Восточной Азии с помощью ЭВМ). – Л., 1990. – 141 с.

10. Дьяконова Л.Н. Новые лекарственные растения Сибири и их лечебные препараты. - Томск, 1953. – Вып. 19. – С. 25.

11. Ермилова Е.А., Краснов Е.А., Кадырова Т.В. Изучение химического состава видов водяники как перспективного источника фитопрепаратов // Актуальные проблемы поиска новых лекарственных препаратов. – Томск, 1999. – Т. 10. – С. 177-179.

12. Зейгорник М. Седативные препараты растительного происхождения доступны и безопасны // Ремедиум. – 2000. - № 9. – С. 85-86.

13. Ибрагимова В.С. Китайская медицина. - М., 1994.- 637 с.

14. Искандеров Г.Б., Исаев М.И. Стериновые и тритерпеновые гликозиды *Grataegus pentagina* //Химия природных соединений. – 1974. - № 1. – С. 103.

15. Карвасарский Б.Д. Неврозы. – М., 1990. – 574 с.

16. Карпеев А.А., Киселева Т.Д., Кортикова Ю.И. и др. Методические рекомендации МЗ РФ № 200/63. – М., 2000. – 27 с.

17. Киселева Т.Л. Лекарственное растительное сырье и растительные лекарственные средства из него, используемые в лечении сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний //Гомеопатия и фитотерапия в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. – М., 1997. – Т. 2. – С. 383.

18. Киселева Т.Л. разработка методологических подходов к созданию лекарственных средств на основе опыта традиционной медицины России: Автореф. дис.... д-ра фарм. наук. – СПб., 2000. – 44 с.

19. Киселева Т.Л. Вековые традиции народной медицины в современных седативных и анксиолитических лекарственных средствах /Матер.

УШ Российского национ. конгр. «Человек и лекарство». – 2001. – С. 8-21.

20. Краснов Е.А., Терентьева С.В., Шилова И.В. и др. Разработка психотропных и противопаразитарных лекарственных средств// Актуальные вопросы фармакологии и поиска новых лекарственных средств (НИИ 15 лет). Томск. –1999.- С.175-179.

21. Краснов В.Н. Закономерности динамики депрессий: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. М.,1997. – С.80-98.

22. Н.В.Казаринова, М.Н.Ломоносова, В.М.Триль и др. Лекарственные растения Сибири для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.- Новосибирск, 1991.- 240 с.

23. Лебедев В.П. Клиническая фитотерапия. – Новосибирск, 2003. – 368 с.

24. Лесиовская Е.Е. Повышение индивидуальной устойчивости организма к комплексу экстремальных воздействий с помощью новых фармакологических средств: автореф. Дис... д-ра мед. наук. – СПб., 1993. – 42 с.

25. Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М. и др. Почему растения лечат. - М., 1989.- 256 с.

26. Махланюк В.Г. Лекарственные растения в народной медицине. – М., 1992. – 477 с.

27. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М., 2002. - Т. 1. - 540 с.

28. Минаева Т.В. Лекарственные растения Сибири. - Новосибирск, 1991.- 431 с.

29. Михайлов И.В., Шретер А.И. Современные препараты из лекарственных растений. – М., 1999. – 336 с.

30. Михайлова Л.Л., Иванюк Н.С. Химический состав и противосудорожная активность вороники черной // Актуальные вопросы фармакологии и поиска новых лекарственных средств.- Томск, 1986.- С. 17-19.

31. Пашинский В.Г., Суслов Н.И., Ратахина Л.В. и др. Противосудорожные свойства препаратов растительного происхождения // VI Россий-



ский нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл.- М., 1998.- С. 393.

32. Петраков Б.Д. Психическая заболеваемость в некоторых странах в XX веке. – М., 1972.

33. Пилягина Г.Я. Лечение невротических расстройств с помощью фитопрепарата «Антисресс» //Фитотерапия в Украине. – 2000. - № 3-4. – С. 19-21.

34. Попова Т.Л., Воловик В.Г., Литвиненко В.И. Флавоноиды шлемника байкальского// Тез. 5-го Всесоюз. симпоз. по фенольным соединениям.- Таллинн, 1987.- С. 73-74.

35. Прааг Х.М. ван (Praag H.M. van) Взаимосвязь депрессии, агрессии и тревожных расстройств: биологическая гипотеза //Медикография. 1994. Т. 16. С. 9-15.

36. Предложения по развитию здравоохранения в Центральной и Восточной Европе. – М., 1994. – С. 14-15.

37. Рабинович А.М. Лекарственные растения на приусадебном участке.- М., 1983.- 207 с.

38. Саратиков А.С. Влияние байкальского шлемника на изолированные органы // Новые лекарственные растения Сибири, их лечебные препараты.- Томск, 1946.- Вып. 2.-С. 38-40.

39. Смулевич А.Б. Органные невроты как психосоматическая проблема //Журнал неврологии и психиатрии. –2000. – N 12. - С. 4-16.

40. Современная фитотерапия /Под ред.В.Петкова.- София, 1988.-504 с.

41. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия).- М., 2000.- 512 с.

42. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М., 2000. – 1536 с.

43. Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири.- Иркутск, 1987.- 400 с.

44. Трутнева Е.А. К фармакологии и клинике пиона уклоняющегося//

Материалы II совещания по использованию лекарственных растений Сибири и Дальнего Востока.- Томск, 1961.- С. 56-60.

45. Турова А.Д., Сапожникова Э.Н. Лекарственные растения СССР и их применение.- М, 1984.- 304 с.

46. Фарнсворт Н.Р., Акерееи О., Бингел О.С. и др. Терапия лекарственными растениями //Бюлл. ВОЗ. – 1985. - № 6. – С. 1-16.

47. Эвербайн Б. Не второсортные лекарства. - Pharmmedium. – 1994. - № 1. – С. 12-13.

48. Ayensu E.S. Medicinal plants of China. Algonac (Mich.): Reference publ. – 1985. – Vol. 1-2. – 705 p.

49. Belaiche P. Traite de Phytotherapie et de Aromattherapie. – Paris, 1979. – 442 p.

50. Ducke J.A. CRC handbook of medical herbs. Boca Raton (Fla.)\$ CRC press, 1986.- 677 p.

51. Galle K., muller-Jakic B., Proebstle K. et al. Analitical and pharmacological studies on Mahonia aguifoliumand its active constituens. 1. Proand anti-oxydant propertiets and inhibition of lipoxxygenase // Planta Med.- 1994. – Vol. 60. – P. 421-424.

52. Geng J., Huand W., Ren T., Ma X. Practical Traditional Chinese and Pharmacology: Herbal Formulars. – Beijing, 1991. – 259 p.

53. Farnsworth N.R., Cordell G.A. A review of some biologically active cjmpounds isolated from plants as reported in the 1974-75 literature // Lloydia. – 1976. - Vol. 39. – N 6. – P. 420-455.

54. Florio M.L., Massie M.J. Review of depression in cancer: Gender differeces. Depression 1995. Vol. 3. P. 135-138.

55. Katona C.L. Depression and physical illness in old age // Depression in old age. 1994/P.63-77.

56. Muller K., Ziereis K. The antioxidant propertiets and inhibition of lipoxxygenase // Planta Med. – 1994/ - Vol. 60. – P. 421-424.

57. Murphy B.E.P. Steroids and depression // J. Steroid. Biochem. Mol.

Biol. 1991. Vol. 38. P.537-559.

58. Shorvon S., Hopcins Ed.A. et al. 2 nd. Ed. – London, 1995. – P. 331-354.

59. Spenser S.S. // *Epilepsia*.- 1994.- Vol. 34, N 6.- P. 72-89.

60. Talbot-Montgomery E., Joseph Ch. OTC choices in Central Europe and Russia (*Scrip. Magazine*. – May 1997. – P. 31-34.). – *Фарматека*. – 1997. - № 5. – С. 11-14.

61. Weiss R.F. *Lehrbuch der Phytoterapie. Krankheiten der verdauungsorgane*. – Stuttgart, 1985. – 443 s.

## ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ

В данной главе представлены результаты изучения спектра специфической фармакологической активности, а также выявление доза-, время- и кратность- зависимого эффектов сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (страстоцвет мясокрасный) – *Passiflora incarnate* L., сем. пассифлоровых (страстоцветных) *Passifloraceae*.

Исследованию подвергался **сухой экстракт**, полученный из спиртового экстракта пассифлоры (1:2) – *Extractum passiflorae fluidum*.

В качестве препарата сравнения использовали экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) (1:2) (*Extractum passiflorae fluidum*). Перед экспериментами с целью исключения влияния этанола настойку пассифлоры деалкоголизировали путем выпаривания на водяной бане до 1/10 от исходного объема. Полученный остаток доводили дистиллированной водой до заданного объема в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве (Правила...1992).

Экспериментальная работа выполнена на белых крысах линии Wistar обоего пола массой 160 – 200 г., белых мышах линии СВА обоего пола массой 18 – 22 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии института на обычном рационе питания (Приказ МЗ СССР № 1179 от 10.10.83 г.). Эксперименты осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.77 г.). Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом.

Кроме того, в качестве объектов исследования были использованы модельные системы: суспензия эритроцитов, суспензия мононуклеарных лейкоцитов, суспензия липосом, культуры условно-патогенных микроорганиз-

мов, препараты отрезков тонкого кишечника белых крыс.

При исследовании специфической фармакологической активности использованы адекватные фармакологические, биохимические, физиологические методы исследования в соответствии с рекомендациями ФК МЗ «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2000).

Исследование спектра специфической фармакологической активности сухого экстракта пассифлоры инкарнантной включало определение седативной, противовоспалительной, анальгетической, спазмолитической, мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности. Кроме того, изучали влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) на ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональное поведение лабораторных животных, влияние на показатели обучаемости и памяти, оценивалось потенцирование и пролонгирование наркотических средств, его противосудорожное действие, влияние на спонтанную и стимулированную двигательную активность.

Полученные данные обработаны статистически с использованием U - критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (Сергиенко, Бондарева, 2000). Различия считали достоверными при  $P \leq 0,05$ .

## **2.1. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) на снотворные эффекты наркотических средств**

### **2.1. 1. Потенцирование наркотического эффекта подпороговой дозы тиопентал-натрия и гексенала сухим экстрактом пассифлоры инкарнантной**

Опыты проведены на 40 белых мышах линии СВА с исходной массой 20-22 г. Животные были разделены на 4 группы по 10 мышей в каждой группе. Контрольной группе мышей внутривенно вводили тиопентал-натрия в подпороговой дозе 12 мг/кг (боковое положение занимают 10 % животных). Опытным группам мышей вводили однократно внутрижелудочно СЭПИ в дозах 60, 120 и 240 мг/кг в форме водного раствора в объеме 10 мл/кг. Дру-

гим двум группам животных вводили внутривенно препараты сравнения – dealкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) (Машковский, 2000), в объеме 10 мл/кг и dealкоголизированный экстракт пустырника жидкий в объеме 10 мл/кг (Машковский, 2000), обладающие седативным эффектом. Контрольной группе животных вводили воду очищенную в аналогичном объеме. Исследования проводили через 30 минут от начала введения указанных средств, подсчитывая число «заснувших» животных.

Результаты исследований приведены в таблице 2.1.1.1.

Таблица 2.1.1.1

Потенцирование наркотического действия тиопентал-натрия сухим экстрактом пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) у мышей

Группы животных	Доза, мг/кг	Эффект (боковое положение)	
		по числу животных	%
Контроль	-	0/10	0
СЭПИ	60	2/10	20
СЭПИ	120	5/10	50
СЭПИ	240	5/10	50
ЭПЖ	10 мл/кг	4/10	40
Экстракт пустырника жидкий	10 мл/кг	3/10	30

Из приведенной таблицы следует, что по силе потенцирующего эффекта СЭПИ превосходит экстракт пассифлоры жидкий и экстракт пустырника жидкий. По относительной активности по тесту потенцирования, который является количественной характеристикой фармакологического спектра лекарственных средств, СЭПИ проявляет отчетливый эффект потенцирования наркотического действия тиопентал-натрия в дозе 120 мг/кг ( $ЭД_{50}$ ), свидетельствующее, что в основе данного явления лежит его нейротропное действие. Можно предположить, что сухой экстракт пассифлоры не только увеличивает продолжительность наркотического действия тиопентал-натрия, но

и усиливает эффект подпороговой дозы наркотика, то есть понижает порог чувствительности животных к действию барбитурата.

Исследовали потенцирующее действие сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на снотворный эффект гексенала. Эксперименты проведены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г с использованием методики потенцирования снотворного действия барбитуратов (Воронина, Неробкова, 2000). В серии предварительных экспериментов путем построения кривой зависимости доза-эффект была определена доза гексенала, вызывающая боковое положение у 5 % животных ( $ЭД_5$ ), которая составила 55,0 мг/кг. Животным опытных групп внутрижелудочно вводили водный раствор СЭПИ в дозах 60,0; 100,0; 120,0; 240,0 и 300,0 мг/кг в объеме 10 мл/кг однократно за 1 час до введения гексенала в указанной дозе. Крысам контрольной группы вводили эквивалентное количество дистиллированной воды. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизированный раствор экстракта пассифлоры жидкого (ЭПЖ) в объеме 10 мл/кг. Регистрировали число заснувших животных на фоне введения испытуемого средства и гексенала в дозе  $ЭД_5$ . На основании полученных данных с использованием метода про-бит-анализа рассчитывали  $ЭД_{50}$  (доза средства, вызывающая эффект у 50 % животных).

Полученные данные приведены в таблице 2.1.1.2.

Таблица 2.1.1.2

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на количество заснувших животных на фоне введения гексенала в дозе  $ЭД_5$

Группы животных	Доза, мг/кг	Кол-во животных в группе	% заснувших животных
Контрольная (гексенал)	-	10	5
(СЭПИ+гексенал)	60,0	10	10

- « -	100,0	10	40
- « -	120,0	10	50
- « -	240,0	10	60
- « -	300,0	10	15
ЭПЖ +гексенал	10 мл/кг	10	30

Как следует из данных, приведенных в таблице 2.1.1.2, предварительное введение СЭПИ в указанных дозах оказывает потенцирующее влияние на снотворное действие гексенала в малых дозах, о чем свидетельствует увеличение количества заснувших животных. При этом в диапазоне средних доз (60,0 – 120,0 мг/кг) отмечается линейная зависимость: с увеличением дозы испытуемого средства увеличивается процент заснувших животных. Введение более высоких доз средства (240-300,0 мг/кг) не сопровождалось дальнейшим отчетливым повышением потенцирующего действия. ЭД<sub>50</sub> потенцирующего снотворного действия СЭПИ, определенный с помощью пробит-анализа, составил 122,0 мг/кг (120 мг/кг). При этом потенцирующее действие испытуемого средства в диапазоне средних доз было несколько выше, чем у препарата сравнения – экстракта пассифлоры жидкого.

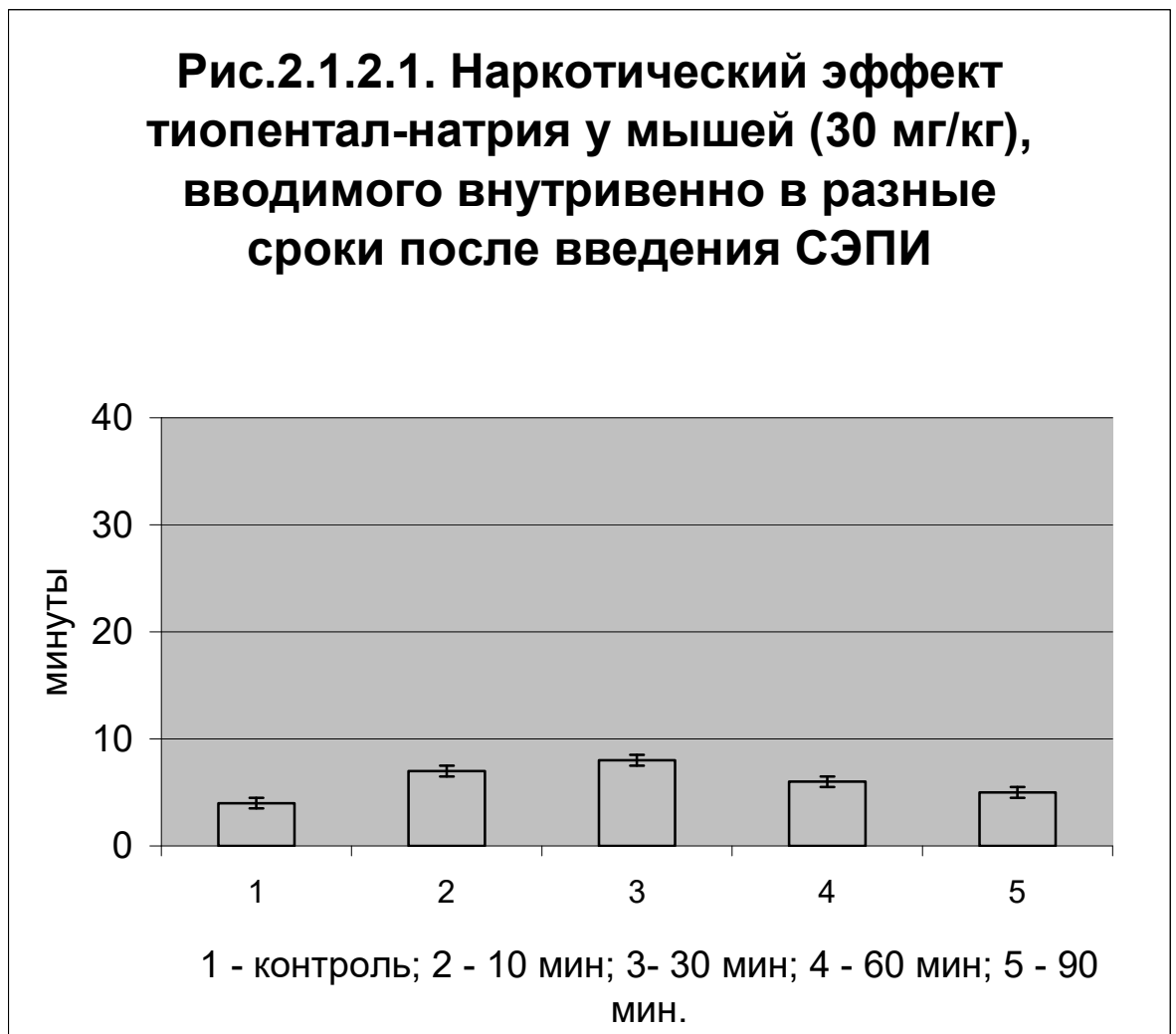
В этой связи, в дальнейших исследованиях была использована экспериментально-терапевтическая доза сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (120 мг/кг), вызывающая указанный фармакологический эффект, у 50 % животных (ЭД<sub>50</sub>).

### **2.1.2. Пролонгированное действие сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на наркотический эффект тиопентал-натрия**

Опыты проведены на 20 мышах-самцах линии СВА с исходной массой 18-20 г. Животные были разделены на 2 группы, в каждой из которых было по 10-12 мышей. 1 группа – мышам внутрижелудочно в форме водного раствора однократно вводили СЭПИ в дозе 120 мг/кг (ЭД<sub>50</sub> или экспериментально-терапевтическая доза) в объеме 10 мл/кг. Для суждения о продолжи-



тельности нейротропного действия испытуемого фитозекстракта тиопентал-натрия вводили внутривенно однократно в дозе 30 мг/кг через разные интервалы времени после введения СЭПИ - через 10, 30, 60 и 90 минут. 2 группа (контрольная) – мышам вводили тиопентал-натрия в той же дозе по аналогичной схеме и очищенную воду в соответствующем объеме. Продолжительность бокового положения контрольных животных в этих условиях составляла 3-4 минуты (рис. 2.1.2.1).



Как следует из приведенного рисунка, сухой экстракт пассифлоры обладает депримирующим эффектом, усиливая эффект барбитурата, и обладает седативным эффектом. При его введении в дозе 120 мг/кг продолжительность бокового положения у мышей к 10 минуте после введения СЭПИ возрастает почти в 2 раза, к 30 минуте – в 2 раза по сравнению с показателями у животных контрольной группы. В более отдаленные сроки опыта про-

должительность нахождения мышей в боковом положении несколько снижается. Полученные данные служат косвенным отражением «фармакокинетики» испытуемого средства, свидетельствующие о развитии седативного эффекта уже через 10-30 минут после назначения СЭПИ.

### **2.1.3. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на наркотическое действие сомбревина**

Опыты проведены на 20 мышах линии СВА обоего пола с исходной массой 20-21 г. Сомбревин (наркотик ультракороткого действия) вводили мышам внутривенно в дозе 20 мг/кг однократно. СЭПИ вводили внутривенно однократно, за 30 минут до введения сомбревина в дозе 120 мг/кг в объеме 10 мл/кг. Исследования проводили через 15 минут после введения сомбревина. Результаты исследований представлены на рисунке 2.1.3.1.

1

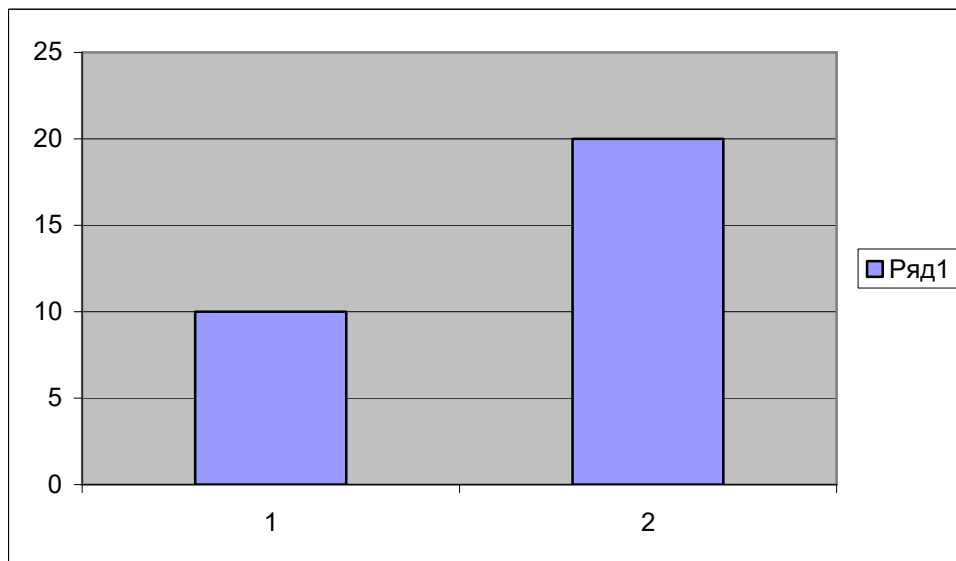


Рис. 2.1.3.1. Влияние СЭПИ на наркотический эффект сомбревина.

1 – контроль; 2- СЭПИ

Как следует из представленного рисунка СЭПИ увеличивает продолжительность действия наркоза у мышей, обусловленного сомбревином.

### **2.1.4. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на наркотическое действие гексенала**

Исследовали влияние СЭПИ на скорость развития и продолжительность наркотического эффекта гексенала. Эксперименты проводили на 50 крысах линии Вистар обоего пола с массой 160-180 г. В опытах с гексеналом СЭПИ вводили внутривенно однократно в дозе 120 мг/кг в форме водного раствора в объеме 10 мл/кг за 15, 30, 60 и 120 минут до введения наркотика, вводимого внутривенно в дозе 50 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий в объеме 10 мл/кг, который вводили в аналогичных условиях.

Результаты опытов, представленные в таблице 2.1.4.1, свидетельствуют о том, что СЭПИ в заметной степени увеличивает продолжительность гексеналового сна, причем, эффект испытуемого фитосредства развивается быстро, максимум его приходится на 30-ю минуту после введения, а продолжительность сна увеличивается почти в 2 раза по сравнению с показателями у животных контрольной группы. При введении животным препарата сравнения - экстракта пассифлоры жидкого (ЭПЖ) потенцирующий эффект проявляется в менее выраженной степени.

Таблица 2.1.4.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на скорость развития и продолжительность наркотического эффекта гексенала у крыс

Группы животных	Доза, мг/кг	Интервал между введениями СЭПИ и гексенала, мин	Продолжительность бокового положения, мин
Гексенал	50	0	13,6 (11,2 ÷ 16,0)
Гексенал + СЭПИ	120	15	23,0 (19,0 ÷ 27,0)
Гексенал + СЭПИ	120	30	26,1 (23,0 ÷ 29,1)
Гексенал + СЭПИ	120	60	22,3 (15,4 ÷ 25,8)
Гексенал + СЭПИ	120	120	15,3 (13,7 ÷ 18,4)
Гексенал + ЭПЖ	10 мл/кг	30	16,2 (14,4 ÷ 17,0)

Следующим этапом исследований явилось оценка влияния сухого экстракта пассифлоры инкарнантной в дозе ЭД<sub>50</sub> (120 мг/кг) на продолжительность наркотического сна, индуцированного гексеналом, установленную в предыдущих сериях экспериментов. Опыты проведены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 150-170 г с использованием методики пролонгирования снотворного действия барбитуратов (Воронина, Неробкова, 2000). В качестве гипнотического средства использовали гексенал в дозе 55,0 мг/кг (ЭД<sub>5</sub>) при однократном внутрибрюшинном введении. Животным опытной группы внутривенно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 120,0 мг/кг в объеме 10 мл/кг однократно за 1 час до введения гексенала. Крысам контрольной группы вводили эквивалентное количество очищенной воды. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизированный раствор экстракта пассифлоры жидкий (ЭПЖ) в объеме 10 мл/кг. Регистрировали время засыпания (по времени принятия бокового положения), время пробуждения (по времени выхода из бокового положения), латентное время засыпания, продолжительность сна. С использованием метода пробит-анализа по разнице показателей времени засыпания и пробуждения рассчитывали продолжительность сна у 50 % животных. Полученные данные приведены в таблице 2.1.4.2.

Таблица 2.1.4.2

Влияние СЭПИ на латентное время засыпания и продолжительность наркотического сна, индуцированного введением гексенала в дозе ЭД<sub>5</sub>

Группы животных	Доза, мг/кг	Латентное время засыпания, мин	Продолжительность сна, мин
Контрольная (гексенал)	-	11,00 ± 0,07	13,50 ± 0,05
СЭПИ+гексенал	60,0	13,5 ± 1,00	14,76 ± 1,10
- « -	100,0	7,96 ± 0,21*	24,18 ± 1,12*
- « -	120,0	6,05 ± 0,16*	25,30 ± 1,17*

- « -	240,0	5,50 ± 0,11*	23,23 ± 1,14*
- « -	300,0	4,34 ± 0,16*	24,52 ± 1,03*
ЭПЖ+гексенал	10 мл/кг	6,93 ± 0,11	22,00 ± 2,00

Примечание: \* - здесь и далее разница достоверна по сравнению с показателями в контрольной группе животных при  $P \leq 0,05$

Как следует из приведенной таблицы, предварительное введение СЭПИ сопровождается выраженным потенцирующим действием на показатели наркотического сна, индуцированного введением гексенала. Об этом свидетельствует укорочение латентного периода засыпания и увеличение продолжительности гексеналового сна. При этом отмечается дозо-зависимый эффект: с увеличением дозы испытуемого средства отмечается повышение его потенцирующей эффективности. Установлено, что латентный период засыпания превышал таковой у контрольной группы на 45 %, а продолжительность сна у 50 % заснувших животных (группы, получавшая СЭПИ в дозе 120,0 мг/кг) увеличивалась на 87 % по сравнению с данными в контроле. При этом пролонгирующая активность испытуемого средства в указанной дозе несколько превышала таковую при введении препарата сравнения - экстракта пассифлоры жидкого.

В следующей серии экспериментов исследовали влияние многократного введения СЭПИ на снотворный эффект гексенала и продолжительность гексеналового сна. Эксперименты проведены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 150-170 г. Наркотический сон вызывали однократным внутрибрюшинным введением гексенала в дозе 55 мг/кг (ЭД<sub>5</sub>). Животным опытной группы внутрижелудочно профилактически вводили водный раствор СЭПИ в дозе 120 мг/кг, в объеме 10 мл/кг, в течение 5 дней (1 раз в сутки). Крысам контрольной группы вводили эквивалентное количество очищенной воды. Последнее введение средства осуществляли за 1 час до введения гексенала. Регистрировали число заснувших животных и продолжительность наркотического сна.

Полученные данные приведены в таблице 2.1.4.3.

Таблица 2.1.4.3

Влияние многократного введения сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на продолжительность гексеналового сна у белых крыс

Группы животных	Доза, мг/кг	% заснувших животных	Продолжительность сна, мин
Контрольная (гексенал)	-	5	11,11 ± 0,09
Опытная (СЭПИ+гексенал)	120,0	71	29,50 ± 1,10*

Как следует из данных, приведенных в таблице 2.1.4.3., многократное введение СЭПИ в дозе 120 мг/кг оказывает более выраженный потенцирующий и пролонгирующий эффект на снотворное действие гексенала по сравнению с его однократным введением. Так, количество заснувших животных на фоне многократного введения составило 71 % против 5 % - при его однократном введении, а продолжительность гексеналового сна увеличилась в 2,6 раза, тогда как при однократном введении этот показатель увеличивался на 87 %.

### **2.1.5. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на эффект повторного засыпания при введении ГОМК**

Для суждения о характере взаимодействия вещества-потенциатора, с одной стороны, и основного вещества, с другой, наряду с эффектом «перевода подпороговой дозы наркотика в «эффективную» важно было установить, вызывает ли испытуемое средство, так называемый, эффект повторного засыпания. Сущность этого явления состоит в том, что вещество-потенциатор, если оно проявляет нейротропный эффект, способно вызывать повторное засыпание у животных уже пробудившихся от наркоза, то есть понижать порог чувствительности животного к наркотическим средствам.

Опыты проведены на 20 крысах-самцах линии Вистар массой 200-230 г, которым внутрибрюшинно однократно вводили наркотическое веще-

ство ГОМК в дозе 1000 мг/кг. В данной дозе препарат вызывает у всех животных сон продолжительностью от 130 до 190 минут (в среднем 160 минут). Сразу же после пробуждения крысам внутрижелудочно однократно вводили СЭПИ в дозе 120 мг/кг в форме водного раствора в объеме 10 мл/кг. Контрольной группе животных на фоне введения ГОМК вводили дистиллированную воду в соответствующем объеме.

Как показали результаты проведенного исследования, после введения СЭПИ все животные снова принимали боковое положение, которое сохранялось 20-24 минуты, тогда как в контрольной группе крысы не принимали бокового положения, то есть эффект повторного засыпания не наблюдался. На основании полученных данных можно предположить, что СЭПИ относится к, так называемым, истинным потенциаторам, механизм действия которых имеет нейротропную природу и не связан с замедлением инактивации наркотика ферментами печени. Об этом свидетельствует, во-первых, способность фитозектракта переводить подпороговую дозу наркотика в эффективную, и во-вторых, вызываемый им эффект повторного засыпания. Эти критерии позволяют отнести СЭПИ к «истинным» потенциаторам, к числу которых принадлежат седативные средства.

#### **2.1.6. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на продолжительность наркотического сна, индуцированного хлоралгидратом и бромизовалом**

Эксперименты проведены на белых крысах обоего пола линии Вистар массой 170-190 г. В качестве снотворных средств использовали хлоралгидрат в дозе 100,0 мг/кг при однократном внутрибрюшинном введении и бромизовал при однократном внутрижелудочном введении в дозе 140 мг/кг (Гацура, 1974; Машковский, 2000; Фруентов и соавт., 1987). Животным опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 120,0 мг/кг в объеме 10 мл/кг однократно за 1 час до введения снотворного средства. Крысам контрольной группы вводили эквивалентное количество очищенной воды. В качестве препаратов сравнения использовали деалкоголизированный

раствор экстракта пассифлоры жидкого (ЭПЖ) в объеме 10 мл/кг и dealкоголизированный раствор экстракта пустырника жидкого в объеме 10 мл/кг. Регистрировали продолжительность сна.

Полученные данные приведены в таблице 2.1.6.1.

Таблица 2.1.6.1.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на продолжительность наркотического сна, индуцированного хлоралгидратом

Группы животных	Продолжительность сна, мин	
	при введении хлоралгидрата	при введении бромизовала
Контрольная (снотворные средства)	391,34 ± 15,13	36,30 ± 2,10
СЭПИ +снотворные средства	509,41 ± 21,44*	58,47 ± 4,15*
ЭПЖ+снотворные средства	400,02 ± 23,80	42,08 ± 3,01
Экстракт пустырника жидкий + снотворные средства	387,14± 22.10	37,18± 2,19

Как следует из приведенных данных, предварительное введение испытуемого сухого экстракта в дозе 120 мг/кг оказывает потенцирующее влияние на продолжительность наркотического сна, индуцированного введением снотворных средств. В частности, на фоне введения хлоралгидрата продолжительность сна у крыс опытной группы увеличилась на 30 % по сравнению с контролем, а при введении бромизовала – на 61 % по сравнению с данными крыс контрольной группы. При этом введение животным экстракта пассифлоры жидкого и экстракта пустырника жидкого на фоне введения хлоралгидрата практически не сопровождалось увеличением времени нахождения



крыс в боковом положении; такая же тенденция отмечалась при введении препаратов сравнения на фоне введения бромизовала.

## **2. 2. Противосудорожное действие сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ)**

Для изучения спектра нейротропной активности сухого экстракта пассифлоры инкарнантной оценивали его влияние на судорожные эффекты коразола, камфоры, тиосемикарбазида и стрихнина у белых мышей. Антагонизм с нейролептиками позволяет обнаружить не только собственно противосудорожный эффект, но и может быть прогностическим признаком транквилизирующей и седативной активности.

Исследования проведены на 70 мышах-самцах линии СВА массой 18-20 г. В качестве аналептических средств использовали коразол, стрихнин, камфору и тиосемикарбазид, выбор которых был основан на их преимущественном влиянии на разные отделы ЦНС. Судороги у животных вызывали однократным подкожным введением водных растворов коразола в дозе 100 мг/кг ( $DL_{100}$ ), стрихнина нитрата в дозе 2 мг/кг ( $DL_{100}$ ), масляного раствора камфоры в объеме 0,2 мл/кг и раствора тиосемикарбазида в дозе 20 мг/кг (Гацура, 1974; Поветьева, Пашинский, 1987). В каждой опытной и контрольных группах было по 10 животных. Мышам опытной группы внутрижелудочно однократно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 120 мг/кг за 1 час до введения указанных аналептиков. Животным контрольной группы вводили очищенную воду в эквивалентном количестве по аналогичной схеме. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизованный раствор экстракта пассифлоры жидкого (ЭПЖ) в объеме 10 мл/кг. Для оценки противосудорожного действия испытуемого средства регистрировали продолжительность латентного периода и количество выживших животных после введения аналептиков в летальных дозах ( $DL_{100}$ ).

Полученные данные приведены в таблицах 2.2.1.- 2.2.2.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на латентный период и выживаемость мышей при коразоловых и стрихниновых судорогах

Группы животных	Коразол		Стрихнина нитрат	
	Латентный период, с	% выживших мышей	Латентный период, с	% выживших мышей
Контрольная (аналептик)	161,2 ± 9,9	0	291,4 ± 21,6	0
СЭПИ+ аналеп-тик	236,6 ± 10,2	0	429,0 ± 32,0*	0
ЭПЖ+аналептик	187,4 ± 10,6	0	388,2 ± 23,7	0

Как следует из приведенной таблицы, подкожное введение белым мышам коразола в указанной дозе сопровождается развитием клонико-тонических судорог, приводящих к 100 % гибели животных. Однократное профилактическое введение СЭПИ в указанной дозе не предотвращало развития судорог и гибели животных. На фоне введения испытуемого фитоэкстракта отмечалось удлинение латентного периода развития судорожного синдрома на 46 % по сравнению с данными у животных контрольной группы. При подкожном введении белым мышам стрихнина нитрата в указанной дозе у животных контрольной и опытной групп развивались преимущественно тетанические судороги, которые завершались 100 % гибелью животных. При введении сухого экстракта пассифлоры инкарнантной отмечается удлинение латентного периода на 47 % по сравнению с контролем. При введении препарата сравнения на фоне введения коразола и стрихнина латентный период увеличивался по сравнению с показателями в контроле на 16 и 33 % соответственно.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на латентный период и выживаемость мышей при судорогах, индуцированных тиосемикарбазидом и камфорой

Группы животных	Латентный период, мин	Общая продолжительность судорог, мин	% выживших мышей
Тиосемикарбазид	6,3 ± 0,6	21,5 ± 2,3	0
СЭПИ+ тиосемикарбазид	8,7 ± 0,8*	16,8 ± 2,6*	11
ЭПЖ+тиосемикарбазид	6,0± 0,2	19,0± 1,3	8
Камфора	3,2± 0,2	28,5± 1,4	10
СЭПИ+ камфора	5,4± 0,3*	16,8± 2,3*	22
ЭПЖ+камфора	3,8± 0,3	24,2± 1,6	13

Установлено, что введение тиосемикарбазида сопровождалось развитием клонических и тонических судорог, завершившихся 100 % гибелью животных контрольной группы. Превентивное однократное введение СЭПИ в дозе 120 мг/кг оказывало выраженное противосудорожное действие, о чем свидетельствовало увеличение латентного периода развития судорожного приступа на 38 % и средней продолжительности жизни мышей опытной группы соответственно на 22 % по сравнению с аналогичными данными в контроле. При введении экстракта пассифлоры жидкого на фоне введения тиосемикарбазида продолжительность латентного периода практически не отличалась от данных в контроле, а время судорог сокращалось на 12 %, причем процент выживших животных повышался в 1,4 раза. При профилактическом введении испытуемого сухого фитоэкстракта с целью предотвращения развития «камфорных» судорог было установлено, что латентный период увеличивался на 68 %, продолжительность судорог сокращалась на 41 % по сравнению с данными у животных, которые получали только камфору. При этом почти в 2 раза повышался процент выживших животных после раз-

вития судорожного синдрома. Противосудорожное действие препарата сравнения (ЭПЖ) проявлялось в менее выраженной степени.

### 2.3. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональное поведение у белых крыс

Основное назначение ориентировочной реакции состоит в повышении возбудимости анализаторов с целью установления их биологического значения. Любой вид анализа происходит при активном участии ориентировочного рефлекса. Реакция привыкания или негативного «научения» оберегает нервную систему, избавляя животное от ненужного числа раздражителей окружающей среды. В то же время, она способствует вычленению биологически значимого сигнала. Привыкание является одним из адаптивных навыков у грызунов.

Ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональное поведение животных оценивали по методу «открытого поля». Регистрировали горизонтальную активность (число пересеченных квадратов), вертикальную активность (число подъемов на задние лапы), число заглядываний в норки (норковый рефлекс), латентный период выхода в центральную зону, груминг, количество фекальных шариков. Об общей двигательной активности судили по сумме вертикального, горизонтального компонентов и норковому рефлексу.

В экспериментах помещение животного в новое окружение приводило к развитию исследовательского поведения, которому одновременно препятствовал страх. Две антагонистические тенденции характеризуются разным временным ходом. Кроме того, считается, что лучшим выражением уменьшения страха у животных является исследование ими внутренних квадратов экспериментальной установки. В связи с этим, регистрировали момент первого посещения внутренних квадратов.

Опыты проведены на 30 мышах обоего пола линии СВА с исходной массой 18-22 г. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) на ориентировочную реакцию и поведенческую активность животных исследовали с использованием метода «открытого поля» (Воронина, Середенин, 1998; Ковалев, 1990). Животным опытной группы водный раствор СЭПИ вводили внутривентрикулярно в дозе 120 мг/кг однократно за 1 час до начала опытов, а также многократно в той же дозе в течение 7 дней до тестирования в объеме 10 мл/кг. Мышам контрольной группы вводили эквивалентное количество очищенной воды по аналогичной схеме.

Полученные данные приведены в таблице 2.3.1.

Таблица 2.3.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на ориентировочно-исследовательскую реакцию мышей

Показатели	Группы животных		
	Контрольная	СЭПИ	
		однократное введение	многократное введение
Общая двигательная активность	33,5 ± 2,6	50,8 ± 4,8*	63,1 ± 4,56*
Горизонтальная активность	21,6 ± 1,4	31,4 ± 1,3*	35,2 ± 1,9*
Вертикальная активность	5,1 ± 0,3	9,6 ± 0,7*	10,1 ± 1,0*
Норковый рефлекс	6,8 ± 0,2	9,8 ± 0,8*	10,2 ± 0,9*
Дефекация	2,8 ± 0,1	1,6 ± 0,1*	1,3 ± 0,6*
Груминг	5,1 ± 0,2	4,4 ± 0,2	3,8 ± 0,1*
Латентный период выхода в центральную зону, мин	2,8 ± 0,3	1,4 ± 0,20*	1,7 ± 0,1*

Помещение животных в экспериментальную камеру «открытое поле» (в новые незнакомые условия) приводило к повышению у них общей двигательной активности, вертикальной и горизонтальной активности, увеличению числа заглядываний в норки, повышенной дефекации и более длительного латентного периода выхода в центральную зону. При однократном введении испытуемого растительного средства общая двигательная активность повышалась на 52 % и на 88 % - при многократном введении. Повышались также горизонтальная и вертикальная активности у мышей (на 45 и 88 % при однократном введении и на 88 и 98 % при многократном введении СЭПИ соответственно) и число заглядываний в норки на 44 и 50 % соответственно по сравнению с показателями в контроле, что свидетельствовало о снижении уровня эмоциональной активности и страха.

Достаточно высокое число болюсов (фекальных шариков) указывает на высокую эмоциональную реакцию, выраженное чувство страха, переживаемого животным. Введение мышам СЭПИ сопровождалось уменьшением количества фекальных шариков на 43 % при однократном введении и на 50 % - при превентивном 7-ми дневном введении СЭПИ. Также увеличивался латентный период выхода мышей в центральную зону соответственно в 2 раза и на 40 % по сравнению с показателями у контрольных мышей.

Повышение общей двигательной активности у животных, получавших СЭПИ, происходило, преимущественно, за счет увеличения вертикальной активности и норкового рефлекса. Преобладание вертикального компонента над горизонтальным свидетельствует о том, что испытуемое растительное средство стимулирует исследовательскую активность животных. Укорочение латентного периода выхода в центральную зону, уменьшение числа болюсов и актов груминга указывает на ускорение периода адаптации к новым условиям и снижение уровня тревожности у животных этой опытной группы.

Таким образом, полученные в ходе тестирования животных по методу «открытого поля» данные (увеличение вертикальной и горизонтальной активности, снижение числа болюсов и актов груминга), позволяют заключить, что введение лабораторным животным СЭПИ в экспериментально-терапевтической дозе 120 мг/кг снижает у них уровень тревожности, ослабляет пассивно-оборонительную реакцию и повышает ориентировочно-исследовательское поведение.

#### **2.4. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на спонтанную двигательную активность (СДА) мышей**

Для оценки спонтанной двигательной активности мышей использовали актометр, представляющий собой 20-канальную установку, которая позволяет одновременно отдельно регистрировать двигательную активность 20 мышей по числу пробежек за 1 час (Раевский, Тимофеев, 1965).

Опыты проведены на 30 мышах-самцах линии СВА с исходной массой 20-21 г. Животные были разделены на 3 группы по 10 мышей в каждой. 1 группа – интактная, которой однократно внутрижелудочно вводили очищенную воду в объеме 10 мл/кг. 2 группе мышей вводили внутрижелудочно однократно СЭПИ в дозе 120 мг/кг в форме водного раствора в объеме 10 мл/кг. 3 группе мышей вводили деалкоголизированный раствор ЭПЖ в объеме 10 мл/кг. Исследования проводили через 30 минут от начала опыта.

Результаты исследований представлены в таблице 2.4.1 и на рисунке 2.4.1.

Как следует из приведенной таблицы и рисунка, СЭПИ в дозе 120 мг/кг снижает двигательную активность по сравнению с показателями у животных интактной группы на 34 %. Полученные данные свидетельствуют, что испытуемое фитосредство обладает психоседативным эффектом, причем его активность аналогична таковой у препарата сравнения – экстракта пассифлоры жидкого.

**Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) на спонтанную двигательную активность (СДА) мышей**

Группы животных	Спонтанная двигательная активность (число пробежек за 1 час)
Интактная (контроль)	420,3±10,1
СЭПИ	276,2± 9,6*
ЭПЖ	301,1± 7,4

**2.5. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на двигательную гиперактивность, вызванную фенамином**

Широкое применение фенаминовых тестов при оценке активности психофармакологических веществ основано на представлении о важной роли центральных адренергических процессов в механизме их действия (Машковский, 2000). Механизм стимулирующего эффекта фенамина принято рассматривать как следствие нескольких процессов: прямого воздействия на центральные адренергические структуры, высвобождения медиатора из резервных гранул адренергических нейронов, торможения обратного транспорта медиатора через мембрану нейрона, наконец, ингибирования активности моноаминооксидазы (МАО).

В качестве модели возбуждающего эффекта фенамина использовали двигательное возбуждение мышей (фенаминовая гиперактивность; ФГА), достигающее максимума при дозе нейрорептика, равной 10 мг/кг. Дальнейшее увеличение дозы стимулятора сопровождается снижением суммарной двигательной активности, что связано, по-видимому, с возникновением у некоторых животных двигательных нарушений экстрапирамидного типа (фенаминовая стереотипия).

Опыты проведены на 40 мышях обоего пола линии СВА с исходной массой 18-20 г. Животные были разделены на 4 группы, в каждой из которых было по 10 мышей. 1 группа – контрольная: животным вводили внутри-



брюшинно фенамин в дозе 10 мг/кг и очищенную воду в объеме 10 мл/кг. 2 группе животных внутрижелудочно однократно вводили СЭПИ в дозе 120 мг/кг в форме водного раствора в объеме 10 мл/кг массы за 30 минут до введения фенамина по аналогичной схеме в указанной дозе. 3 группе животных вводили внутрижелудочно однократно dealкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) в объеме 10 мл/кг в аналогичных условиях. Интактной группе мышей вводили очищенную воду в аналогичных условиях. Через 15 минут после введения фенамина проводили регистрацию двигательной активности, которую проводили в течение 1 часа.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.5.1.

Таблица 2.5.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) на фенаминовую гиперактивность (ФГА) мышей

Группы животных	Двигательная активность (число пробежек за 1 ч)	Угнетение ФГА, %
Интактная	400,9± 23,2	-
Контрольная (фенамин)	2400,2± 29,1	0
Фенамин +СЭПИ	1200,5± 37,3*	50
Фенамин + ЭПЖ	1120,0± 76,5*	12

Как следует из приведенной таблицы, экстракт пассифлоры инкарнантной проявляет отчетливый антагонизм к возбуждающему эффекту фенамина. В частности, при введении за 30 минут до введения фенамина СЭПИ в дозе 120 мг/кг двигательная активность мышей снижается в 2 раза, препарат сравнения (ЭПЖ) практически не уступает указанной активности при фенаминовой гиперактивности животных. Как показали наши наблюдения, избирательная активность СЭПИ по тесту ФГА может служить одним из прогностических признаков, позволяющих отнести указанное растительное средство к потенциальным седативным средствам. Также можно предположить, что прогностическая ценность антипсихотической активности СЭПИ позво-

лит использовать его с успехом в клинике, так как известно, что имеется определенное соответствие между активностью нейролептиков и седативных средств как антагонистов фенамина, с одной стороны, и силой их антипсихотического эффекта – с другой (Раевский, 1973). Логично допустить, что антипсихотическая и седативная активность СЭПИ с его способностью противодействовать возбуждающему эффекту фенамина в основе может иметь общий механизм этих двух направлений действия растительного средства. Справедливость такого предположения подтверждается, в частности, тем, что из всех нейротропных веществ только для нейролептиков и седативных средств характерен избирательный антагонизм с фенамином. Другие соединения, например, периферические адреноблокаторы, проявляют антифенаминовый эффект только в больших дозах, причем это действие двухфазное (Гура, Раевский, 1970).

## **2.6. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) на выработку условной реакции пассивного избегания у белых крыс (УРПИ)**

Для оценки влияния СЭПИ на процессы памяти и обучения применяли метод формирования условной реакции пассивного избегания (УРПИ) на основе запоминания «опасного» отсека в экспериментальной установке. Выработку УРПИ проводили в камере с электрофицированным полом, разделенную на светлый (освещенный электрической лампой) и темный отсек. В перегородке имелось отверстие диаметром 4 см. В контроле животное помещали в светлую камеру, а затем регистрировали время перехода его в темную половину установки (латентный период) и суммарное время пребывания в темном и светлом отсеках в течение 200 с. Сразу после перехода животное подвергалось электрокожному раздражению в течение 1 с. УРПИ считали сохранившимся, если время с момента помещения крысы в установку до перехода ее в темный отсек (латентный период), составляло не менее 120 с.

Эксперименты выполнены на 30 крысах-самцах линии Вистар с массой 150-160 г. СЭПИ вводили в дозе 120 мг/кг массы животных внутрижелудоч-

но в течение 7 дней в объеме 10 мл/кг. Препарат сравнения – деалкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) вводили внутривентрикулярно по аналогичной схеме в объеме 10 мл/кг. Контрольной группе крыс вводили очищенную воду. Исследование влияния фитосредства на поведенческие реакции проводили после помещения животных в камеру для выработки условной реакции пассивного избегания. Показатели регистрировали через 1 час, 24 часа и 7 суток. Регистрировали следующие показатели: латентный период (промежуток времени с момента помещения в светлый отсек камеры до момента перехода в темный отсек камеры), общее время пребывания в темном и светлом отсеках камеры за 200 секунд наблюдения.

Результаты исследования представлены в таблице 2.6.1.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что при введении СЭПИ значительно уменьшалось время пребывания в темном «опасном» отсеке экспериментальной камеры (до 27 %); латентный период, отражающий сохранение памятного следа (формирование прочного запоминания), сокращался через 1 час на 21 %, через 24 часа – на 36 % и на 7-е сутки на - 22 % по сравнению с данными у животных контрольной группы. При использовании ЭПЖ, в качестве препарата сравнения, также наблюдалось улучшение сохранения следа памяти: через 24 часа латентный период сокращался на 29 %, а через 7 суток - на 17 %.

Полученные данные позволяют утверждать, что при назначении СЭПИ стимулируется выработка условной реакции пассивного избегания и обеспечивается более полное сохранение памятного следа.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на закрепление памяти у белых крыс в методике условной реакции пассивного избегания

Группы животных	Латентный период захода в темный «опасный» отсек камеры, (с)			
	до обучения	через 1 час	через 24 часа	через 7 суток
Контрольная	6,2± 0,4	152,0±12,3	141,6±11,7	127,1±19,7
СЭПИ	6,7±0,6	183,2±15,4	193,0±10,7*	156,5± 9,6*
ЭПЖ	7,9±0,9	176,3±13,8	183,0±9,7	149,9±17,1

### 2.7. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработку условной реакции активного избегания (УРАИ)

Выработку условной реакции активного избегания (УРАИ) проводили в челночной камере, состоящей из двух отсеков, разделенных перегородкой. Оба отсека имели отдельно электрифицированный пол. В качестве условного раздражителя использовали звук. Подкрепляющим безусловным раздражителем являлся удар электрического тока, который подавался на 5 секунде действия условного раздражителя. Избегание в другой отсек в ответ на действие безусловного (болевого) раздражителя считали безусловным рефлексом (реакция избавления). Схема выработки условного рефлекса активного избегания состояла в следующем: в течение 10 дней проводили ежедневные сеансы обучения, состоящие из 10 сочетаний условного и безусловного раздражителей. Условной реакцией активного избегания считали безошибочную побежку в безопасный отсек, выполненную до нанесения электрокожного раздражения (ЭКР). Упрочение рефлексов производили до достижения пяти правильных реакций подряд. Регистрировали количество условных реакций избегания и реакций избавления за сеанс обучения, время выполнения рефлексов, а также общее количество проб, затраченных на обучение.

Эксперименты проведены на 30 крысах-самках линии Вистар с массой

180-200 г. СЭПИ вводили превентивно в дозе 120 мг/кг массы животных внутрижелудочно в течение 7 дней в объеме 10 мл/кг. Препарат сравнения – dealкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) вводили внутрижелудочно по аналогичной схеме в объеме 10 мл/кг. Контрольной группе крыс вводили очищенную воду.

Предварительное курсовое введение СЭПИ приводило к существенному изменению динамики обучения активному избеганию. При условной реакции активного избегания (УРАИ) группе животных, получавшей фитоэкстракт, требовалось значительно меньше проб для выполнения первого избегания в ответ на условный звуковой сигнал. На фоне приема фитосредства ускорялась смена хаотического поиска на целенаправленный; значительно уменьшалось время выполнения поиска правильного ответа (на 38 %), достоверно уменьшалось время выполнения реакции активного избегания (на 43 %) (табл. 2.7.1). Препарат сравнения также благоприятно влиял на развитие УРАИ, но в менее выраженной степени.

Таблица 2.7.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработку условной реакции активного избегания у крыс

Группы животных	Количество проб, затраченных на обучение		Среднее время поиска безопасного отсека, сек	Время выполненной реакции активного избегания, сек
	до критерия обучения	до первого правильного ответа		
Контрольная	94,37±10,72	72,83±8,48	13,55±1,23	3,55±0,37
СЭПИ	89,65±9,78	48,52±4,72*	8,42±1,67*	2,04±0,19*
ЭПЖ	91,64±7,86	65,72±4,83	10,36±1,21	2,76±0,44

## 2.8. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработку условной реакции зрительной дифференцировки у белых крыс (УРЗД)

Условную реакцию вырабатывали у «старых» крыс (13-14 месячного возраста). Животных помещали в один из отсеков U-образного лабиринта и

через 5 секунд в случайном порядке в соответствии с таблицами Gellerman включали свет в одном из двух других отсеков на 5 секунд, после чего через электрифицированный пол наносили на лапы животного электрокожное раздражение (ЭКР). Условную реакцию считали выработанной в том случае, если животное совершало 5 правильных побегов подряд в освещенный отсек лабиринта, выполненных до нанесения ЭКР. Регистрировали количество проб, затраченных на обучение до первого правильного ответа, а также до критериев – время поиска «безопасного» отсека, время выполнения реакции.

В опыте формирования условной реакции зрительной дифференцировки (УРЗД) использовались крысы линии Вистар в возрасте 6-7 месяцев – «молодые» с массой 160-170 г и 13-14 месяцев – «старые», массой 190-200г. В каждой группе животных было по 10 крыс. Животные получали превентивно в течение 7 дней 1 раз в сутки внутрижелудочно сухой экстракт пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) в форме водного раствора в объеме 10 мл/кг. Препаратом сравнения служил dealкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий, который вводили в эквивалентных количествах по аналогичной схеме. Контрольная группа животных получала очищенную воду.

Результаты исследования представлены в таблице 2.8.1.

Таблица 2.8.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработку условной реакции зрительной дифференцировки у «старых» животных

Группы животных	Количество проб, затраченных на обучение		Время поиска безопасного отсека в 1 пробе, с	Время выполнения реакции, с
	до критерия обучения	до первого правильного ответа		
Молодые животные (6-7 мес.)	13,8±0,3	6,3±0,7	10,5±1,5	3,8±0,4

Старые животные (12-14 мес.) Контрольная группа	26,2±1,3**	12,7±1,2**	13,5±0,6	5,1±0,3
Старые животные (12-14 мес.) СЭПИ	18,9±1,5*	8,4±0,7*	9,2±0,8*	3,0±0,3*
Старые животные (12-14 мес.) ЭПЖ	18,8±1,8	10,7±1,2	10,9±0,6	4,8±0,4

Примечание: \* - различия достоверны при  $P \leq 0,05$  по сравнению с показателями у животных контрольной группы; \*\* - различия достоверны по сравнению с данными в группе «молодых» животных при  $P \leq 0,05$ .

Определение формирования УРЗД показали, что у «старых» животных способность к обучению снижена: количество проб до критерия обучения и до первого правильного ответа в 1,9 -2,0 раза выше, чем у «молодых» животных (табл. 2.8.1). Время поиска безопасного отсека в первой пробе увеличивалась на 1/3 при неизменном времени выполнения реакции.

В группе животных, получавших СЭПИ, на выработку УРЗД у «старых» животных требовалось меньшее количество проб, необходимых для обучения до критерия обучения (на 27 %) и до первого правильного ответа (на 33 %) по сравнению с группой «старых» животных, не получавших указанное фитосредство.

«Старым» животным, получавшим ЭПЖ, требовалось большее количество проб, необходимых для обучения до критерия обучения и до первого правильного ответа по сравнению с контрольной группой «старых» животных.

Результаты исследований показали, что превентивное курсовое введение СЭПИ предупреждает нарушение реакции различения зрительных сигналов с отрицательным подкреплением. При этом существенно улучша-

ются процессы обучения и память у животных в условиях естественного старения, что стимулирует выработку условной реакции зрительной дифференцировки.

## **2.9. Оценка анальгетической активности сухого экстракта пассифлоры инкарнантной**

### **2.9.1. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на анальгетическую активность промедола**

Опыты проведены на 30 крысах линии Вистар обоего пола с массой 170-180 г. Животных разделили на 3 группы: первая группа – интактная; вторая группа – крысам вводили подкожно однократно промедол в дозе 2 мг/кг; третья группа – крысам внутривенно однократно вводили СЭПИ в дозе 120 мг/кг на фоне подкожного однократного введения промедола в указанной дозе.

Болевое раздражение у крыс вызывали путем наложения зажима на основание хвоста животного (механическое болевое раздражение), что сопровождается двигательной реакцией и писком животного. Писк специфически угнетается только анальгетиками морфиноподобного типа и поэтому его можно рассматривать как достаточно надежный критерий оценки вещества такого рода.

Результаты проведенных исследований представлены на рисунке 2.9.1.1.



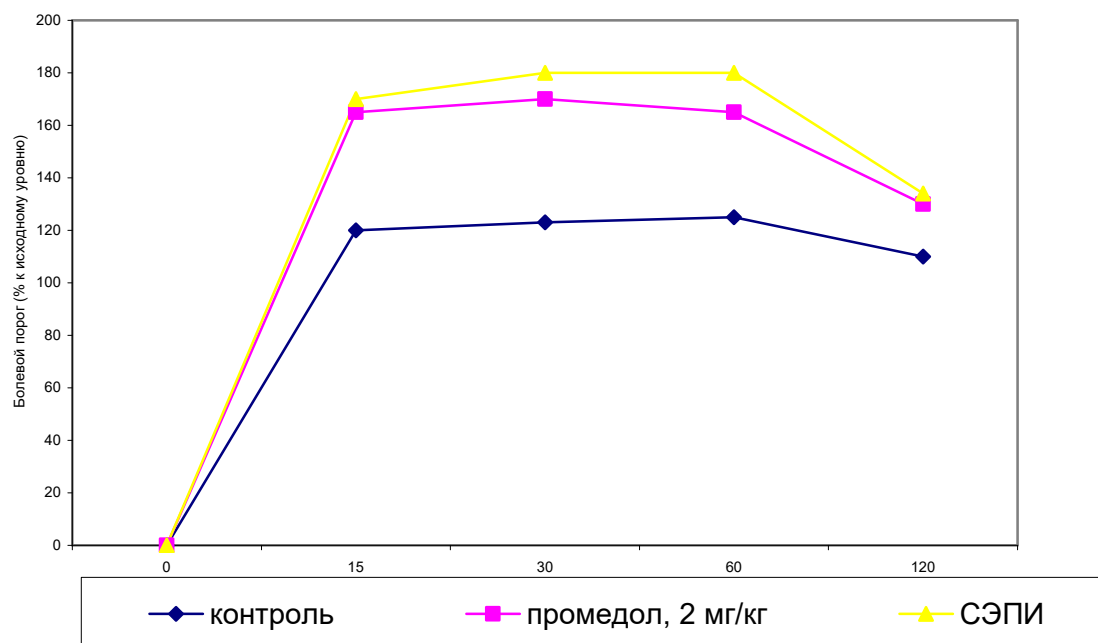


Рис. 2.9.1.1. Влияние СЭПИ на анальгетический эффект промедола у крыс (методика механической стимуляции)

Как следует из представленного рисунка, СЭПИ несколько усиливает болеутоляющее действие промедола. Данное обстоятельство дает возможность совместного использования наркотических анальгетиков и СЭПИ при нейролептанальгезии или премедикации.

### 2.9.2. Определение анальгетической активности экстракта пассифлоры инкарнантной на модели укусных «корчей» у мышей

Опыты проведены на 30 мышах линии СВА с исходной массой 22-24 г. «Корчи» вызывали внутрибрюшинным введением 0,75 % водного раствора уксусной кислоты в объеме 0,2 мл/мышь. Подсчет «корчей» проводили после введения уксусной кислоты в течение 20 минут. СЭПИ вводили однократно внутривентрикулярно за 30 минут до введения водного раствора уксусной кислоты в дозе 120 мг/кг в форме водного раствора в объеме 10 мл/кг. В качестве препарата сравнения использовали экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ), ко-

торый вводили по аналогичной схеме в объеме 10 мл/кг. Контрольной группе животных вводили очищенную воду в аналогичных условиях.

Результаты исследований представлены в таблице 2.9.2.1.

Таблица 2.9.2.1

Анальгетическая активность сухого экстракта пассифлоры инкарнантной при укусных «корчах» у мышей

Группы животных	Количество «корчей»	Латентный период, мин
Контрольная	9,45± 0,23	7,67± 0,34
СЭПИ	6,60± 0,45*	6,98± 0,44
ЭПЖ	8,08± 0,23	6,00± 0,16

Из приведенной таблицы следует, что СЭПИ уменьшает количество «корчей» у мышей, вызванных укусной кислотой, на 31 % по сравнению с данными у животных, не получавших испытуемое фитосредство. В то же время СЭПИ не влияет на латентный период возникновения «корчей». Препарат сравнения проявляет слабую анальгетическую активность и практически не влияет на латентный период возникновения болевого синдрома.

Можно предположить, что механизм анальгетического действия СЭПИ связан с его ингибирующим влиянием на болевые рецепторы и другие составляющие ноцицептивной системы, а также спазмолитическим и противовоспалительным действием биологически активных веществ, входящих в испытуемое растительное средство.

### **2.10. Оценка противорвотного действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной**

Опыты проведены на 6 собаках с массой 3,5-5,0 кг обоего пола. Для вызывания рвоты использовали апоморфин, который вводили внутривенно в дозе 0,02 мг/кг. Рвота возникала обычно через 1-2 минуты после инъекции апоморфина и состояла из повторных, как правило, 2-3 приступов. СЭПИ вводили однократно внутривентально в форме водного раствора за 15 минут до инъекции апоморфина. Контролем служили те же собаки, которым за 3

дня до опыта и через 3 дня после него вводили только апоморфин в той же дозе. СЭПИ был испытан в экспериментально-терапевтической дозе 120 мг/кг.

Как показали результаты проведенных исследований, в указанной дозе СЭПИ проявлял противорвотное действие: рвота проявлялась только у одной собаки в виде одного приступа и у одной из собак отмечали слюнотечение.

Итак, удалось установить, что СЭПИ является типичным нейролептиком и седативным средством с быстро проявляющимся эффектом и относительно короткой продолжительностью действия (60-120 минут). Указанное средство обладает всей совокупностью свойств, характерных для класса седативных средств: вызывает успокоение, понижение двигательной активности, подавление условных рефлексов; проявляет антагонизм по отношению к возбуждающим эффектам фенамина, оказывает защитное действие при апоморфиновой рвоте у собак.

### **2.11. Влияние экстракта пассифлоры инкарнантной на гемолиз эритроцитов, вызванный свободнорадикальными реакциями и другими факторами**

Изучали влияние СЭПИ на устойчивость мембран эритроцитов *in vitro*. Резистентность мембран эритроцитов, как известно, определяется степенью их гемолиза под действием разрушающих факторов. Гемолиз эритроцитов вызывали реактивом Фентона (Ковалев и соавт., 1986). Опыты проведены с использованием суспензии эритроцитов донорской крови.

Изучение мембраностабилизирующего действия СЭПИ проводили в концентрациях 0,01; 0,05; 0,1; 0,3 г/л. Действие разных концентраций исследуемого средства оценивали в процентах по отношению поглощения в контроле (без добавления испытуемого вещества в реакционную среду). Результаты проведенных исследований приведены на рис. 2.11.1.

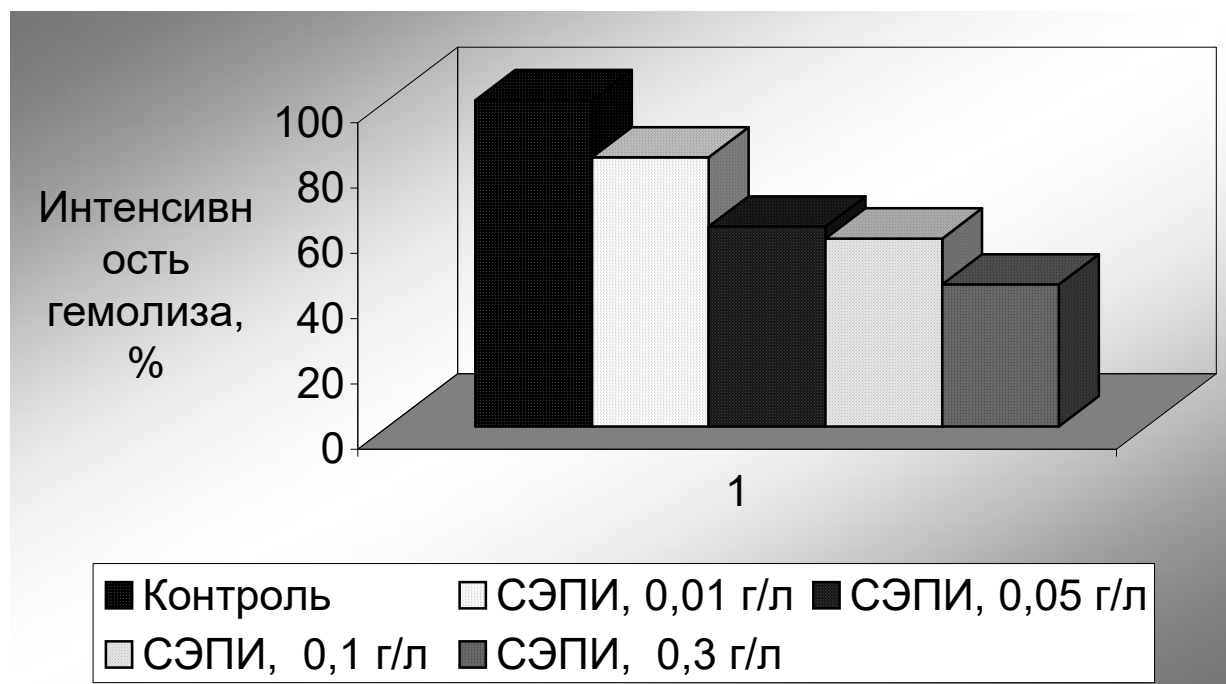


Рис. 2.11.1. Влияние СЭПИ на интенсивность гемоллиза эритроцитов, вызванный реактивом Фентона

Как следует из приведенного рисунка, СЭПИ в концентрациях 0,05; 0,1 и 0,3 г/л вызывает значительное снижение степени гемоллиза эритроцитов на 38, 43 и 56 % соответственно от уровня контрольных значений, причем процент гемоллиза имеет тенденцию к снижению при повышении концентрации исследуемого средства в реакционной среде. В концентрации 0,3 г/л СЭПИ проявляет наибольшую активность, ингибируя гемоллиз эритроцитов почти в 2 раза. Таким образом, можно предположить, что ослабление СЭПИ гемоллиза, вызванного реактивом Фентона, обусловлено инактивацией этих высоко-реакционных свободнорадикальных соединений.

Наличие у исследуемого растительного средства мембраностабилизирующих свойств можно рассматривать как один из составных механизмов, обеспечивающих его церебропротекторное действие, поскольку данный вид активности, безусловно, будет обеспечивать целостность клеточных мембран и мембран субклеточных структур, предохраняя их от повреждающего действия различных агентов.

Таким образом, СЭПИ обладает мембраностабилизирующим действием, в той или иной степени связанным со свободнорадикальными процессами.

## **2.12. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на кинетику окисления липидов и антиоксидантную систему**

Антиокислительную активность СЭПИ определяли на модельной системе липосом методом  $Fe^{2+}$  – индуцированной хемилюминесценции с использованием «Хемилюминометра PXL – 01» (Россия). Регистрировали амплитуду «быстрой вспышки» хемилюминесценции (I б.в), скорость хемилюминесценции на начальной экспоненциальной стадии «медленной вспышки» определяли как отношение тангенса угла наклона кинетической кривой «медленной вспышки» ( $\delta$ ) а также определяли амплитуду «медленной вспышки» (I м.в.). По зарегистрированным уровням хемилюминесценции различных доз СЭПИ графически определяли концентрацию фитосредства, при котором наблюдали ингибирование хемилюминесценции на 50 % ( $C_{1/2}$ ), используемую для расчета антиокислительной активности (АОА) полученного сбора по формуле (Сергеев и соавт., 1986):

$$АОА = \frac{1}{C_{1/2}} \quad (\text{г/л})$$

Результаты исследований представлены в таблице 2.12.1.

Как следует из таблицы, СЭПИ в указанных дозах снижает амплитуду «медленной вспышки», что свидетельствует об ингибировании окисления липидов. Антиокислительная активность СЭПИ, рассчитанная по вышеуказанной формуле составляет  $23,8 (\text{г/л})^{-1}$ , что позволяет отнести испытуемый экстракт к группе средств, с выраженными антиокислительными свойствами.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на интенсивность  $Fe^{2+}$  – индуцированной хемилюминесценции суспензии липосом

Концентрация СЭПИ, мг/мл	Амплитуда «быстрой вспышки» (I б.в), %	Отношение тангенса угла наклона кинетической кривой медленной вспышки ( $\delta$ )	Амплитуда «медленной вспышки» (I м.в), %
0,01	136±19,42	79,4±6,87	79,1±14,13
0,03	150,9±13,44	62,0±2,24	56,7±8,01
0,10	133,1±24,32	15,7±10,22	18,0±3,15
0,30	91,7±58,31	0	0
1,00	74,4±0,04	0	0

Данное обстоятельство позволяет предположить, что антиоксидантные свойства СЭПИ могут вносить определенный вклад в обеспечении механизмов его фармакологической активности, в частности, церебропротекторного действия.

В следующей серии экспериментов исследовали влияние СЭПИ на интенсивность  $H_2O_2$  – индуцированной хемилюминесценции.

Опыты проведены с использованием суспензии липосом. Степень выраженности антирадикальных свойств СЭПИ оценивали по интенсивности процессов генерации радикальных интермедиатов в системе цитрат натрия (45 мМ), фосфатный буфер ( $KH_2PO_4$  20 мМ;  $KCl$  105 мМ;  $pH=7,45$ ), люминол (10 мМ) (Абдрашитова, 1998). Водный раствор испытуемого средства в инкубационную систему добавляли в объеме 0,1 мл в концентрациях 0,05; 0,1; 0,2 мг/кг. Определение уровня сверхслабого свечения регистрировали в течение 30 сек на приборе "Хемилюминометр PXL - 01" (Россия). Величину антирадикальной активности рассчитывали по стандартной методике (Клебанов и соавт., 1988).

Полученные данные приведены в таблице 2.12.2.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на интенсивность  $H_2O_2$  – индуцированной хемилюминесценции суспензии липосом

Условия опыта	Концентрация, мг/мл	Интенсивность ХЛ (% от контроля)
Контроль	-	100,0
СЭПИ	0,05	108,1 ± 4,0
	0,1	78,2 ± 2,2*
	0,2	60,4 ± 0,3*
	0,5	96,1 ± 1,3

Полученные данные свидетельствуют о том, что испытуемое средство обладает умеренными антирадикальными свойствами при  $H_2O_2$  – индуцированной хемилюминесценции (ХЛ). При этом установлено, что ингибирующее действие на кинетику  $H_2O_2$  – индуцированной ХЛ испытуемое средство оказывает в диапазоне средних концентраций: 0,1 и 0,2 мг/мл, при введении указанных концентраций величина исследуемого показателя снижалась соответственно на 21 и 30 % по сравнению с контролем. Введение в инкубационную среду малых количеств испытуемого средства (0,05 мг/мл) практически не оказывало влияния на кинетику  $H_2O_2$  – индуцированной ХЛ, аналогичные результаты получены и при введении СЭПИ в относительно высокой концентрации – 0,5 мг/мл. Рассчитанная по стандартной методике величина антирадикальной активности испытуемого средства составила – 40,12 (г/л)<sup>-1</sup>, что позволяет отнести его к средствам с умеренными антирадикальными свойствами.

Исследовали влияние СЭПИ на скорость накопления продуктов перекисного окисления липидов. Эксперименты проведены с использованием суспензии липосом, полученной путем гомогенизирования желтка куриного яйца в фосфатном буфере. Водный раствор СЭПИ в инкубационную систему добавляли в концентрациях 0,05; 0,1; 0,2 мг/мл в объеме 0,1 мл. Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в пробах определяли пу-

тем постановки ТБК-теста по методике Г.И. Клебанова и соавт. (1988). Интегральными показателями выраженности антиокислительного действия фитоэкстракта являлись: концентрация, которая вызывает 50 %-ное ингибирование, вызывая уменьшение содержания продуктов ПОЛ в реакционной системе в 2 раза ( $C_{1/2}$ ) и численные значения параметров их антиокислительной (АОА) активности.

Полученные данные приведены в таблице 2.12.3.

Таблица 2.12.3

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на скорость накопления ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов

Условия опыта	Концентрация, мг/мл	Содержание ТБК-активных продуктов (% от контроля)
Контроль	-	100,0
СЭПИ	0,05	86,5 ± 0,52
	0,1	66,1 ± 0,23*
	0,2	58,3 ± 0,22*

Полученные данные свидетельствуют о том, что испытуемое средство оказывает ингибирующее действие на скорость накопления ТБК-активных продуктов в модельной системе (табл. 2.12.3). Установлено, что под его влиянием концентрации ТБК-активных продуктов в системе уменьшается по мере увеличения концентрации СЭПИ. Индекс антиокислительной активности испытуемого препарата, рассчитанный по ТБК-тесту, составил  $6,93(\text{г/л})^{-1}$ . Полученные данные свидетельствуют о наличии достаточно выраженного ингибирующего действия данного средства по отношению к скорости накопления продуктов перекисного окисления липидов.

Определяли железосвязывающую активность СЭПИ с использованием метода, основанного на способности о-фенотролина связывать ионы железа (Теселкин, 1997). В модельную систему, состоящую из трис-НСI буфера 50 мМ (рН 7,0) и  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в концентрациях: 20 мкМ; 40 мкМ; 60 мкМ,



добавляли водный раствор СЭПИ в концентрациях 0,1 и 0,2 мг/мл в объеме 0,1 мл/мл, а также 0,5 мл 5мМ раствора о-фенотролина. Затем оценивали изменившуюся концентрацию железа спектрофотометрически при длине волны 510 нм. Железо-связывающую активность СЭПИ выражали в процентах по отношению к контролю, содержащему вместо раствора испытуемого средства, трис-НСI буфер.

Полученные данные приведены в таблице 2.12.4.

Таблица 2.12.4

Железосвязывающая активность сухого экстракта пассифлоры инкарнантной

Концентрация FeSO <sub>4</sub> , мкМ	Условия опыта		
	Контроль (трис-НСI буфер)	СЭПИ	
		0,1 мг/мл	0,2 мг/мл
20	100	76,0 ± 1,0*	80,1 ± 2,5*
40	100	95,4 ± 2,6	92,3 ± 3,5
60	100	93,4 ± 1,3	96,3 ± 1,5

В результате проведенных исследований установлено, что СЭПИ обладает способностью взаимодействовать с ионами двухвалентного железа (табл. 2.9.4). При добавлении в реакционную среду данного средства в исследованных дозах концентрация ионов железа значительно снижается только при исходно низком их содержании (20 мкМ). Так, СЭПИ в концентрации 0,1 мг/мл способствует понижению уровня железа на 24 %, а в концентрации 0,2 мг/мл – на 20 % по сравнению с контрольными значениями. При увеличении содержания железа в реакционной среде (до 40 и 60 мкМ) железосвязывающая активность средства уменьшается и приближается к показателям контроля.

Таким образом, испытуемое средство проявляет умеренную железосвязывающую активность только при исходно низком содержании ионов двухвалентного железа.

## 2.13. Противовоспалительная активность сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ)

Изучение противовоспалительной активности СЭПИ проведено с использованием различных моделей асептического воспаления, позволяющих оценить его влияние на основные стадии воспалительного процесса: альтерацию, экссудацию и регенерацию.

### 2.13.1. Влияние на экссудативную фазу процесса воспаления

Изучение антиэкссудативной активности СЭПИ проводили на моделях острого асептического воспаления задней конечности с использованием флоготенных агентов.

Исследование проведено на 24 крысах обоего пола линии Wistar массой 160-180 г. Острое асептическое воспаление конечности осуществляли по методу Ю.В.Стрельникова (1960): за 3 часа до субплантарного введения белым крысам в правую заднюю лапку 0,1 мл 3 % раствора формалина, а затем через 5 и 18 часов после этого животным интрагастрально вводили раствор СЭПИ в дозе 120 мг/кг в объеме 10 мл/кг массы. Животным контрольной группы вводили эквивалентное количество очищенной воды по аналогичной схеме. В качестве препаратов сравнения использовали dealкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) в объеме 10 мл/кг и калефлон в дозе 100 мг/кг.

Через 24 часа после введения формалина проводили оценку антиэкссудативного эффекта по разности между массами отежной и неотечной лапок онкометрическим методом по формуле: % угнетения отека =  $(V_k - V) / V_k \cdot 100\%$ , где

$V_k$  - разность объема лапок с отеком и без отека у животных контрольной группы;

$V$  - разность объема лапок с отеком и без отека у животных, получавших указанные дозы изучаемого средства, а также препаратов сравнения - калефлона и ЭПЖ.

Полученные данные приведены в таблице 2.13.1.1

Таблица 2.13.1.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на фазу  
экссудации воспалительной реакции у белых крыс

Группы животных	Разность объема вытесненной воды лапками с отеком и без отека, мл	% угнетения отека
Контрольная	0,823±0,032	-
СЭПИ	0,641±0,018	22
ЭПЖ	0,662±0,018	20
Калефлон	0,534± 0,012	36

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что введение СЭПИ по указанной схеме снижает степень отека лапки крыс на 22 %, ЭПЖ – на 20 % относительно данных контрольной группы. Противовоспалительная активность препарата сравнения калефлона несколько выше, чем у СЭПИ.

Таким образом, экстракт пассифлоры инкарнантной в указанной дозе обладает умеренной антиэкссудативной активностью.

#### 2.13.2. Изучение влияния СЭПИ на фазу альтерации воспалительного процесса

Опыты проведены на 24 крысах обоего пола линии Вистар с исходной массой 170-180 г. Альтерацию в области спинки крыс вызывали подкожным введением 0,5 мл 9% раствора уксусной кислоты с одновременным введением 0,4 мл 10% раствора декстрана в дозе 300 мг/кг массы животных (Ойвин, 1960). О влиянии СЭПИ на процесс альтерации в очаге воспаления судили по изменению площади некроза на 7, 14 и 21 сутки от начала эксперимента. Испытуемый экстракт в форме водного раствора дозе 120 мг/кг массы животных вводили внутривенно за 1 час до инъекции уксусной кислоты, далее ежедневно на протяжении 21 дня в объеме 10 мл/кг; препарат сравнения калефлон в дозе 100 мг/кг вводили по аналогичной схеме; другой препарат сравнения – деалкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий

(ЭПЖ) вводили в объеме 10 мл/кг по аналогичной схеме. Контрольная группа животных получала очищенную воду в эквивалентном количестве.

Результаты исследований представлены в таблице 2.13.2.1.

Таблица 2.13.2.1

Влияние СЭПИ на фазу альтерации воспалительной  
реакции у крыс

Группы животных	Площадь некроза, мм <sup>2</sup>		
	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Контрольная	328,2±21,7	289,7±22,9	219,3±18,9
СЭПИ	259,4±20,72	209,1±16,7*	140,6±11,2*
ЭПЖ	267,2± 13,3	234,4± 20,3	165.0± 12.4
Калефлон	210,9± 10,4	200,0± 13.7	134.5± 10,5

Результаты проведенных исследований, представленные в таблице 2.13.2.1 показывают, что СЭПИ в указанной дозе обладает антиальтеративным действием, уменьшая площадь некроза на 7,14 и 21 сутки на 21, 28 и 36 % соответственно по сравнению с показателями в контроле. Экстракт пассифлоры жидкий оказывает менее выраженное антиальтеративное действие. В то же время следует отметить, что калефлон обладает более выраженной противовоспалительной активностью.

Таким образом, СЭПИ обладает умеренной антиальтеративной активностью.

2.13.3. Изучение влияния СЭПИ на фазу пролиферации воспалительной реакции у крыс

Опыты проведены на 24 крысах – самцах линии Вистар с исходной массой 170-180 г. Воспалительный процесс вызывали путем подкожной имплантации стерильных ватных тампонов массой 15 мг в асептических условиях (Тринус и соавт., 1975). СЭПИ в форме водного раствора дозе 120 мг/кг массы животных вводили внутривенно один раз в сутки на протяжении 7 дней в объеме 10 мл/кг. Контрольной группе животных в соответствующую

щем объеме вводили очищенную воду. На 8 - сутки у животных извлекали гранулемы и взвешивали их в сыром виде (сразу после извлечения) и после высушивания при температуре 60° С в течении 24 часов (до постоянной массы).

Результаты исследований представлены в таблице 2.13.3.1.

Таблица 2.13.3.1

Влияние СЭПИ на фазу пролиферации воспалительной реакции  
у крыс

Группы животных	Средняя масса сухих гранул (мг)
Контрольная	30,7±0,98
СЭПИ	32,6±0,45*

При определении влияния СЭПИ на фазу пролиферации воспалительного процесса у белых крыс установлено умеренное стимулирующее влияние на образование фиброзно-грануляционной ткани в сравнении с контролем.

Таким образом, сухой экстракт пассифлоры инкарнантной оказывает умеренное благоприятное влияние на течение воспалительной реакции, в большей степени, влияя на выраженность фазы альтерации.

#### **2.14. Изучение спазмолитической активности сухого экстракта пассифлоры инкарнантной**

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах с исходной массой 200-210 г. по методу Furchgott (1967). Определение действия симпатического медиатора адреналина и парасимпатического карбахолина и серотонина проводили на отрезке тонкой кишки, помещенном в термостатируемую камеру (36°С) с аэрируемой инкубационной средой (раствор Тироде). Результаты регистрировали на кимографе. Сокращения тонкой кишки белых крыс вызывали введением в инкубационную камеру агонистов – адреналина в дозе  $1 \times 10^{-4}$  М и карбахолина в дозе  $1 \times 10^{-6}$  М. Величина этой реакции служила контролем ( $K_1$ ). Затем препарат кишки отмывали, инкубировали 10 минут при той же температуре в растворе Тироде и в камеру вводили иссле-

дуемое средство (СЭПИ) в дозе 120 мг/кг (в пересчете на объем циркулирующей крови в организме). После 5-минутной преинкубации в среду добавлялись агонисты (опыт) ( $K_2$ ). После регистрации сократительной реакции и отмывания кишки контроль повторяли ( $K_3$ ). Данные опыта представлены в таблице 2.14.1.

Таблица 2.14.1

Влияние СЭПИ на холино – и адренореактивность тонкой кишки крыс

Условия опыта	Показатели реакции, мм		
	$K_1$	$K_2$	$K_3$
Карбахолин	77,5±3,6	26,5±3,6*	105,0±3,8
Адреналин	60,5±5,12	44,0±0,84*	50,0±4,3

Примечание:  $K_1$  - величина сокращения отрезка тонкой кишки при введении спастических веществ (контроль);  $K_2$  - величина сокращения отрезка тонкой кишки в ответ на введение спастических веществ на фоне СЭПУ;  $K_3$  - величина сокращения отрезка тонкой кишки после отмывания (контроль).

Из приведенной таблицы видно, что в указанной дозе СЭПИ обладает выраженной спазмолитической активностью, уменьшая величину спастического сокращения отрезка тонкого кишечника в ответ на введение карбахолина. В то же время, испытуемое средство оказывает умеренное влияние на величину реакции отрезка тонкой кишки при действии адреналина.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что СЭПИ проявляет отчетливый эффект потенцирования наркотического действия барбитуратов в экспериментально-терапевтической дозе 120 мг/кг ( $ЭД_{50}$ ), свидетельствующее, что в основе данного явления лежит его нейротропное действие. Можно предположить, что сухой экстракт пассифлоры не только увеличивает продолжительность действия наркотических средств, но и усиливает эффект их подпороговой дозы, то есть снижает порог чувствительности животных к действию барбитуратов. Также можно предположить, что СЭПИ относится к, так называемым, истинным потенциаторам, механизм действия которых имеет нейротропную природу и не связан с замедлением

инактивации наркотика ферментами печени, о чем свидетельствуют данные о способности фитоэкстракта переводить подпороговую дозу наркотика в эффективную и вызывать эффект повторного засыпания. Эти критерии позволяют отнести СЭПИ к «истинным» потенциаторам, к числу которых принадлежат и другие седативные средства.

СЭПИ в экспериментально-терапевтической дозе 120 мг/кг снижает уровень тревожности, ослабляет пассивно-оборонительную реакцию и повышает ориентировочно-исследовательское поведение лабораторных животных, снижает как спонтанную, так и индуцированную фенамином двигательную активность. Можно предположить, что прогностическая ценность антипсихотической активности СЭПИ позволит использовать его с успехом в клинике, так как известно, что имеется определенное соответствие между активностью нейролептиков и седативных средств как антагонистов фенамина, с одной стороны, и силой их антипсихотического эффекта – с другой (Раевский, 1973). Логично допустить, что антипсихотическая и седативная активность СЭПИ с его способностью противодействовать возбуждающему эффекту фенамина в основе может иметь общий механизм этих двух направлений действия растительного средства. Справедливость такого предположения подтверждается, в частности, тем, что из всех нейротропных веществ только для нейролептиков и седативных средств характерен избирательный антагонизм с фенамином. Другие соединения, например, периферические адреноблокаторы, проявляют антифенаминовый эффект только в больших дозах, причем это действие двухфазное.

Наряду с этим, при назначении СЭПИ стимулируется выработка условной реакции пассивного избегания и обеспечивается более полное сохранение памятного следа. СЭПИ предупреждает нарушение реакции различения зрительных сигналов с отрицательным подкреплением. При этом существенно улучшаются процессы обучения и память у животных в условиях естественного старения, что стимулирует выработку условной реакции зрительной дифференцировки.

СЭПИ обладает выраженной анальгетической активностью. Можно предположить, что механизм анальгетического действия СЭПИ связан с его ингибирующим влиянием на болевые рецепторы и другие составляющие ноцицептивной системы, а также спазмолитическим и противовоспалительным действием биологически активных веществ, входящих в испытуемое растительное средство.

Установлено наличие у СЭПИ антисудорожной активности, при судорогах, вызванных конвульсантами различного механизма действия: коразола, стрихнина, камфоры и тиосемикарбазида. Учитывая механизмы действия указанных аналептических средств, можно полагать, что испытуемое средство обеспечивает широкую иррадиацию тормозных процессов в разных отделах центральной нервной системы, включая кору больших полушарий, благодаря усилению блокирующих эффектов аналептиков на восходящую часть ретикулярной формации. Наличие антисудорожной активности свидетельствует, что СЭПИ не только усиливает тормозные процессы, индуцированные гипнотическими средствами, но и само обладает тормозной активностью, обеспечивая прерывание процессов возбуждения, вызванных введением стимуляторов ЦНС.

Выявлено также наличие у СЭПИ умеренной противовоспалительной активности. При этом установлено, что данное средство оказывает более выраженное положительное влияние на стадию альтерации воспалительного процесса.

Показано, что испытуемое средство обладает спазмолитической активностью, оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, уменьшая выраженность перекисного гемолиза, что свидетельствует о наличии у него антиоксидантных свойств. Наряду с этим, СЭПИ препятствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов, обладает выраженными антиоксидантными свойствами.

В целом, можно отметить, что сухой экстракт пассифлоры инкарнантной обладает выраженной седативной активностью, снижает проявления



эмоциональных реакций, чувства тревоги и страха, улучшает память у животных в условиях естественного старения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Экспериментальное изучение препаратов с транквилизирующим (анксиолитическим) действием //Ведомости Фармакологического комитета. –1998. -№ 2. –С.19-24.
2. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического скрининга биологически активных веществ. –М., 1974. –144 с.
3. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Владимиров Ю.А. Ингибирование антиокислительной активности плазмы крови азидом натрия //Биофизика. –1988. –Т.33, №3. –С.512-516.
4. Ковалев И.Е., Данилова Н.П., Андронати С.А. и др. Влияние эномеланина на гемолиз эритроцитов, вызываемый свободнорадикальными реакциями и другими факторами //Фармакол. и токсикол. –1986. -№4. –С.89-91.
5. Машковский М,Д. Лекарственные средства. – 2000. – Т. 1, 2.
6. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP). –М. –1992. –78 с.
7. Раевский К.С. О зависимости между структурой фенотиазиновых соединений и их нейротропной активностью // Успехи в создании новых лекарственных средств. – М., 1973. – С. 25-33.
8. Раевский К.С., Тимофеев В.А. Многоканальная установка для регистрации двигательной активности мелких лабораторных животных //Бюлл. экспер. биологии и мед. – 1965. - № 6. – С. 114-116.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. МЗ РФ. Департамент контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Фармакологический комитет МЗ РФ. –М., 2000.
- 10.Сергеев П.В., Белых А.Г., Чукаев С.А. и др. Влияние антиоксидантов на быструю вспышку  $Fe^{2+}$  - индуцированной хемилюминесценции //Экспер. и клин. фармакол. –1992. -№2. –С.60-62

- 11.Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. –М. –2000. –263 с.
- 12.Стрельников Ю.Е. Сравнительная характеристика противовоспалительного действия некоторых пиримидиновых производных // Фармакология и токсикология. – 1069. - № 6. – С. 526-531.
- 13.Фруентов Н.К., Серегин Ю.М., Козлов С.А. Влияние препаратов из растений семейства аралиевых на длительность действия седуксена //Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. – Томск, 1987. - Т.3. –С.27-29.

### **ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ**

Исследование общей фармакологической активности сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) было проведено в соответствии с действующими требованиями, предъявляемыми к изучению новых лекарственных средств (Руководство ..., 2000) и включало определение его влияния на состояние центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, органы желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, гемостаза и периферической крови лабораторных животных. Исследования общей фармакологической активности испытуемого препарата проведены на лабораторных животных (крысах обоего пола линии Вистар и мышах обоего пола линии СВА) при интрагастральном однократном введении в экспериментально-терапевтической дозе, составляющей 120 мг/кг. В каждой группе было в среднем по 10 животных.

#### **3.1. Влияние СЭПИ на функциональное состояние центральной нервной системы**

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г и мышах самцах линии СВА массой 18-20 г. Водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг вводили внутривентрикулярно однократно в объеме 1 мл/100 г за 1 час до тестирования. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Изучение влияния СЭПИ на функциональное состояние ЦНС включало определение влияния на снотворные эффекты гексенала, хлоралгидрата, сомбревина, бромизовала и тиопентал-натрия; влияния на судорожное действие коразола, стрихнина и тиосемикарбазида; камфоры, а также влияния на поведенческую активность. Полученные данные приведены в главе 2 (см. подразделы 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3.).

В результате проведенного исследования установлено, что однократное введение испытуемого средства в экспериментально-терапевтической дозе, составляющей 150 мг/кг, сопровождается потенцированием и пролонги-

рованием наркотического сна, индуцированного гексеналом, хлоралгидратом, тиопентал-натрием, сомбревином. Установлено также наличие антисудорожной активности, при судорогах, вызванных коразолом, стрихнином и тиосемикарбазидом.

При исследовании влияния СЭПИ на поведенческую активность показано, что испытуемое средство ускоряет период адаптации к новым неизвестным условиям, повышает ориентировочно-исследовательскую активность, снижает уровень эмоциональности и тревожности животных.

В целом полученные данные свидетельствуют, что испытуемое средство в экспериментально-терапевтической дозе оказывает седативное действие на состояние центральной нервной системы.

### **3.2. Влияние СЭПИ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы**

Влияние СЭПИ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по характеру его влияния на величину систолического артериального давления (САД) и биоэлектрическую активность миокарда животных.

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 200-220 г. Водный раствор СЭПИ вводили внутривенно однократно в дозе 150 мг/кг за 1 час до тестирования. Измерение величины САД осуществляли на наркотизированных животных с использованием метода фотоплетизмографии на кардиомониторе СМ-42115 (Польша). Электрокардиограмму регистрировали у крыс во втором стандартном отведении на электрокардиографе ЭК 1 К-01 (Россия) у наркотизированных гексеналом животных (70 мг/кг внутривенно). Измеряли частоту сердечных сокращений в 1 минуту (ЧСС), продолжительность зубцов Р и Т, интервалов R-R, QRS, P-Q, а также вольтаж зубцов Р и R. Результаты исследований представлены в таблицах 3.2.1. – 3.2.2.

Таблица 3.2.1.

Влияние СЭПИ на уровень систолического артериального давления у белых крыс

Группы животных	Уровень САД, мм рт. ст.
Исходный уровень	106,6 ± 2,05
Опытная (СЭПИ)	108,0 ± 6,62

Таблица 3.2.2.

Влияние СЭПИ на биоэлектрическую активность миокарда у белых крыс

Показатели	Группы животных	
	Контрольная	Опытная (СЭПИ)
ЧСС	418,0 ± 16,2	396,2 ± 22,1
R-R, с	0,168 ± 0,018	0,152 ± 0,020
QRS, с	0,021 ± 0,002	0,020 ± 0,001
P-Q, с	0,032 ± 0,003	0,028 ± 0,006
T, с	0,038 ± 0,001	0,038 ± 0,002
P, Мв	0,10 ± 0,001	0,10 ± 0,002
R, Мв	0,82 ± 0,03	0,086 ± 0,01

Из данных, приведенных в таблицах 3.2.1. и 3.2.2. следует, что однократное введение испытуемого фитосредства в указанной дозе практически не оказывает влияния на уровень систолического артериального давления и биоэлектрические показатели миокарда белых крыс. Ритм сердечных сокращений в опытной и контрольной группах синусовый, сократительная способность миокарда на фоне введения СЭПИ практически не изменяется. Признаков нарушения в проводящей системе миокарда не наблюдается.

Таким образом, исследование влияния СЭПИ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы показало, что испытуемое средство в

дозе 150 мг/кг не оказывает негативного влияния на уровень артериального давления, на биоэлектрическую активность миокарда белых крыс.

Влияние СЭПИ на сердечно-сосудистую систему и вегетативную иннервацию выражено умеренно. При курсовом введении испытуемое фитосредство вызывает некоторое снижение артериального давления, связанное, по-видимому, с умеренно выраженным адренолитическим действием.

### **3.3. Влияние СЭПИ на функциональное состояние мочевыделительной системы**

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г. Водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг вводили внутривенно однократно в объеме 1 мл/100 г за 1 час до тестирования. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Сбор мочи осуществляли в обменных клетках в течение 4 часов. Изучение влияния СЭПИ на функциональное состояние мочевыделительной системы включало оценку диуретической, салуретической и депурационной функции почек. Диуретическую активность испытуемого препарата оценивали по количеству выделенной мочи за 4 часа (Берхин, Иванов, 1972). В полученной моче определяли содержание ионов калия и натрия - методом пламенной фотометрии на приборе «Flarho-4» (Германия); концентрацию креатинина и мочевины в моче и сыворотке определяли унифицированными методами с использованием наборов реактивов «Био-Ла-Тест» (Чехия). Кроме этого в моче определяли содержание белка по реакции с 3 % сульфосалициловой кислотой (Меньшиков и соавт., 1987), содержание глюкозы - с помощью индикаторной бумаги «Глюкотест» (Россия), желчные пигменты - пробой Розина (Колб, Камышников, 1982), pH мочи с помощью индикаторной бумаги «Лаксима» (Чехия); в сыворотке крови определяли уровень остаточного азота с помощью гипобромидного метода. Полученные данные представлены в таблице 3.3.1.

Влияние СЭПИ на функциональное состояние  
почек белых крыс

Показатели	Группы животных	
	Контрольная (Н <sub>2</sub> О)	Опытная (СЭПИ)
Объем мочи, мл/100 г	0,58 ± 0,04	0,74 ± 0,05*
К <sup>+</sup> , мг/мл	2,15 ± 0,13	1,98 ± 0,02
Na <sup>+</sup> , мг/мл	1,35 ± 0,09	1,85 ± 0,02*
Креатинин в моче, мкмоль/л	5123,30 ± 113,18	5319,19 ± 233,15
Мочевина в моче, ммоль/л	6,8 ± 0,32	6,6 ± 0,40
Белок в моче, г/л	0,023 ± 0,002	0,029 ± 0,003
рН мочи	6,0 – 6,5	6,0 – 6,5
Глюкоза в моче, + -	-	-
Желчные пигменты, + -	-	-

Как следует из приведенной таблицы, однократное введение указанного средства в экспериментально-терапевтической дозе сопровождается повышением диуретической и салуретической функции почек белых крыс. При этом показано, что повышением диуреза обусловлено усилением выведения ионов натрия, тогда как на экскрецию ионов калия испытуемое средство не оказывает влияния. Установлено, что СЭПИ не оказывает существенного влияния на депурационную функцию почек: концентрации креатинина и мочевины в моче и сыворотке крови крыс опытной группы были в пределах физиологической нормы. Содержание белка в моче, а также рН мочи животных, получавших данное средство, также не превышали физиологических пределов; глюкоза и желчные пигменты в моче животных опытной группы обнаружены не были.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что СЭПИ в экспериментально-терапевтической дозе не оказывает негативного влияния на функциональное состояние органов мочевыделительной системы.

### 3.4. Влияние СЭПИ на функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта

Исследование влияния СЭПИ на функциональную активность органов желудочно-кишечного тракта включало оценку его влияния на функции печени, желудка и внешнесекреторную активность поджелудочной железы.

#### 3.4.1. Влияние СЭПИ на функциональное состояние печени

Опыты проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 160-180 г. Животным опытной группы внутрижелудочно однократно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг за 1 час до тестирования. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество воды очищенной. Для оценки функционального состояния печени в сыворотке крови с помощью унифицированных методов определяли содержание холестерина, активность аспаратаминотрансферазы (АсТ) и аланинаминотрансферазы (АлТ), активность альдолазы и щелочной фосфатазы, содержание общего белка и общего билирубина (Меньшиков и соавт., 1987). Наряду с этим, оценивали внешнесекреторную функцию печени животных. Оценку желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени проводили в условиях острого опыта по общепринятой методике (Скакун, Олейник, 1967). Крыс наркотизировали внутрибрюшинным введением 1 % раствора барбитала в объеме 0,8 мл/100 г. Оценивали скорость секреции и общее количество желчи, выделенной за 4 часа; в полученной желчи определяли содержание билирубина по методу Ван дер Берга в модификации Н.П.Скакуна (1956), холестерина – по методу С.М.Дроговоз (1971), желчных кислот – по методу Петтенкофера (Карбач, 1961). Полученные данные представлены в таблицах 3.4.1.1. и 3.4.1.2.

Таблица 3.4.1.1.  
Влияние СЭПИ на биохимические показатели сыворотки  
крови белых крыс

Показатели	Группы животных	
	Контрольная (H <sub>2</sub> O)	Опытная (СЭПИ)
Общий билирубин, мкмоль/л	5,11 ± 0,46	6,12 ± 0,33



Холестерин, ммоль/л	$2,54 \pm 0,13$	$2,31 \pm 0,16$
Общий белок, мг%	$7,21 \pm 0,22$	$6,55 \pm 0,32$
АсТ, мкмоль/мл ч	$1,78 \pm 0,15$	$1,19 \pm 0,11$
АлТ, мкмоль/мл ч	$2,56 \pm 0,24$	$3,00 \pm 0,21$
Альдолаза, мкмоль/мл ч	$1,11 \pm 0,09$	$1,00 \pm 0,05$
Щелочная фосфатаза, ед.Бод.	$13,54 \pm 1,23$	$12,19 \pm 1,16$

Как следует из данных, приведенных в таблице 3.4.1.1., однократное введение СЭПИ в указанной дозе не оказывает заметного влияния на функциональное состояние печени животных; основные биохимические показатели, характеризующие функциональную активность печени крыс опытной группы, были в пределах физиологической нормы. У крыс, получавших испытуемое средство, не отмечалось признаков развития синдромов цитолиза и холестаза, не изменялись также показатели, характеризующие состояние белкового и липидного обмена.

Таблица 3.4.1.2.  
Влияние СЭПИ на скорость секреции и биохимический  
состав желчи белых крыс

Показатели	Группы животных	
	Контрольная (H <sub>2</sub> O)	Опытная (СЭПИ)
Скорость секреции желчи, мг/мин/100 г :		
через 1 час	$4,7 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,3$
через 2 часа	$4,4 \pm 0,23$	$4,8 \pm 0,22$
через 3 часа	$4,0 \pm 0,25$	$4,6 \pm 0,17$
через 4 часа	$3,7 \pm 0,22$	$4,3 \pm 0,33$
через 5 часов	$3,6 \pm 0,15$	$3,9 \pm 0,16$
Общее кол-во желчи за 5 ч, мг/100 г	$942,0 \pm 36,55$	$1050,5 \pm 28,23^*$

Желчные кислоты, мг/100 г	$3,97 \pm 0,25$	$4,89 \pm 0,35^*$
Билирубин, мг/100 г	$0,14 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$
Холестерин, мг/100 г	$0,017 \pm 0,001$	$0,034 \pm 0,001^*$

Как видно из данных, приведенных в таблице 3.4.1.2., СЭПИ в дозе 150 мг/кг проявляет умеренную желчегонную активность, повышая скорость секреции желчи в среднем на 16 % по сравнению с аналогичным показателем у крыс контрольной группы. При этом холеретическая реакция сохранялась в течение 4 часов после введения исследуемого фитозектракта. Под влиянием испытуемого препарата в сецернируемой желчи отмечалось также повышение суммарного содержания желчных кислот – на 23 % по сравнению с контролем. Кроме этого, СЭПИ существенно стимулировал выведение холестерина, содержание которого в желчи в два раза превышало значения животных контрольной группы. На концентрацию билирубина в желчи испытуемые препарат существенного влияния не оказывал.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что СЭПИ при однократном введении в дозе 150 мг/кг оказывает умеренное стимулирующее действие на желчеобразовательную и желчевыделительную функцию печени белых крыс.

### 3.4.2. Влияние СЭПИ на функциональное состояние желудка

Эксперименты проведены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г. Животным опытной группы внутрижелудочно однократно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг за 1 час до тестирования. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество воды дистиллированной. Для оценки влияния испытуемого препарата на кислотообразующую и ферментопродуцирующую функцию желудка определяли объем часовой продукции желудочного сока, общую кислотность, свободную и связанную соляную кислоту, дебит-час соляной кислоты, содержание пепсина, дебит-час пепсина с помощью унифицированных методов (Колб, Камышников, 1982). Полученные данные приведены в таблице 3.4.2.1.

Влияние СЭПИ на кислото- и ферментобразующую  
функцию желудка белых крыс

Показатели	Группы животных	
	Контрольная (H <sub>2</sub> O)	Опытная (СЭПИ)
Объем секреции желудочного сока, мл/час	0,64 ± 0,04	0,82 ± 0,05*
Общая кислотность, ед. Михаэлиса	77,5 ± 5,32	103,3 ± 1,25*
Свободная HCL, ед. Михаэлиса	15,0 ± 2,10	21,0 ± 1,35*
Связанная HCL, ед. Михаэлиса	44,0 ± 5,35	52,3 ± 4,20
Пепсин, мг/мл	39,6 ± 3,60	53,9 ± 4,86*
Дебит-час пепсина, мг/100 г	18,0 ± 2,30	25,8 ± 1,55*

Как следует из данных, приведенных в таблице 3.4.2.1., однократное введение СЭПИ в дозе 150 мг/кг оказывает умеренное стимулирующее влияние на секреторную активность слизистой оболочки желудка, повышая общий объем секреции желудочного сока. При этом испытуемое средство стимулирует как кислото-, так и ферментобразующую функции желудка белых крыс.

3.4.3. Влияние СЭПИ на экзокринную функцию  
поджелудочной железы

Эксперименты проведены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г. Животным опытной группы внутрижелудочно однократно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг за 1 час до тестирования. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество воды очищенной. Функциональную активность поджелудочной железы оценивали по активности альфа-амилазы и липазы в плазме крови (Меньшиков и соавт., 1987). Полученные данные приведены в таблице 3.4.3.1.

Влияние СЭПИ на активность ферментов панкреатического сока  
у белых крыс

Показатели	Группы животных	
	Контрольная (H <sub>2</sub> O)	Опытная (СЭПИ)
Альфа-амилаза, Е/л	787,0 ± 69,11	779,5 ± 61,75
Активность липазы, ммоль/л мин	51,3 ± 4,35	59,8 ± 4,18

Как следует из приведенной таблицы, испытуемый препарат в указанной дозе не оказывает влияния на активность ферментов панкреатического сока.

Таким образом, проведенное исследование показало, что однократное введение СЭПИ в дозе 150 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта. Вместе с этим установлено, что испытуемый препарат оказывает стимулирующее действие на секреторную активность желудка, а также желчеобразовательную и желчевыделительную функцию печени белых крыс.

### 3.5. Влияние СЭПИ на картину периферической крови и показатели системы гемостаза

Исследование проведено на крысах-самцах массой 160-180 г. Животным опытной группы внутрижелудочно однократно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг за 1 час до тестирования. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество воды очищенной. Морфологический состав крови и содержание гемоглобина определяли с помощью общепринятых методов (Кост, 1975); исследование коагуляционных свойств крови проводили по методу Вайтмахера (1969) с использованием гемокоагулографа Н-333 Россия).

Полученные данные приведены в таблицах 3.5.1-3.5.2.

Таблица 3.5.1

Влияние СЭПИ на морфологический состав и содержание гемоглобина в периферической крови белых крыс

Группы животных	Эритроциты, $10^{12}/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	Гемоглобин, г/л
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	5,50± 0,40	9,21± 0,30	148,0± 9,3
Опытная (СЭПИ)	5,22± 0,35	8,71± 0,52	147,0± 10,2

Данные, приведенные в таблице 3.5.1, свидетельствуют, что однократное введение СЭПИ в экспериментально-терапевтической дозе не оказывает влияния на морфологический состав и содержание гемоглобина в крови белых крыс.

Таблица 3.5.2

Влияние СЭПИ на показатели гемокоагуляции у белых крыс

Показатели	Контрольная	Опытная (СЭПИ)
Протромбиновое время, с	16,3 ± 0,42	18,8 ± 0,36*
Тромбиновое время, с	15,0 ± 0,22	18,7 ± 0,12*
Толерантность плазмы к гепарину, с	280,1 ± 14,50	275,1±22,30
Фибриноген, мг %	298,4 ± 27,55	276,4± 7,55

Как следует из данных, приведенных в таблице 3.5.2., на фоне однократного введения СЭПИ в дозе 150 мг/кг отмечается увеличение времени образования протромбина и тромбина, что свидетельствует о задержке перехода фибриногена в фибрин. При этом на такие показатели как толерантность к гепарину и концентрация фибриногена испытуемое средство в ука-

занной дозе влияния не оказывает. Полученные данные свидетельствуют, что испытуемое средство в экспериментально-терапевтической дозе повышает активность противосвертывающей системы крови белых крыс.

Таким образом, исследование общей фармакологической активности СЭПИ показало, что его однократное введение в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг не оказывает негативного влияния на функциональное состояние важнейших органов и систем организма лабораторных животных. Основные показатели, характеризующие функциональную активность центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем, а также показатели периферической крови и системы гемостаза у животных, получавших испытуемый препарат, были в пределах физиологической нормы.

Вместе с этим установлено, что СЭПИ в указанной дозе оказывает выраженное седативное действие, потенцируя и пролонгируя наркотический сон; обладает антисудорожной активностью; ускоряет период адаптации к новым незнакомым условиям лабораторных животных, повышает их ориентировочно-исследовательскую активность, снижает уровень эмоциональности и тревожности животных, помещенных в новую незнакомую обстановку. Показано также, что испытуемое средство оказывает умеренное диуретическое и салуретическое действие; стимулирует секреторную функцию желудка, желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени, а также повышает активность противосвертывающей системы крови белых крыс.

### **3.6. Антибактериальная активность СЭПИ**

Оценку антимикробной активности СЭПИ проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой среде (Першин, 1971). В качестве тест-объектов использовали музейные штаммы следующих видов микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* 209 p, *Proteus vulgaris* H50, *Escherichia coli* - 408, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Микробная нагрузка составляла 250 тыс. клеток в 1 мл. СЭПИ исследовали в концентрациях от 25 до 0,78 мг/мл. Культуры бактерий с исследуемым фитоэкстрактом в указан-

ных концентрациях инкубировали в термостате при 37<sup>0</sup> С в течение 20 часов. Контролем служили культуры бактерий без добавления СЭПИ.

Полученные данные приведены в таблице 3.6.1.

Таблица 3.6.1.

Антимикробная активность СЭПИ

Условия опыта	Staph. aureus	Proteus vulgaris	Esch. coli	Strept. faecalis	Pseudomonas aeruginosa
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++
СЭПИ, мг/мл					
25,00	+	+	++	+	+
12,50	+	+	++	++	+
6,25	++	+	+++	++	++
3,12	++	++	+++	+++	+++
1,56	+++	+++	+++	+++	+++
0,78	++++	++++	++++	++++	++++

Как видно из приведенной таблицы, СЭПИ в большой концентрации (25 мг/мл) проявляет выраженное бактериостатическое действие, о чем свидетельствует уменьшение роста всех исследованных видов бактерий. Установлено, что наиболее выраженное бактериостатическое действие СЭПИ оказывает по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* существенное угнетение роста которых наблюдается при разведении испытуемого фитосредства до концентрации 6,25 и даже 3,12 мг/мл. Менее выраженную активность исследуемый фитозэкстракт оказывает по отношению к фекальному стрептококку и кишечной палочке.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования водно-солевого обмена. --Барнаул, 1972. – 431 с.
2. Вайтмахер У.А., Толстопятова И.А., Пьянкова Г.И. Коагулограф – новый портативный прибор для исследования системы свертывания крови //Лаб. дело. – 1969. - № 8. – С. 496-499.

3. Дроговоз С.М. Нарушение интенсивности желчеотделения и химического состава желчи при дистрофии печени, вызванной четыреххлористым углеродом //Вопр. мед. химии. – 1971. – Вып. 4. – С. 397-400.
4. Карбач Я.И. Количественное определение желчных кислот в желчи и крови с применением хроматографического метода //Биохимия. – 1961. - № 2. – С. 305-309.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск, 1982. –366 с.
6. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. – М., 1975. – 382 с.
7. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. Лабораторные методы исследования в клинике. – М., 1987. – С. 363.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. МЗ РФ. Департамент контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Фармакологический комитет МЗ РФ. –М., 2000. -
9. Скакун Н.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина //Пробл. Эндокринологии. – 1956. - № 6. – С. 75-78.
10. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени //Фармакол. и токсикол. – 1967. - № 3. – С. 334.



## ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ

### 4.1. Нейропротекторное действие сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ) при экспериментальной гемической гипоксии у крыс

Опыты проведены на 30 крысах линии Вистар обоего пола с исходной массой 160-170 г. Животные были разделены на 3 группы по 10 крыс в каждой. Модель гемической гипоксии воспроизводили путем однократного подкожного введения животным нитрита натрия в дозе 200 мг/кг массы животных. Водный раствор СЭПИ вводили внутривентрикулярно в дозе 150 мг/кг в объеме 10 мл/кг 1 раз в сутки в течение 4-х дней и на 5-й день за 1 час до введения нитрита натрия.. В качестве препарата сравнения использовали деалкоголизованный экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) в объеме 10 мл/кг в аналогичных условиях. Контрольной группе животных вводили очищенную воду в соответствующих объемах по аналогичной схеме. Нейропротекторное действие СЭПИ оценивали по продолжительности жизни животных, которая регистрировалась по последнему агональному вдоху (резервное время).

Результаты исследования представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнатной на продолжительность жизни белых крыс при гемической гипоксии

Группы животных	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных, мин
Контрольная (нитрит натрия)	-	36,3±2,7
СЭПИ+ нитрит натрия	150	44,5±2,9*
ЭПЖ+ нитрит натрия	10 мл/кг	43,8±3,8*

Как следует из таблицы 4.1.1, в условиях гемической гипоксии предварительное введение указанного средства экспериментальным животным

способствовало увеличению резервного времени по сравнению с данными в контрольной группе на 23 %. Препарат сравнения также оказывал нейропротекторное действие, увеличивая продолжительность жизни крыс на 21 %.

#### **4.2. Нейропротекторное действие сухого экстракта пассифлоры инкарнатной при экспериментальной гипобарической гипоксии у крыс**

Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола с исходной массой 170-180 г. Противогипоксическую активность СЭПИ изучали на модели острой гипобарической гипоксии, которую создавали в проточно-вытяжной барокамере. Животных «поднимали на высоту» 11,5 тыс.м. со скоростью 50 м/с. СЭПИ вводили внутривентрикулярно в дозе 150 мг/кг массы животных за час до тестирования и далее на протяжении 5 дней 1 раз в сутки. Контрольной группе животных вводили дистиллированную воду в соответствующих объемах по аналогичной схеме.

##### **4.2.1. Оценка влияния СЭПИ на структуры головного мозга при гипобарической гипоксии у белых крыс**

О нейропротекторном действии исследуемого средства судили по результатам гистологического исследования ткани головного мозга в течение 6-часового наблюдения, через 5 суток после мгновенной декапитации животных.

В этой серии экспериментов изучали морфологическое состояние нервных структур у животных групп, подвергавшихся воздействию острой гипобарической гипоксии, не получавших лекарственное средство (контрольная группа), и у животных, получавших превентивно СЭПИ в дозе 150 мг/кг, в объеме 10 мл/кг в течение 5 дней, перед развитием гипобарической гипоксии у крыс.

Изучение морфологического состояния образований головного мозга у опытных животных проводили в сравнении с таковыми у интактных животных (Меркулов, 1987). У последних, в коре головного мозга нервные клетки располагались послойно. Содержание вещества Ниссля (тигроидная субстанция) в нервных клетках различных структур головного мозга соответствовало

физиологическим показателям. В мозжечке клетки Пуркинье располагались правильными рядами, без «выпадений» некоторых из них и с равномерным содержанием в них хроматофильной или тигроидной субстанции.

В контрольной группе животных, подвергавшихся воздействию гипобарической гипоксии, отмечалась отечность ткани мозга, полнокровие сосудов, набухание и расслоение мозговых оболочек, лизис тигроидного вещества в нейронах, гиперхромность части нервных клеток. В мозжечке выявлялись участки с «выпадением» клеток Пуркинье. В коре головного мозга выявлялось полнокровие и отек сосудистого сплетения. Из выше указанных изменений, выявленных в нервных структурах белых крыс, подвергшихся воздействию гипобарической гипоксии, весьма информативными и показательными являлись хроматолиз (или тигролиз) и гиперхромность нервных клеток, характеризующие состояние хроматофильной субстанции (тигролиза или вещества Ниссля).

При превентивном курсовом введении СЭПИ отмечалось более интенсивное, по сравнению с контролем, восстановление структур мозга, что выражалось в ускоренной нормализации кровообращения, снижении выраженности отека ткани мозга крыс и хроматолиза в нейронах, нормализации содержания вещества Ниссля. Также установлено, что после гипоксического воздействия в коре головного мозга крыс, получавших СЭПИ, расположение сосудов, нервных клеток и структура проводящих путей приближалась к физиологическим нормам.

Морфометрический анализ нейронов головного мозга крыс позволил выявить, что площадь, занимаемая некротизированными нейронами при воздействии гипобарической гипоксии, у животных контрольной группы составляла  $7,1 \pm 0,54$  %, измененными клетками -  $20,6 \pm 0,54$  %, от общей площади (100 полей зрения). У животных, получавших СЭПИ на фоне гипобарической гипоксии, отмечали меньшее число нейронов с различными типами повреждений. Так, площадь, занимаемая некротизированными нейронами составляла  $5,31 \pm 0,34$  %, площадь клеток, находящихся в состоянии регресса –

12,  $83 \pm 0,87$  %. Нейропротекторное действие СЭПИ в большей степени проявлялось в отношении крупных пирамидных клеток коры головного мозга. Чаще всего выявлялись нервные клетки с, так называемым, «первичным раздражением», проявляющийся центральным хроматолизом.

Таким образом, сухой экстракт пассифлоры инкарнантной проявляет отчетливое нейропротекторное действие в условиях гипобарической гипоксии.

### **4.3. Влияние экстракта пассифлоры инкарнантной на нарушение когнитивных функций у белых крыс, вызываемые различными факторами**

#### **4.3.1. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработку и сохранение условной реакции пассивного избегания (УРПИ) на фоне амнезии, вызванной электрошоком**

Эксперименты выполнены на 40 крысах линии Вистар массой 150-170 г. (в каждой группе по 10 животных). Амнезию у животных вызывали электросудорожным шоком ( $I=70$  мА, экспозиция – 0,2 с) путем наложения электродов на роговицу глаза непосредственно после выработки УРПИ после 10-дневной тренировки. СЭПИ в форме водного раствора вводили внутривентрикулярно в дозе 150 мг/кг массы животных 1 раз в сутки в течение 5 дней 1 раз в сутки превентивно в объеме 10 мл/кг и далее в течение 7 дней после электрической стимуляции роговицы глаза у крыс. В качестве препарата сравнения использовали экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ), который вводили в объеме 10 мл/кг в аналогичных условиях. Контрольной группе животных по аналогичной схеме вводили очищенную воду в эквивалентном объеме. Исследования проводили через 60 минут. Через 24 часа и через 7 суток после нанесения электрического раздражения.

Результаты исследований представлены в таблице 4.3.1.1.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на латентный период захода крыс в «опасный» отсек после выработки УРПИ на фоне амнезии, вызванной электрошоком

Группы животных	Латентный период захода животных в темный отсек камеры, с			
	До выработки	Через 1 ч	Через 24 ч	Через 7 суток
Интактная	7,2± 0,4	150,0± 12,0	141,0± 10,6	124,7± 9,4
Контрольная	6,5± 0,5	5,0± 0,3	6,5± 0,5	7,2± 0,4
СЭПИ	11,8± 2,1	109,8± 9,5*	79,5± 6,4*	42,6± 2,9*
ЭПЖ	13,5± 3,9	115,4± 10,6	89,0± 2,7	54,3± 3,3

Как следует из приведенной таблицы, у животных, получавших СЭПИ в указанной экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг, через 1 час наблюдалось значительное увеличение латентного периода захода крыс в «опасный» отсек, а время пребывания в темном отсеке составила 133,7± 9,7 с против 234,3± 20,7 с в контроле. При оценке сохранности рефлекса через 24 часа и через 7 суток у животных, получавших СЭПИ, латентный период захода в «опасный» отсек также возрастал по сравнению с контролем. Такую же активность проявлял препарат сравнения – экстракт пассифлоры жидкий.

В целом, можно утверждать, что сухой экстракт пассифлоры инкарнантной, как и препарат сравнения, оказывают выраженное антиамнестическое действие при нарушении памяти, вызванном электрическими стимулами.

При морфометрическом изучении коры головного мозга крыс, которых подвергали действию электрического шока, выявлено, что СЭПИ оказывает выраженное нейропротекторное действие (табл. 4.3.1.2).

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на количество регрессивных форм нейронов в головном мозге крыс при электрическом шоке

Группы животных	Количество животных	Кора больших полушарий	Подкорковые образования	Мозжечок
Контрольная (ЭШ)	10	12,5±0,8	10,7±0,6	11,2±1,1
СЭПИ+ ЭШ	10	4,4±0,4*	5,2±0,2*	6,6±0,8*
ЭПЖ+ЭШ	10	4,0±0,3	6,1±0,3	6,5±0,6

У животных, получавших СЭПИ, число некротизированных нервных клеток в коре головного мозга снижалось на 65 % , в подкорковых структурах - на 52 %, в мозжечке - на 51 %, по сравнению с данными у животных контрольной группы.

Таким образом, исследуемое фитосредство значительно снижает повреждающее действие электрошока и способствует защите структур головного мозга.

4.3.2. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на нарушения когнитивных функций и состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты у крыс с длительной алкогольной интоксикацией

Опыты проведены на 40 крысах линии Вистар с исходной массой 170-180 г. Алкогольную интоксикацию у лабораторных животных вызывали внутрижелудочным введением 40 % этилового спирта в объеме 9 мл/кг массы животного в течение 45 дней 1 раз в сутки. На 15-20 день наблюдения у крыс развивалась толерантность, а к концу эксперимента вырабатывалась физическая зависимость. За 7 суток до окончания введения алкоголя крысам с выработанной УРПИ животным в форме водного раствора в дозе 150 мг/кг внутрижелудочно через 6-8 часов после введения этанола вводили СЭПИ в объеме 10 мл/кг на протяжении всего эксперимента. Препарат сравнения –

экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) вводили в объеме 10 мл/кг по аналогичной схеме. Контрольная группа животных получала воду очищенную в аналогичных условиях и в эквивалентном количестве. Исследования проводили через 1 час, через 24 часа и через 7 суток.

Результаты исследований представлены в таблицах 4.3.2.1 - 4.3.2.4.

Таблица 4.3.2.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на сохранение условного рефлекса пассивного избегания у крыс на фоне хронической алкогольной интоксикации

Группы животных	Число животных в группе	До обучения	Через 1 час	Через 24 часа	Через 7 суток
Латентный период, с					
Интактная	8	8,0± 0,5	170,0± 14,2	141,3± 1,2	115,6± 2,0
Контрольная (этанол)	10	6,1± 0,7	200,0± 20,0	67,0± 2,4	39,8± 1,5
Этанол + СЭПИ	10	9,8± 0,7*	200,0± 12,7	155,0± 16,6*	107,5± 4,3*
Этанол+ЭПЖ	10	8,8± 0,2	200,1± 10,5	154,2± 3,2*	133,8± 3,3*
Время нахождения в темной камере					
Интактная	-	176,9± 5,3	22,5± 1,0	58,3± 2,4	59,4± 2,0
Контрольная (этанол)	-	188,0± 4,2	20,0± 2,1	120,0± 12,8	160,1± 1,3
Этанол+СЭПИ	-	174,9± 10,6	25,3± 3,0	36,9± 2,2*	91,3± 4,3*
Этанол+ЭПЖ	-	186,4± 6,0	22,6± 2,5	35,9± 2,6	53,1± 2,9

Как следует из таблицы 4.3.2.1, длительное введение 40 % этанола вызывает у животных развитие амнестического эффекта. Так, у крыс контрольной группы через 24 часа и через 7 суток латентный период захода в темный отсек снижается на 52 и 65 % соответственно, а суммарное время нахождения в нем повышается на 51 и 62 % по сравнению с данными у животных интактной группы.

Введение животным СЭПИ вызывает сохранность памятного следа: латентный период у крыс, получавших СЭПИ, повышался через 24 часа на 56 %, через 7 суток – на 63 и 70 % соответственно по сравнению с данными у животных контрольной группы.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на процессы обучения и памяти у крыс на фоне алкогольной интоксикации

Группы животных	Время достижения кормушки, с	Число ошибок
Интактная	22,7± 8,5	4,3± 0,1
Контрольная (этанол)	34,9± 6,3	8,6± 0,5
Этанол+СЭПИ	13,7± 2,8*	3,1± 0,2*
Этанол+ЭПЖ	11,9± 3,0*	2,8± 0,2

В таблице 4.3.2.2 приведены результаты исследований по оценке влияния СЭПИ на процессы памяти у лабораторных животных при кратковременной алкогольной интоксикации. Исследования проведены через 24 часа после однократного внутрижелудочного введения этанола в указанной дозе (9 мл/кг). Водный раствор СЭПИ вводили превентивно в дозе 150 мг/кг в объеме 10 мл/кг в течение 5 дней 1 раз в сутки. Препарат сравнения вводили в объеме 10 мл/кг по аналогичной схеме. Контрольная группа животных получала очищенную воду. Исследования проводили через 24 часа после введения этанола и после недельного перерыва.

Полученные результаты показали, что алкоголь угнетает выработку условного рефлекса. Так, в группе животных, получавших только 40 % этиловый спирт, наблюдалось резкое ухудшение показателя обучаемости по сравнению с данными у животных интактной группы: крысы в 1,5 раза больше времени затрачивали на поиски кормушки, а число ошибочных пробежек в неподкрепляемый отсек лабиринта в 2 раза превышало аналогичные показатели интактных животных.

Сухой экстракт пассифлоры инкарнантной значительно ослаблял неблагоприятное влияние алкоголя на когнитивные функции у крыс. Время достижения кормушки при введении исследуемого фитоэкстракта сокращалось



по сравнению с контролем на 65 %. Кроме того, почти в 2 раза уменьшалось число ошибочных побегов.

При воспроизведении рефлекса после недельного перерыва животные, получавшие только алкоголь, совершали в 2,5 раза больше ошибок, чем интактные крысы. СЭПИ в указанной дозе оказывал выраженный антиамнестический эффект при алкогольной интоксикации, сокращая время достижения кормушки в 4 раза и в 9 раз уменьшая количество ошибок.

Таким образом, сухой экстракт пассифлоры инкарнантной оказывает антиамнестическое действие, благоприятно влияет на процессы обучения и памяти на фоне алкогольной интоксикации, при этом указанные эффекты практически не уступали таковым при назначении препарата сравнения - экстракта пассифлоры жидкого.

Исследовали влияние СЭПИ на уровень содержания малонового диальдегида (МДА) и активность каталазы в гомогенатах ткани головного мозга у крыс при алкогольной интоксикации.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 4.3.2.3.

Таблица 4.3.2.3

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на уровень содержания МДА и активность каталазы в гомогенатах ткани головного мозга крыс при алкогольной интоксикации (7 сутки)

Группы животных	Показатели	
	МДА, нм/г	Активность каталазы, мКат/мл
Интактная	2,40± 0,19	11,3± 0,82
Контрольная (этанол)	7,30± 0,43	3,30± 0,23
Этанол+СЭПИ	3,90± 0,21*	5,33± 0,49*
Этанол+ЭПЖ	3,50± 0,13*	6,90± 0,43*

Как следует из приведенной таблицы, длительное введение животным 40 % этанола сопровождалось увеличением содержания МДА в гомогенатах

головного мозга на 67 % по сравнению с показателями у интактных крыс. При курсовом введении СЭПИ в испытуемой экспериментально-терапевтической дозе отмечалось снижение содержания ТБК-активных продуктов на 47 %, при введении препарата сравнения – экстракта пассифлоры жидкого – на 58 %.

Установлено, что активация ПОЛ при алкогольной интоксикации протекала на фоне снижения активности антиоксидантной защиты организма. Так, при длительном введении этанола активность антиоксидантного фермента каталазы снижалась на 71 % по сравнению с данными у животных интактной группы. Курсовое введение СЭПИ и ЭПЖ достоверно повышало активность указанного фермента на 38 и 52 % по сравнению с показателями у крыс, получавших только этанол.

Таким образом, полученные данные о снижении содержания МДА и повышении активности каталазы под действием СЭПИ, свидетельствуют об ингибирующем его влиянии на процессы перекисного окисления липидов при алкогольной интоксикации лабораторных животных.

#### **4.4. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на выработанное патологическое влечение к алкоголю у крыс**

Исследовали фармакологическую активность сухого экстракта пассифлоры инкарнантной в качестве средства, подавляющего влечение к алкоголю.

Опыты проведены на 40 крысах-самцах линии Вистар с исходной массой 200-210 г. Крысы были разделены на 5 групп по 10 животных в каждой. Первой группе животных вводили внутривентрикулярно водный раствор СЭПИ в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг в форме водного раствора в объеме 10 мл/кг в течение 21 дня 1 раз в сутки; второй группе – препарат сравнения – деалкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) в объеме 10 мл/к по аналогичной схеме; третьей группе – растительное средство «Петрович» в изоэффективной дозе (10 мл/кг) по аналогичной схеме, которое используется для лечения и профилактики хронического алкоголиз-

ма (Справочник Видаль, 2000); четвертая группа крыс на фоне введения этилового спирта получала воду очищенную в эквивалентном количестве по такой же схеме (контроль). Для формирования предпочтения к алкоголю всем четырем группам животных в течение 21 суток, наряду с сухим кормом, назначали 20 % водный раствор этилового спирта вместо воды. По окончании введения 40 % этилового спирта всем группам животных свободным доступом ставили поилки с 20 % водным раствором этанола и водой. Критерием предпочтения животных к алкоголю считали не менее чем двукратное превышение потребления одной из жидкостей, а также сравнивали процентное отношение крыс, выбравших алкоголь или воду.

Данные наблюдений показали, что 80 % крыс контрольной группы предпочитали алкоголь и лишь 20 % животных – воду. В группе крыс, получавших «Петрович», 40 % животных предпочитали алкоголь, 60 % - воду. Крысы, которые получали водный раствор сухого экстракта пассифлоры инкарнантной, 20 % крыс предпочитали алкоголь, а 80 % белых крыс – воду. Препарат сравнения – ЭПЖ – также снижал патологическое влечение крыс к алкоголю (табл. 4.4.1).

Таблица 4.4.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на потребление алкоголя крысами после 3-х недельной алкоголизации

Показатели	Этанол (контроль)	Этанол+СЭПИ	Этанол+ЭПЖ	Этанол+«Петрович
Потребление воды, %	20	80	70	50
Потребление этанола, %	80	20	30	50

На основании полученных данных можно заключить, что СЭПИ при курсовом применении в экспериментально-терапевтической дозе подавляет (снижает) влечению к алкоголю белых крыс и по данному виду превосходит влияние «Петровича».

#### **4.5. Изучение антистрессорного действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной**

В качестве стрессорного фактора применяли иммобилизацию белых крыс линии Вистар обоего пола массой 150-170 г в положении лежа на спине в течение 24 часов. СЭПИ в дозе 150 мг/кг вводили внутривентрикулярно однократно за 30 минут до и после иммобилизации. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды очищенной. В качестве препарата сравнения использовали деалкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ), который вводили в аналогичных условиях в объеме 10 мл/кг. Через 24 часа животных декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли выраженность показателей триады Селье. В частности, критериями развития и выраженности стрессорной реакции являлись:

1. Увеличение массы надпочечников;
2. Инволюция тимуса;
3. Язвенные поражения слизистой оболочки желудка.

Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 4.5.1. и 4.5.2.

Для оценки состояния слизистой желудка его разрезали по большой кривизне и подсчитывали число деструкций, которые подразделяли на точечные кровоизлияния, эрозии и полосовидные язвы. Для каждого вида повреждений слизистой оболочки желудка рассчитывали «язвенный индекс» Паулса по формуле:

Индекс Паулса (ИП) = среднее число деструкций на 1 животное в группе · % поражения животных / 100.

Таблица 4.5.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на массу надпочечников и тимуса крыс на фоне иммобилизационного стресса

Группы животных	Масса, мг	
	надпочечников	тимуса
Интактная	20,50±1,02	73,01±5,60
Контрольная	27,11±1,25	48,12±4,25
СЭПИ	25,52±2,69	60,73±5,35*
ЭПЖ	23,44± 1,15	50,00± 3,12

Как следует из приведенной таблицы, в результате суточной иммобилизации у крыс контрольной группы развиваются дистрофические изменения внутренних органов, характерные для стрессорной реакции, так называемая триада Селье: гипертрофия надпочечников, инволюция тимуса и появление деструктивных поражений слизистой оболочки желудка.

Установлено, что введение СЭПИ в дозе 150 мг/кг не оказывало заметного влияния на массу надпочечников при стрессе; вместе с тем обнаруживалось уменьшение степени инволюции тимуса на 27 % по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Экстракт пассифлоры жидкий (препарат сравнения) также проявлял антистрессорную активность.

Таблица 4.5.2

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на количество и выраженность язвенных поражений слизистой оболочки желудка крыс на фоне иммобилизационного стресса

Показатели	Контрольная (иммобилизационный стресс)	Иммобилизационный стресс + СЭПИ	Иммобилизационный стресс + ЭПЖ
% животных с точечными кровоизлияниями	83	100	100
Среднее число точечных крово-	2,67±0,62	1,75±0,09	1,65±0,15

излияний на 1 животное			
Индекс Паулса для точечных кровоизлияний	2,22	1,75	1,65
% животных с эрозиями:	100	61	64
Среднее число эрозий на 1 животное	1,04± 0,11	0,46± 0,02*	0,52± 0,04
Индекс Паулса для эрозий	2,83	1,30	1,46
% животных с полосовидными язвами	50	40	40
Среднее число полосовидных язв на 1 животное	1,50±0,36	0,40±0,16*	0,48±0,02
Индекс Паулса для полосовидных язв	0,75	0,24	0,26

Данные, приведенные в таблице 4.5.2, свидетельствуют, что у животных контрольной группы в 83 % случаев отмечаются точечные кровоизлияния на слизистой оболочке желудка. В то же время, хотя при введении СЭПИ в исследуемой дозе точечные кровоизлияния наблюдаются в 100% случаев, все же отмечается тенденция к снижению среднего числа точечных кровоизлияний на 1 животное и уменьшению индекса Паулса для данного вида повреждения слизистой желудка животных. Эрозии обнаруживаются в контроле в 100 % случаев, а у опытных крыс, получавших СЭПИ, лишь в 61 % случаев. Значительно снижается среднее число эрозий на 1 животное по сравнению с показателями у крыс в контроле, также существенное снижение индекса Паулса (в 2 раза) по сравнению с контролем.

Полосовидные язвы, являющиеся наиболее крупными поражениями слизистой желудка и напоминающие разрез, отмечаются в контроле у 50 % животных, а при введении СЭПИ - в 40 % случаев. Соответственно этому на фоне введения растительного средства более чем в 2 раза уменьшается среднее число полосовидных язв на 1 животное, более чем в 3 раза снижается индекс Паулса по сравнению с показателями у животных контрольной группы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что сухой экстракт пассифлоры инкарнантной оказывает антистрессорное действие, препятствует развитию катаболических изменений на фоне иммобилизационного стресса, о чем свидетельствует менее выраженная инволюция тимуса и

гипертрофия надпочечников у крыс опытной группы. Наиболее четко это свойство проявляется в его способности задерживать развитие деструктивных поражений в слизистой оболочке желудка на стадии возникновения крупных деструкций в виде эрозий и полосовидных язв.

#### **4.6. Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на эмоционально-поведенческие реакции у крыс с депрессивно-подобным состоянием**

Исследования выполнены на 145 крысах обоего пола линии Вистар с исходной массой 180-190 г. В каждой группе животных (интактные крысы; контрольная группа; опытная группа 1 – введение СЭПИ; опытная группа 2 – введение ЭПЖ) было по 12-15 животных. Депрессивно-подобное состояние у животных вызывали путем полной 21-дневной изоляцией крыс с одновременным нанесением с 15-го дня эксперимента болевых неизбежных электрокожных раздражений. Сухой экстракт пассифлоры вводили животным в форме водного раствора в дозе 150 мг/кг и в объеме 10 мл/кг. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизированный экстракт пассифлоры жидкий (ЭПЖ) в объеме 10 мл/кг. Контрольная группа животных получала воду очищенную в эквивалентном количестве по аналогичной схеме.

Результаты проведенных исследований показали, что у животных, подвергнутых изоляции и нанесению болевых надпороговых неизбежных электрокожных раздражений реакция убегания в форме хаотичной побежки регистрировалась в 3,5 раза реже, чем у животных контрольной группы (табл. 4.6.1). С другой стороны, количество реакций замирания, съеживания увеличивалось в 1,8 раза по сравнению с показателями у животных интактной группы. При нанесении провоцирующих раздражителей (резкое движение предметов к голове крысы) выраженность эмоциональных реакций в виде ярости, агрессии проявлялось у крыс контрольной группы несколько чаще, чем у интактных животных. Следует отметить, что у крыс-«изолянтов» в заметной степени изменялись вегетативные реакции: повышались мидриаз, пилоэрекция, мочеиспускание, дефекация.

Таблица 4.6.1

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на изменение лонотормонный и эмоционально-поведенческих ответов у крыс-«изолянтов»

Группы животных	Показатели реакций в период стресс-воздействий				
	Количество «убеганий»	Количество «замираний»	Количество нападений	Вегетативные реакции	
				Пилоэрекция Мидриаз	Уринация Дефекация
Интактная	60,1± 4,0	34,2± 2,0	6,4± 0,3	99,6± 1,0	89,4± 1,2
Контрольная (крысы-«изолянты»)	17,5± 2,5	74,3± 3,0	9,1± 0,5	134,0± 12,1	123,2± 4,9
СЭПИ	35,2± 4,0*	43,9± 2,8*	5,2± 0,1*	115,0± 10,5	101,5± 6,7
ЭПЖ	30,6± 2,1	40,5± 1,7	7,9± 0,5	110,1± 5,5	100,0± 5,7

При курсовом назначении СЭПИ в экспериментально-терапевтической дозе наблюдалось изменение в положительную сторону характера эмоционально-поведенческого ответа на провоцирующие раздражители. В частности, в 2 раза снижалось количество «убеганий» животных в ответ на раздражители, на 41 % снижалось число «замираний», в менее выраженной степени проявлялись реакции агрессии – количество ответных нападений снижалось на 43 % по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Наряду с этим, при назначении СЭПИ в положительную сторону изменялись вегетативные проявления у животных, получавших СЭПИ. Препарат сравнения – ЭПЖ – также в положительную сторону изменял эмоционально-поведенческие реакции и у крыс с депрессивно-подобным состоянием.

Изучение исследовательской активности крыс с депрессивно-подобным состоянием в «открытом поле» свидетельствуют о резком угнетении различных проявлений ориентировочно-исследовательского поведения у крыс-«изолянтов». Независимо от характера и объема различных типов исследовательских движений у крыс контрольной группы прослежено стойкое и выраженное угнетение ориентировочно-исследовательских действий и движений (табл. 4.6.2).



Таблица 4.6.2

Влияние экстракта пассфлоры инкарнантной на изменение исследовательских реакций у крыс-«изолянтов»

Группы животных	Поисково-исследовательские движения			
	Горизонтальные движения	Вертикальные стойки	Груминг	Подходы к предмету
Интактная	170,9± 14,5	101,2± 10,4	27,0±1,1	3,5± 0,2
Контрольная (крысы-«изолянты»)	98,6± 10,7	60,0± 5,1	15,5± 1,7	1,7± 0,2
СЭПИ	141,2± 9,8*	98,9± 6,6*	25,8± 2,0*	2,7± 0,3*
ЭПЖ	137,1± 5,6	98,8± 4,7	26,8± 1,0	2,5± 0,2

Как следует из таблицы 4.6.2, СЭПИ в положительную сторону изменяет исследовательскую активность у крыс-«изолянтов». Так, при его курсовом введении число горизонтальных движений возрастает на 43 %, вертикальных стоек – на 65 %, груминг – на 66 %, число подходов к предмету – на 58 % по сравнению с показателями у крыс-«изолянтов», не получавших СЭПИ. Препарат сравнения также оказывал положительное влияние на поведенческую активность животных.

Таким образом, 21-ти дневная изоляция животных, которая сочеталась с нанесением неизбежных болевых стимулов, формирует у значительной части популяции крыс депрессивно-подобное состояние. Для последнего характерно снижением исследовательской, двигательной активности. В ответ на болевые тест-стимулы, как правило, развиваются пассивно-оборонительные реакции с манифестацией страха, тревоги, которым всегда сопутствовали выраженные вегетативные проявления. Следует отметить, что в ответ на сенсорные провоцирующие стимулы животные также реагировали пассивно-оборонительными ответами. Вне действия аверсивных стимулов их ориентировочно-исследовательская деятельность также была резко угнетена. При назначении СЭПИ у животных с депрессивно-подобным состоянием

пассивно-оборонительные ответы были выражены в меньшей степени.

Исследовали влияние СЭПИ на изменение локомоторных реакций избавления (ЛРИ) у крыс с развитым депрессивно-подобным состоянием. Как показали проведенные исследования, у крыс-«изолянтов» способность к выработке локомоторной реакции избавления, определяемой по числу сеансов обучения (количество проб) практически не отличалась от таковой у животных интактной группы (табл. 4.6.3)

Таблица 4.6.3

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на скорость выработки локомоторной реакции избавления у крыс с депрессивно-подобным состоянием

Группы животных	Количество проб, затраченных на:		Количество электрокожных раздражений	Время обучения, с
	Первую безошибочную реакцию	Появление пяти безошибочных реакций подряд		
Интактная	8,3± 0,7	8,5± 0,9	108,4± 7,4	175,7± 13,1
Контрольная (депрессивно-подобное состояние)	9,6± 0,5	10,5± 0,4	220,0± 22,5	274,0± 25,6
СЭПИ	7,0± 0,2	8,7± 0,8	121,1± 10,9*	152,1± 20,0*
ЭПЖ	6,8± 0,1	7,3± 0,6	130,0± 12,0	146,7± 13,5

Вместе с тем, крысам-«изолянтам» в каждом сеансе обучения наносилось достоверно значимое большее число электрокожных раздражений. Одновременно регистрировалось увеличение времени обучения на выработку пяти безошибочных реакций. Можно полагать, что у животных с депрессивно-подобным состоянием ослаблено влияние мотивационных тсимулов и замедлен поиск правильного ответа при выработке локомоторных реакций избавления.

При курсовом введении испытуемого фитоэкстракта крысам-«изолянтам» снижалось число электрокожных раздражений, необходимых в

каждом сеансе обучения, на 45 %, при этом время обучения на их выработку также сокращалось на 45 % по сравнению с показателями у крыс «изолянтов», не получавших изучаемое растительное средство. Препарат сравнения также оказывал положительное влияние на указанные реакции.

Таким образом, развитие у животных депрессивно-подобного состояния приводит к выраженным нарушениям эмоционально-поведенческих и когнитивных реакций, снижается активно-оборонительные и эмоционально-поведенческие ответы, повышается частота отрицательных реакций в виде пассивно-оборонительных проявлений страха и тревоги. Сухой экстракт пассифлоры инкарнантной при его курсовом введении положительно влияет на эмоциональные и поведенческие реакции лабораторных животных, снижает проявления страха и тревоги, в результате чего повышается ориентировочно-исследовательская активность крыс, нормализуются оборонительно-мотивационные стимулы и возрастает степень побуждения их к познавательной деятельности.

В целом, результаты проведенных исследований показали, что сухой экстракт пассифлоры инкарнантной при неизбежной эмоционально-стрессовой ситуации у животных снижает «персистирующий дефицит» поведения, то есть повышает степень пищевой мотивации, конкурентоспособности, предотвращает появление агрессивности и нарушение реакции избегания (избегание, снижение социального взаимодействия и исследовательского поведения), а также улучшает такие познавательные функции, как запоминание и перенос прошлого опыта на решение новых задач. Наряду с этим, сухой экстракт пассифлоры инкарнантной проявляет отчетливое нейропротекторное действие в условиях гипобарической и гемической гипоксии, оказывает выраженное антиамнестическое действие при нарушении памяти, вызванном электрическими стимулами и при алкогольной интоксикации, предупреждает нарушение когнитивных функций, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, подавляет (снижает) влечение к алкоголю белых крыс, обладает выраженным антистрессорным и противотревожным дей-

ствием.

## **ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ**

В задачи данного раздела входило изучение острой токсичности, хронической токсичности, кумулирующих свойств и возможного местнораздражающего действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной (СЭПИ). Исследования проведены в соответствии с действующими требованиями, изложенными в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2000), «Методических рекомендациях по изучению общетоксического действия фармакологических средств» (1997), в объеме, необходимом для изучения новых лекарственных форм из фармакопейных видов растительного сырья.

Эксперименты проведены на половозрелых крысах линии Вистар массой 180-220 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (г. Улан-Удэ), соответствующих «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник». Исследование проведено в зимне-весенний период 2003 г. Испытуемое средство вводили в виде водного раствора внутривентрально через зонд в утренние часы за 1 час до кормления животных.

### **5.1. Изучение острой токсичности**

Эксперименты проведены на крысах обоего пола линии Вистар массой 180-200 г при внутрибрюшинном и внутривентрально однократном введении СЭПИ. Экспериментальные группы были сформированы из 12 животных: по 6 самцов и 6 самок. Острую токсичность определяли с использованием общепринятого метода Литчфилда-Уилкоксона. Конечный объем водных растворов вводимых доз составлял 10 мл/кг. Наблюдение за общим состоянием подопытных животных и их поведением осуществляли в течение 14 су-

ток. При этом в течение 1-2 суток после введения испытуемого средства животные находились под постоянным наблюдением. Регистрировали следующие признаки интоксикации: общее состояние животных, поведение, двигательную активность, характер дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова, окраску слизистых оболочек, потребление корма и воды, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи. Также регистрировали сроки развития интоксикации и гибели животных. При гибели животных в сроки наблюдения погибших животных вскрывали, проводили макроскопический осмотр слизистых оболочек желудка, кишечника, оценивали полнокровие и видимые изменения в жизненно важных органах и осуществляли патоморфологическое исследование.

На 14 сутки эксперимента оставшимся в живых животным осуществляли эвтаназию под легким эфирным наркозом и проводили макроскопический осмотр внутренних органов с помощью бинокулярной лупы, а также осуществляли патоморфологическое исследование жизненно важных органов (степень кровенаполнения органов, наличие изъязвлений слизистых оболочек и т.д.).

В результате проведенных исследований установлено, что при однократном внутрибрюшинном введении СЭПИ  $DL_{50}$  составляла 2405 мг/кг ( $2322,1 \div 2613,5$ ). Животные погибали преимущественно через 1-2 суток с момента введения испытуемого фитоэкстракта. В первые часы после введения СЭПИ в высоких дозах наблюдались признаки интоксикации в виде тахикардии, учащения дыхания, снижения двигательной активности, потери аппетита; через 1 – 2 часа после введения СЭПИ крысы опытных групп засыпали, сон продолжался до 3 часов. В последующем у животных, получавших высокие дозы испытуемого фитосредства, дыхание становилось поверхностным, появлялась цианотичность видимых слизистых оболочек, подергивания отдельных групп мышц, а также развивались судороги клонико-тонического характера. Гибель животных наступала при остановке дыхания. При макроскопическом осмотре внутренних органов погибших крыс отмечались гемо-

динамические нарушения во внутренних органах в виде полнокровия сосудов с явлениями стаза, мелкоочечных кровоизлияний под плевро легких и эпикард, в легких встречались крупные и мелкие геморрагические участки, по краям легких наблюдали явления очаговой эмфиземы, а также регистрировали разрывы межальвеолярных перегородок; правый желудочек сердца у подавляющего большинства животных переполнялся кровью, а левый желудочек находился в состоянии систолы; сосуды мозговой оболочки также были расширенными и переполненными кровью. При патоморфологическом исследовании внутренних органов погибших животных отмечали резкое полнокровие и отек всех исследованных органов, особенно выраженное в легких, селезенке и печени.

При однократном внутрижелудочном введении СЭПИ во всех исследованных дозах (от 2000 мг/кг до 8000 мг/кг) гибели животных в течение всего периода наблюдения (14 суток) не отмечали. Максимальная доза СЭПИ составила 8500 мг/кг (максимальное количество испытуемого фитосредства, растворение которого возможно в объеме воды, исходя из расчета 10 мл/кг). При введении высоких доз СЭПИ (7000 мг/кг – 8500 мг/кг) в течение первых 2-х суток у животных наблюдались признаки общей интоксикации в виде гиподинамии, потери аппетита, учащения дыхания. На 14 сутки эксперимента животных под легким эфирным наркозом выводили из эксперимента и осуществляли визуальный осмотр внутренних органов с помощью бинокулярной лупы. Установлено, что внутренние органы животных опытных групп не отличались от таковых у крыс контрольной группы, которым вводили воду очищенную; при патоморфологическом исследовании у животных, получавших СЭПИ в высоких дозах, выявлялись отдельные нарушения в виде полнокровия сосудов, а также единичные мелкоочечные кровоизлияния в слизистой оболочке желудка.

Таким образом, полученные данные позволяют отнести сухой экстракт пассифлоры инкарнантной к группе малотоксичных веществ.

## **5.2. Изучение возможной хронической токсичности сухого экстракта пасифлоры инкарнантной**

В связи с тем, что испытуемое средство представляет собой новую лекарственную форму фармакопейного растительного сырья, изучение хронической токсичности, проведенное в соответствии с действующими требованиями (Руководство ..., 2000), включало оценку общетоксического действия сухого экстракта пасифлоры инкарнантной в дозах 1 ЭД<sub>50</sub> и 2 ЭД<sub>50</sub>, а также готовой лекарственной формы (таблетки) при 3-х месячном внутрижелудочном введении белым крысам.

Эксперименты проведены на половозрелых крысах линии Вистар с исходной массой 150-160 г. Группы животных формировали, исходя из расчета по 10-12 особей обоего пола на каждое исследование. Животным опытных групп внутрижелудочно 7 раз в неделю на протяжении 3-х месяцев вводили водный раствор СЭПИ в дозах 120 мг/кг (1 ЭД<sub>50</sub>) и 240 мг/кг (2 ЭД<sub>50</sub>), а также готовую лекарственную форму (таблетки), содержащие СЭПИ в дозе 120 мг/кг. Объем вводимых растворов составлял 10 мл/кг. Крысам контрольной группы внутрижелудочно вводили эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме. В качестве дополнительного контроля животным вводили водный раствор вспомогательных веществ (наполнителей), входящих в состав таблеток в соответствующих соотношениях.

Через 1 и 3 месяца от начала введения испытуемого средства, а также через 1 месяц после его отмены проводили исследования, включающие оценку его влияния на морфофункциональное состояние основных органов и систем организма, а также на интенсивность обменных процессов у подопытных животных. Кроме того, определяли прирост массы тела, частоту дыхательных движений и ректальную температуру животных.

Определение влияния испытуемого средства на функциональное состояние центральной нервной системы осуществляли с использованием метода «открытого поля» (Воронина, Середенин, 1998). При этом оценивали верти-

кальную активность (по числу подъемов на задние лапки), норковый рефлекс (по количеству заглядываний в норку), частоту дефекаций и уринаций (по числу мочеиспусканий и количеству фекальных шариков). Об общей двигательной активности судили по сумме вертикальной активности и норкового рефлекса. Влияние СЭПИ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по характеру биоэлектрической активности миокарда и величине систолического артериального давления. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли с помощью пьезодатчика по появлению пульсовой волны на артерии хвоста белой крысы. Электрокардиограмму регистрировали на наркотизированных гексеналом (60 мг/кг внутривнутрибрюшинно) крысах во втором стандартном отведении с использованием электрокардиографа ЭК ИК-01. Определяли частоту сердечных сокращений, интервалы PQ и QRS, амплитуду зубцов R и P.

Влияние СЭПИ на функциональное состояние мочевыделительной системы оценивали по выраженности диуреза без водной нагрузки (Берхин, Иванов, 1972). В моче определяли концентрацию ионов натрия и калия методом пламенной фотометрии на приборе «Flarho-4» (Германия); концентрацию креатинина и мочевины в моче и сыворотке крови – унифицированными методами с использованием наборов реактивов «Био-Ла-Тест» (Чехия); скорость клубочковой фильтрации определяли по клиренсу эндогенного креатинина (Наточин, 1993); содержание белка в моче – сульфосалициловым методом (Меньшиков, 1987); pH мочи – с помощью индикаторной бумаги «Лаксма» (Чехия); глюкозу в моче – с помощью индикаторной бумаги «Глюко-тест» (Россия); желчные пигменты в моче – пробой Розина (Колб, Камышников, 1982).

С целью оценки влияния испытуемого средства на функциональное состояние печени и процессов обмена веществ в сыворотке крови определяли содержание холестерина, общих липидов, общего билирубина, общего белка и белковые фракции; активность аспаратаминотрансферазы (АсТ), аланини-аминотрансферазы (АсТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) (Меньшиков и соавт.,



1987). Наличие и выраженность диспротеинемии определяли с помощью тимоловой пробы (Меньшиков и соавт., 1987). Для оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови (Темирбулатов, Селезнев, 1981). Для оценки гликогенсинтезирующей функции печени определяли содержание гликогена в ткани указанного органа (Seifter, 1953); дезинтоксикационную функцию печени оценивали с помощью бромсульфалеиновой пробы (Венгеровский и соавт., 2000). Оценку желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени проводили в условиях острого опыта по общепринятой методике (Скакун, Олейник, 1967). Крыс наркотизировали внутрибрюшинным введением 1 % раствора барбамила в объеме 8 мл/кг массы. Оценивали скорость секреции и общее количество желчи, выделенной за 4 часа; в полученной желчи определяли содержание билирубина по методу Ван ден Берга в модификации Н.П.Скакуна (1956), холестерина – по методу – С.М.Дроговоз (1971); желчных кислот – по методу Петтенкофера (Карбач, 1961).

Для оценки влияния СЭПИ на показатели периферической крови определяли ее морфологический состав и содержание гемоглобина с помощью общепринятых методов; исследование влияния фитоэкстракта на систему гемостаза проводили методом Н.Вайтмахера (1969) с использованием гемокоагулографа Н-333 (Россия).

При патоморфологическом исследовании внутренние органы животных фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Гистологические срезы, полученные на санном микротоме, окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по методу Ван Гизона (Киселева и соавт., 1982). В свежемороженых срезах печени выявляли содержание гликогена ШИК-реакцией, активность сукцинат- и лактатдегидрогеназы – по методу Нахласа (Пирс, 1962). Головной мозг фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и 96 % этиловом спирте. После фиксации головной мозг разрезали в нескольких направлениях: сагитальном – по средней линии через гипо-

кампову борозду, дорсальном – на уровне боковых желудочков, вертикальном – на уровне гипоталамической области. Также готовили срезы продолговатого мозга и мозжечка. Срезы нервных образований окрашивали гематоксилин-эозином и крезил-виолетом по Ниссию (Жаботинский, 1965).

Полученные в ходе экспериментов данные обрабатывали с использованием U-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни и сравнивали с данными животных контрольных групп (Сергиенко, Бондарева, 2000).

Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 5.2.1. – 5.2.16.

Таблица 5.2.1.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на ориентировочно-исследовательскую реакцию белых крыс при длительном введении

Группы животных	Количество обследованных отверстий	Количество подъемов на задние лапки	Количество уринаций	Количество дефекаций
Через 1 месяц				
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	25,3± 0,7	15,2± 1,2	3,9± 0,1	4,0± 0,2
Контрольная (наполнители)	26,0± 0,5	13,7± 1,5	3,5± 0,3	4,5± 0,3
СЭПИ 1 ЭД <sub>50</sub>	38,2± 1,3*	20,2± 1,7*	2,0± 0,2*	3,1± 0,1*
СЭПИ 2 ЭД <sub>50</sub>	40,0± 2,0*	22,0± 1,4*	2,1± 0,1*	3,0± 0,2*
Таблетки СЭПИ	38,0± 2,2*	21,1± 1,6*	2,6± 0,1*	2,5± 0,2*
Через 3 месяца				
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	22,2± 1,0	14,0± 1,0	3,5± 0,3	3,4± 0,2
Контрольная (наполнители)	22,8± 2,3	14,6± 1,2	3,5± 0,2	3,3± 0,3
СЭПИ 1 ЭД <sub>50</sub>	32,1± 1,3*	18,5± 1,6*	4,6± 0,4*	2,6± 0,1*
СЭПИ 2 ЭД <sub>50</sub>	33,3± 1,1*	18,3± 1,0*	4,8± 0,3*	2,2± 0,2*
Таблетки СЭПИ	33,2± 1,5*	17,9± 1,0*	4,8± 0,1*	2,0± 0,1*

Через 1 месяц после отмены				
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	24,0± 2,3	11,3± 1,1	3,1± 0,2	3,8± 0,3
Контрольная (наполните- ли)	22,2± 1,6	10,0± 1,0	3,4 ± 0,1	3,0± 0,2
СЭПИ 1 ЭД <sub>50</sub>	24,3± 2,2	11,4± 1,2	3,0± 0,2	3,0± 0,1
СЭПИ 2 ЭД <sub>50</sub>	23,7± 2,4	13,0± 1,0	3,5± 0,3	3,5± 0,3
Таблетки	23,5± 1,7	13,2± 1,1	3,0± 0,1	3,0± 0,2

Примечание: \* - здесь и далее значения, достоверно отличающиеся от данных животных контрольной группы, получавших дистиллированную воду при  $P \leq 0,05$ .

Как следует из данных таблицы 5.2.1., длительное введение СЭПИ в дозах 1 и 2 ЭД<sub>50</sub>, а также таблеток СЭПИ через 1 месяц от начала их введения сопровождалось повышением ориентировочно-исследовательской активности лабораторных животных, о чем свидетельствовал рост числа обследованных отверстий у животных, получавших СЭПИ в дозе 120 мг/кг (1 ЭД<sub>50</sub>) на 51 %, в дозе 240 мг/кг (2 ЭД<sub>50</sub>) – на 58 % по сравнению с показателями у животных контрольной группы, а также вертикального компонента двигательной активности – на 33 и 45 % соответственно. При назначении готовой лекарственной формы СЭПИ (таблетки) ориентировочно-исследовательская активность у крыс после 1 месяца введения повышалась на 50 %. Наряду с этим, на фоне длительного введения указанного фитосредства в испытуемых дозах и готовой лекарственной формы (таблетки) отмечалось достоверное уменьшение числа уринаций и дефекаций, свидетельствующее о снижении уровня тревоги, страха и повышенной эмоциональности у крыс, помещенных в новые незнакомые условия. Через 3 месяца от начала введения СЭПИ у крыс, получавших испытуемое средство в дозе 1 ЭД<sub>50</sub>, наряду с достоверным увеличением количества обследованных отверстий и подъемов на задние лапки крыс, снижалось число уринаций и

дефекаций; подобные изменения в ориентировочно-познавательной деятельности крыс отмечались также у животных, получавших готовую лекарственную форму фитосредства в виде таблеток. При 3-х месячном введении СЭПИ в дозе 2 ЭД<sub>50</sub> вертикальный компонент двигательной активности крыс увеличивался на 31 % и достоверно снижалось количество уринаций и дефекаций. Тестирование, проведенное через 1 месяц после отмены СЭПИ, показало, что все исследованные показатели ориентировочно-исследовательской реакции животных опытных групп практически не отличались от показателей у крыс контрольной группы.

Полученные данные свидетельствуют, что СЭПИ в дозах 1 и 2 ЭД<sub>50</sub>, а также его готовая лекарственная форма при длительном введении снижают уровень тревожности, страха и эмоциональной напряженности у животных, помещенных в незнакомые условия, и, тем самым, стимулируют ориентировочно-исследовательскую реакцию.

Таблица 5.2.2.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на прирост массы тела белых крыс при длительном введении

Группы животных		Масса животных, г		
		Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 мес. после отмены
Контрольная (H <sub>2</sub> O)		180,0 ± 10,2	200,4 ± 12,0	225,3 ± 10,5
Контрольная (наполнители)		177,3 ± 11,2	210,0 ± 9,1	233,6 ± 13,1
СЭПИ	1 ЭД <sub>50</sub>	185,2 ± 12,7	226,6 ± 8,2	231,5 ± 14,0
	2 ЭД <sub>50</sub>	181,2 ± 6,6	208,1 ± 14,1	239,1 ± 11,5
Таблетки СЭПИ		193,0 ± 15,2	219,0 ± 10,2	240,0 ± 12,2

Как следует из таблицы 5.2.2., длительное введение СЭПИ в испытуемых дозах, а также таблеток СЭПИ практически не оказывало существенного влияния на этот интегральный показатель общего состояния животных.

Таблица 5.2.3.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на частоту дыхания у белых крыс при длительном введении

Группы животных		Частота дыханий в 1 мин		
		Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 мес. после отмены
Контрольная (H <sub>2</sub> O)		120,0 ± 6,4	129,0 ± 4,2	119,3 ± 8,4
Контрольная (наполнители)		119,5 ± 10,8	123,3 ± 8,7	120,0 ± 3,7
СЭПИ	1 ЭД <sub>50</sub>	116,7 ± 4,0	130,1 ± 5,0	121,4 ± 11,0
	2 ЭД <sub>50</sub>	120,1 ± 8,4	127,0 ± 10,0	113,90 ± 7,7
Таблетки СЭПИ		121,2 ± 5,3	127,9 ± 8,1	125,0 ± 12,4

Данные, приведенные в таблице 5.2.3. свидетельствуют, что длительное 3-х месячное введение СЭПИ в указанных дозах, а также таблеток, полученных из сухого экстракта пассифлоры инкарнантной, не приводило к заметному учащению дыхательных движений и не оказывало отрицательного влияния на дыхательную функцию белых крыс: во все сроки исследования частота дыхания у животных опытных групп была в пределах физиологической нормы.

Данные, приведенные в таблице 5.2.4., свидетельствуют, что СЭПИ при длительном введении в указанных дозах (120 и 240 мг/кг) а также его готовая лекарственная форма не оказывали ни гипотермическое, ни гипертермическое действие.

Таблица 5.2.4.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на ректальную температуру белых крыс при длительном введении

Группы животных		Ректальная температура, °С		
		Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 мес. после отмены
Контрольная (H <sub>2</sub> O)		38,0 ± 0,2	38,5 ± 0,3	38,0 ± 0,1
Контрольная (наполнители)		38,2 ± 0,2	38,0 ± 0,2	38,3 ± 0,4
СЭПИ	1 ЭД <sub>50</sub>	38,0 ± 0,1	38,0 ± 0,1	38,5 ± 0,2
	2 ЭД <sub>50</sub>	37,8 ± 0,4	38,0 ± 0,4	37,8 ± 0,2
Таблетки СЭПИ		38,1 ± 0,2	38,5 ± 0,4	36,8 ± 0,5

Таблица 5.2.5.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на частоту сердечных сокращений у белых крыс при длительном введении

Группы животных		Частота сердечных сокращений в 1 мин		
		Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 мес. после отмены
Контрольная (H <sub>2</sub> O)		400,1 ± 31,5	422,0 ± 30,7	400,0 ± 35,5
Контрольная (наполнители)		422,0 ± 22,0	419,9 ± 36,6	418,0 ± 32,1
СЭПИ	1 ЭД <sub>50</sub>	411,5 ± 13,5	423,4 ± 35,5	420,0 ± 40,1
	2 ЭД <sub>50</sub>	416,9 ± 25,1	420,0 ± 29,4	421,5 ± 34,2
Таблетки СЭПИ		415,4 ± 25,2	433,0 ± 40,0	422,9 ± 19,0

Таблица 5.2.6.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на уровень систолического артериального давления (САД) у белых крыс при длительном введении

Группы животных		Уровень систолического артериального давления, мм рт. ст.		
		Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 мес. после отмены
Контрольная (H <sub>2</sub> O)		110,0± 9,1	114,1± 9,1	118,0± 10,1
Контрольная (наполнители)		112,1± 12,0	119,0± 7,1	120,0± 14,0
СЭПИ	1 ЭД <sub>50</sub>	97,5 ± 6,0	89,9±6,4	118,3± 5,0
	2 ЭД <sub>50</sub>	92,9± 4,0*	85,4± 6,5*	116,1± 8,8
Таблетки СЭПИ		96,4 ± 8,3	90,8 ± 5,5	117,9 ± 10,6

Исследование влияния испытуемого средства на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы показало, что длительное введение СЭПИ в дозах 1 и 2 ЭД<sub>50</sub>, а также готовой лекарственной формы (таблетки) не оказывало отрицательного влияния на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы лабораторных животных (табл. 5.2.5. - 5.2.6.). В частности, показатели биоэлектрической активности миокарда (табл. 5.2.6.), а также частота сердечных сокращений (табл. 5.2.5.) во все сроки исследования находились в пределах физиологических норм. В то же время, на фоне введения СЭПИ в испытуемых дозах отмечался его умеренный гипотензивный эффект. В частности, при введении СЭПИ в дозе 120 мг/кг уровень САД снижался через 1 месяц после введения на 19 %, через 3 месяца – на 21 % по сравнению с показателями у животных контрольной группы. При длительном введении СЭПИ в дозе 240 мг/кг (2 ЭД<sub>50</sub>) систолическое артериальное

давление у крыс снижалось через 1 месяц введения на 26 %, через 3 месяца – на 25 % по сравнению с соответствующими показателями у крыс, получавших воду очищенную. Исследование через 1 месяц после отмены СЭПИ показало, что снижение артериального давления носило обратимый характер, о чем свидетельствовала нормализация уровня САД к указанному сроку наблюдения.

Таблица 5.2.7.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на морфологический состав периферической крови и содержание гемоглобина в крови белых крыс

при длительном введении

Показатели	Сроки исследования		
	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 мес. после отмены
Контрольная (H <sub>2</sub> O)			
Гемоглобин, г/л	12,0 ± 1,1	13,1 ± 1,4	13,0 ± 1,0
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> г/л	6,0 ± 0,4	6,9 ± 0,4	6,1 ± 0,5
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> г/л	8,0 ± 0,6	8,8 ± 0,4	7,9 ± 0,3
Лейкоцитарная формула, %			
Эозинофилы	1,5 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2
Нейтрофилы:			
палочкоядерные	1,0 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,2
сегментоядерные	25,7 ± 1,0	26,0 ± 2,4	26,1 ± 2,3
Лимфоциты	70,5 ± 5,2	66,6 ± 6,1	71,2 ± 6,2
Моноциты	3,0 ± 0,3	3,0 ± 0,2	3,1 ± 0,1
Контрольная (наполнители)			
Гемоглобин, г/л	11,5 ± 1,1	11,9 ± 0,9	12,4 ± 1,2



Эритроциты, $10^{12}$ г/л	$6,8 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,1$
Лейкоциты, $10^9$ г/л	$8,5 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,5$
Лейкоцитарная формула, %			
Эозинофилы	$1,0 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
Нейтрофилы:			
палочкоядерные	$1,4 \pm 0,09$	$1,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$
сегментоядерные	$22,6 \pm 1,3$	$20,9 \pm 2,0$	$24,1 \pm 2,2$
Лимфоциты	$74,3 \pm 5,4$	$75,2 \pm 7,3$	$75,0 \pm 6,0$
Моноциты	$3,0 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,2$
СЭПИ (1 ЭД <sub>50</sub> )			
Гемоглобин, г/л	$12,0 \pm 1,2$	$13,1 \pm 1,0$	$13,0 \pm 1,2$
Эритроциты, $10^{12}$ /л	$6,6 \pm 0,4$	$7,0 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,5$
Лейкоциты, $10^9$ /л	$9,8 \pm 0,5$	$8,8 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,6$
Лейкоцитарная формула, %			
Эозинофилы	$1,0 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$
Нейтрофилы:			
палочкоядерные	$1,1 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,09$
сегментоядерные	$24,4 \pm 2,0$	$24,7 \pm 2,3$	$22,9 \pm 2,5$
Лимфоциты	$77,8 \pm 7,6$	$73,0 \pm 7,1$	$75,1 \pm 7,6$
Моноциты	$3,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$
СЭПИ (2 ЭД <sub>50</sub> )			
Гемоглобин, г/л	$11,8 \pm 1,1$	$11,0 \pm 0,9$	$10,7 \pm 1,1$
Эритроциты, $10^{12}$ /л	$7,6 \pm 0,7$	$7,0 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,7$
Лейкоциты, $10^9$ /л	$9,2 \pm 0,5$	$8,7 \pm 0,4$	$8,1 \pm 0,5$

Лейкоцитарная формула, %			
Эозинофилы	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,1
Нейтрофилы:			
палочкоядерные	1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,08
сегментоядерные	27,2 ± 2,2	27,1 ± 2,0	26,0 ± 2,5
Лимфоциты	72,3 ± 7,7	73,7 ± 6,0	75,2 ± 6,6
Моноциты	3,0 ± 0,3	3,5 ± 0,3	3,3 ± 0,2
Таблетки СЭПИ			
Гемоглобин, г/л	12,0 ± 0,9	11,0 ± 0,9	12,5 ± 1,0
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	6,6 ± 0,4	6,7 ± 0,3	6,6 ± 0,6
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,8 ± 0,4	8,0 ± 0,8	8,7 ± 0,5
Лейкоцитарная формула, %			
Эозинофилы	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,1
Нейтрофилы:			
палочкоядерные	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1
сегментоядерные	28,0 ± 1,4	28,6 ± 2,7	27,6 ± 2,5
Лимфоциты	72,5 ± 6,3	70,1 ± 5,5	71,2 ± 7,0
Моноциты	3,0 ± 0,2	3,3 ± 0,1	3,2 ± 0,1

Как следует из таблицы 5.2.7., длительное введение СЭПИ в дозе 1 ЭД<sub>50</sub>, а также готовой лекарственной формы указанного растительного средства не оказывало отрицательного влияния на содержание гемоглобина и картину периферической крови во все сроки исследования. Введение СЭПИ в дозе 2 ЭД<sub>50</sub> в течение 3 месяцев также не вызывало патологических сдвигов в морфологическом составе периферической крови. Через 1 месяц после отмены испытуемого фитосредства в указанных дозах показатели перифери-

ческой крови крыс, получавших СЭПИ в дозах 120 и 240 мг/кг, соответствовали данным у животных контрольной группы (H<sub>2</sub>O).

В таблице 5.2.8. представлены результаты изучения влияния СЭПИ и таблеток (готовая лекарственная форма) при 3-х месячном введении на показатели функционального состояния внутренних органов и процессы обмена веществ у белых крыс.

Как следует из данных, приведенных в таблице 5.2.8., длительное введение СЭПИ в дозах 1 ЭД<sub>50</sub> и 2 ЭД<sub>50</sub> практически не оказывало неблагоприятного воздействия на функциональное состояние жизненно важных органов, а также показатели, характеризующие состояние обменных процессов в организме лабораторных животных. При введении лабораторным животным наполнителей таблеток (индифферентные вещества), а также готовой лекарственной формы (таблетки) также не отмечались каких-либо неблагоприятных явлений и изменения показателей, характеризующих нарушение функционального состояния органов и систем. Результаты исследований, полученные через 1 месяц после отмены испытуемого растительного средства, свидетельствовали об отсутствии эффекта последствия сухого экстракта пассифлоры инкартантной и его готовой лекарственной формы.

В таблице 5.2.9. представлены результаты изучения влияния СЭПИ и его готовой лекарственной формы при длительном введении на показатели функционального состояния почек белых крыс.

Таблица 5.2.8.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на биохимические показатели крови белых крыс при длительном введении

Показатели	Группы животных				
	Контрольная		СЭПИ		Таблетки СЭПИ
	Н <sub>2</sub> О	наполнители	1 ЭД <sub>50</sub>	2 ЭД <sub>50</sub>	
	Через 1 месяц				
АлТ, мкмоль/мл ч	2,71 ± 0,15	3,10 ± 0,16	2,56 ± 0,17	2,92 ± 0,23	2,97 ± 0,23
АсТ, мкмоль/мл ч	1,67 ± 0,12	1,56 ± 0,16	1,99 ± 0,12	1,74 ± 0,18	1,56 ± 0,14
Щелочная фосфатаза, ед.Боданск.	12,51 ± 1,13	10,91 ± 1,25	13,00 ± 0,64	12,77 ± 1,13	10,21 ± 1,04
Тимоловая проба, ед. помутн.	1,02 ± 0,10	1,16 ± 0,12	1,10 ± 0,10	1,03 ± 0,10	1,22 ± 0,10
Общий белок, г %	6,39 ± 0,43	7,50 ± 0,61	7,55 ± 0,55	7,58 ± 0,11	6,59 ± 0,25
Альбумины, %	60,22 ± 5,10	58,26 ± 5,33	60,58 ± 6,20	66,50 ± 7,00	64,54 ± 3,12
Глобулины, %	34,00 ± 2,21	35,82 ± 2,36	32,2 ± 3,05	33,00 ± 2,22	35,25 ± 1,55

Альбумино-глобулиновый коэффициент	1,60 ± 0,15	1,51 ± 0,15	1,60 ± 0,10	1,51 ± 0,14	1,66 ± 0,15
Билирубин, ммоль/л	6,15 ± 0,38	7,00 ± 0,22	7,44 ± 0,61	7,94 ± 0,55	7,85 ± 0,56
Мочевина, ммоль/л	7,71 ± 0,35	8,10 ± 0,77	7,41 ± 0,55	7,50 ± 0,60	7,42 ± 0,55
Креатинин, мкмоль/л	70,29 ± 5,24	73,4 ± 3,00	69,24 ± 5,00	75,50 ± 7,50	73,20 ± 6,12
Глюкоза, ммоль/л	5,21 ± 1,05	6,60 ± 0,55	4,90 ± 0,40	6,00 ± 0,50	5,71 ± 0,44
Общие липиды, г/л	2,66 ± 0,33	2,45 ± 0,21	3,00 ± 0,30	2,57 ± 0,14	2,29 ± 0,15
Общий холестерин, ммоль/л	1,56 ± 0,10	1,50 ± 0,11	1,40 ± 0,14	1,56 ± 0,13	1,40 ± 0,13
МДА, мкмоль/мл мин	2,14 ± 0,10	2,28 ± 0,30	2,07 ± 0,21	2,10 ± 0,20	2,00 ± 0,20
	Через 3 месяца				
АлТ, мкмоль/мл ч	3,00 ± 0,14	3,40 ± 0,20	2,78 ± 0,11	3,33 ± 0,20	3,44 ± 0,15
АсТ, мкмоль/мл ч	1,90 ± 0,16	2,20 ± 0,25	2,00 ± 0,15	2,01 ± 0,21	1,89 ± 0,14
Щелочная фосфатаза, ед.Боданск.	10,1 ± 1,04	10,05 ± 1,05	10,77 ± 1,16	10,22 ± 0,89	11,00 ± 1,08
Тимоловая проба, ед. помутн.	1,55 ± 0,10	1,58 ± 0,11	1,74 ± 0,20	1,70 ± 0,16	1,68 ± 0,13

Общий белок, г %	7,81 ± 0,52	7,65 ± 0,63	6,99 ± 0,626	7,90 ± 0,75	6,91 ± 0,72
Альбумины, %	66,4 ± 5,21	65,00 ± 4,11	65,50 ± 3,14	58,54 ± 6,01	60,51 ± 6,11
Глобулины, %	36,00 ± 2,20	40,20 ± 5,00	34,24 ± 3,15	36,10 ± 3,30	38,21 ± 3,45
Альбумино-глобулиновый коэффициент	1,62 ± 0,10	1,55 ± 0,17	1,64 ± 0,02	1,59 ± 0,17	1,55 ± 0,12
Билирубин, ммоль/л	5,44 ± 0,33	6,00 ± 0,55	6,01 ± 0,22	6,61 ± 0,45	5,53 ± 0,24
Общие липиды, г/л	5,99 ± 0,36	6,91 ± 0,52	6,36 ± 0,30	6,15 ± 0,60	6,88 ± 0,65
Мочевина, ммоль/л	9,85 ± 0,16	8,98 ± 0,72	9,00 ± 0,94	9,30 ± 0,77	8,66 ± 0,54
Креатинин, мкмоль/л	83,50 ± 5,22	85,01 ± 3,66	85,10 ± 7,92	83,47 ± 1,74	81,20 ± 6,32
Глюкоза, ммоль/л	5,00 ± 0,5	4,13 ± 0,33	6,0,2 ± 0,12	5,90 ± 0,22	5,55 ± 3,16
Общий холестерин, ммоль/л	2,20 ± 0,10	2,00 ± 0,14	2,50 ± 0,23*	2,23 ± 0,20*	2,33 ± 0,25
МДА, мкмоль/мл мин	1,29 ± 0,11	1,25 ± 0,14	2,00 ± 0,24	2,30 ± 0,25	2,00 ± 0,24
	Через 1 месяц после отмены				
АлТ, мкмоль/мл ч	3,66 ± 0,20	3,28 ± 0,10	3,00 ± 0,15	3,00 ± 0,25	3,01 ± 0,20
АсТ, мкмоль/мл ч	1,57 ± 0,08	1,62 ± 0,16	1,54 ± 0,12	1,60 ± 0,10	1,66 ± 0,10

Щелочная фосфатаза, ед.Боданск.	12,0 ± 1,10	13,60 ± 1,40	14,22 ± 1,20	14,01 ± 1,20	14,81 ± 1,50
Тимоловая проба, ед. помутн.	2,54 ± 0,12	3,10 ± 0,20	3,00 ± 0,37	2,53 ± 1,23	2,79 ± 0,25
Общий белок, г %	6,81 ± 0,70	7,40 ± 0,60	7,44 ± 0,55	7,00 ± 0,22	7,30 ± 0,70
Альбумины, %	66,41 ± 5,50	59,8 ± 6,00	62,55 ± 7,00	57,39 ± 5,18	62,51 ± 5,60
Глобулины, %	50,88 ± 5,10	49,9 ± 4,51	54,20 ± 4,27	50,17 ± 6,05	51,21 ± 2,26
Альбумино- глобулиновый коэф- фициент	1,20 ± 0,12	1,29 ± 0,14	1,15 ± 0,12	1,22 ± 0,19	1,19 ± 0,12
Билирубин, ммоль/л	5,00 ± 0,26	5,9 ± 0,43	4,76 ± 0,1 4	4, 89 ± 0,44	4,79 ± 0,20
Общие липиды, г/л	7,55 ± 0,45	7,20 ± 0,70	6,55 ± 0,33	7,81 ± 0,65	7,10 ± 0,75
Мочевина, ммоль/л	10,44 ± 1,65	9,87 ± 0,40	9,75 ± 0,40	9,91 ± 0,94	10,33 ± 0,32
Глюкоза, ммоль/л	5,05 ± 0,60	4,19 ± 0,24	5,60 ± 0,63	4,44 ± 0,031	5,00 ± 0,50
Общий холестерин, ммоль/л	5,51 ± 0,43	5,80 ± 0,44	5,10 ± 0,26	6,01 ± 0,68	4,70 ± 0,66
МДА, мкмоль/мл мин	2,77 ± 0,13	3,22 ± 0,214	3,00 ± 0,20	3,77 ± 0,40	3,58 ± 0,30

Таблица 5.2.9

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на функциональную активность почек белых крыс при длительном введении

Показатели	Группы животных				
	Контрольная		СЭПИ		
	Н <sub>2</sub> O	наполнители	1 ЭД <sub>50</sub>	2 ЭД <sub>50</sub>	Таблетки СЭПИ
	Через 1 месяц				
Диурез, мл/100 г	0,53 ± 0,01	0,58 ± 0,01	0,68 ± 0,02*	0,67 ± 0,04*	0,69 ± 0,01*
Na <sup>+</sup> в моче, мг/мл	0,22 ± 0,02	0,196 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,20 ± 0,01	0,24 ± 0,02
K <sup>+</sup> в моче, мг/мл	0,90 ± 0,05	0,92 ± 0,06	0,88 ± 0,07	0,85 ± 0,03	0,90 ± 0,08
Креатинин в крови, мкмоль/л	88,25 ± 7,06	90,20 ± 8,00	83,00 ± 7,50	79,59 ± 8,05	86,51 ± 7,26
pH мочи	6,00 ± 0,25	6,8 ± 0,66	6,01 ± 0,65	6,50 ± 0,67	6,08 ± 0,59
Белок в моче, г/л	0,09 ± 0,001	0,10 ± 0,009	0,11 ± 0,01	0,10 ± 0,008	0,08 ± 0,003
Сахар в моче (+;-)	-	-	-	-	-
Желчные пигменты (+;-)	-	-	-	-	-



Продолжение таблицы 5.2.9

<b>Через 3 месяца</b>					
Диурез, мл/100 г	<b>0,55 ± 0,01</b>	<b>0,60 ± 0,05</b>	<b>0,70 ± 0,02*</b>	<b>0,73 ± 0,03*</b>	<b>0,75 ± 0,24*</b>
Na <sup>+</sup> в моче, мг/мл	<b>0,20 ± 0,03</b>	<b>0,21 ± 0,02</b>	<b>0,21 ± 0,01</b>	<b>0,22 ± 0,02</b>	<b>0,19 ± 0,02</b>
K <sup>+</sup> в моче, мг/мл	<b>1,00 ± 0,15</b>	<b>0,94 ± 0,03</b>	<b>0,90 ± 0,01</b>	<b>0,89 ± 0,03</b>	<b>0,87 ± 0,06</b>
Креатинин в крови, мкмоль/л	<b>87,90 ± 7,45</b>	<b>90,50 ± 6,15</b>	<b>75,55 ± 7,45</b>	<b>75,61 ± 6,48</b>	<b>72,00 ± 7,55</b>
рН мочи	<b>6,50 ± 0,25</b>	<b>6,00 ± 0,60</b>	<b>6,22 ± 0,50</b>	<b>6,41 ± 0,20</b>	<b>6,33 ± 0,22</b>
Белок, г/л	<b>0,10 ± 0,01</b>	<b>0,09 ± 0,002</b>	<b>0,10 ± 0,02</b>	<b>0,09 ± 0,003</b>	<b>0,08 ± 0,001</b>
Сахар в моче (+;-)	-	-	-	-	-
Желчные пигменты (+;-)	-	-	-	-	-
<b>Через 1 месяц после отмены</b>					
Диурез, мл/100 г	<b>0,52 ± 0,04</b>	<b>0,56 ± 0,04</b>	<b>0,60 ± 0,06</b>	<b>0,59 ± 0,01</b>	<b>0,67 ± 0,05</b>
Na <sup>+</sup> в моче, мг/мл	<b>0,16 ± 0,02</b>	<b>0,14 ± 0,01</b>	<b>0,14 ± 0,02</b>	<b>0,15 ± 0,01</b>	<b>0,13 ± 0,01</b>
K <sup>+</sup> в моче, мг/мл	<b>0,85 ± 0,01</b>	<b>0,83 ± 0,06</b>	<b>0,89 ± 0,03</b>	<b>0,83 ± 0,09</b>	<b>0,81 ± 0,05</b>

<b>Креатинин в крови, мкмоль/л</b>	<b>86,51 ± 6,45</b>	<b>89,50 ± 6,26</b>	<b>80,5 ± 7,45</b>	<b>84,65 ± 7,40</b>	<b>85,01 ± 8,60</b>
<b>рН мочи</b>	<b>6,00 ± 0,50</b>	<b>5,90 ± 0,43</b>	<b>5,93 ± 0,34</b>	<b>5,77 ± 0,2 6</b>	<b>6,03 ± 0,12</b>
<b>Белок в моче, г/л</b>	<b>0,12 ± 0,01</b>	<b>0,10 ± 0,01</b>	<b>0,10 ± 0,01</b>	<b>0,11 ± 0,009</b>	<b>0,113 ± 0,01</b>
<b>Сахар в моче (+;-)</b>	-	-	-	-	-
<b>Желчные пигменты (+;-)</b>	-	-	-	-	-

Как следует из данных, приведенных в таблице 5.2.9., длительное введение СЭПИ дозах 120 и 240 мг/кг, а также его готовой лекарственной формы не оказывало отрицательного влияния на функциональное состояние почек белых крыс во все сроки исследования. В частности, показатели депурационной функции, кислотно-основного равновесия и концентрация белка в моче животных находились в пределах физиологических норм. Глюкоза и желчные пигменты в моче не выявлялись. В то же время, на фоне введения СЭПИ и его лекарственной формы через 1 и 3 месяца введения повышалась диуретическая функция почек без изменения содержания в моче ионов натрия и калия. После отмены испытуемого фитосредства интенсивность диуреза у крыс снижалась и не отличалась от данных у животных интактной группы.

В таблице 5.2.10. представлены результаты изучения влияния СЭПИ и таблеток СЭПИ при 3-х месячном введении на показатели системы гемостаза у белых крыс.

Как следует из таблицы 5.2.10., при введении СЭПИ во всех исследованных дозах, а также таблеток СЭПИ время перехода фибриногена в фибрин и образования протромбина и тромбина практически не изменялось. Также СЭПИ не оказывал неблагоприятного влияния на такие показатели, как толерантность к гепарину и концентрация фибриногена в нативной крови.

Полученные данные свидетельствуют, что длительное введение СЭПИ не сопровождается повышением активности противосвертывающей системы крови белых крыс. Установлено также, что при отмене испытуемого средства эффект последствия не отмечается.

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на гликогенсинтезирующую функцию печени белых крыс при длительном введении

Группы животных		Гликоген в печени, мг%		
		Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 мес. после отмены
Контрольная (H <sub>2</sub> O)		1220,0± 120,5	1516,0± 116,4	1361,0± 98,6
Контрольная (наполнители)		1213,0± 101,4	1425,2± 105,3	1716,6± 115,0
СЭПИ	1 ЭД <sub>50</sub>	1502,0± 131,3	2309,1± 119,0*	1431,6± 111,0
	2 ЭД <sub>50</sub>	1612,0± 100,2*	2799,9± 229,1*	1122,3± 87,7
Таблетки СЭПИ		1518,4± 78,0*	2428,6± 120,5*	1661,5± 160,3

Как следует из приведенной таблицы, длительное введение СЭПИ белым крысам в дозах 1 ЭД<sub>50</sub> (120 мг/кг) и 2 ЭД<sub>50</sub> (240 мг/кг) сопровождалось стимуляцией синтеза гликогена в печени. Так, при введении СЭПИ в дозе 120 мг/кг через 1 месяц от начала его введения содержание гликогена в печени повышалось на 23 %, в дозе 240 мг/кг – на 32 % по сравнению с соответствующими показателями у животных контрольной группы. В более поздние сроки наблюдения (через 3 месяца) СЭПИ стимулировал синтез гликогена, повышая его содержание в дозе 120 мг/кг на 52 %, 240 мг/кг – на 84 % по сравнению с контролем. В группе крыс, получавших готовую лекарственную форму СЭПИ, содержание гликогена в печени увеличивалось по сравнению с данными в контроле на 25 и 60 % соответственно. У крыс, получавших индифферентные вещества (наполнители) стимуляции синтеза гликогена не отмечалось. Исследования, проведенные через 1 месяц после отме-

ны СЭПИ, показали, что содержание гликогена в печени приближалось к показателям у крыс контрольной группы.

В таблице 5.2.12. представлены результаты изучения влияния СЭПИ на состояние детоксицирующей системы печени белых крыс.

Таблица 5.2.12

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на экскреторно-поглодительную функцию печени белых крыс при длительном введении

Группы животных	Бромсульфалеин в крови, %
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	1,42 ± 0,13
Наполнители	1,55 ± 0,11
СЭПИ (1 ЭД <sub>50</sub> )	2,11 ± 0,11*
СЭПИ (2 ЭД <sub>50</sub> )	2,16 ± 0,22*
Таблетки СЭПИ	2,13 ± 0,19*

Как следует из данных, представленных в таблице 5.2.12, длительное введение СЭПИ и его готовой лекарственной формы сопровождалось стимуляцией экскреторно-поглодительной функции печени. В частности, содержание в крови индикатора бромсульфалеина повышалось при введении СЭПИ в дозе 120 мг/кг на 48 %, 240 мг/кг – на 52 % по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Аналогичное действие проявлялось при назначении крысам готовой лекарственной формы - скорость выведения бромсульфалеина возрастала на 50 %. При отмене СЭПИ содержание гликогена снижалось и соответствовало показателям у животных, не получавших испытуемое фитосредство.

Таким образом, СЭПИ и его лекарственная форма оказывают стимулирующее влияние на экскреторно-поглодительную функцию печени и тем самым положительное влияют на скорость детоксикации ксенобиотиков.

Результаты изучения влияния СЭПИ при его длительном введении на желчевыделительную и желчеобразовательную функцию печени белых крыс представлены в таблице 5.2.13.



Таблица 5.2.13

Влияние сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на скорость секреции и биохимические показатели желчи белых крыс при длительном введении

Группы животных	Скорость секреции желчи за 4 ч, мг/мин на 100 г				Общее кол-во желчи за 1-4 ч	Желчные кислоты	Билирубин	Холестерин
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч				
1 месяц								
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	3,3 ± 0,3	3,4 ± 0,2	3,5 ± 0,1	3,4 ± 0,2	870 ± 50	6,34	0,211	0,064
Контрольная (наполнители)	3,3 ± 0,2	3,0 ± 0,1	3,6 ± 0,2	3,4 ± 0,1	895 ± 30	7,00	0,195	0,066
СЭПИ 1 ЭД <sub>50</sub>	3,9 ± 0,2	4,4 ± 0,2*	4,5 ± 0,1*	3,7 ± 0,3	1112 ± 45*	6,81	0,158	0,069
СЭПИ 2 ЭД <sub>50</sub>	4,1 ± 0,5	4,6 ± 0,2*	3,8 ± 0,2	3,9 ± 0,3	1200 ± 90*	7,21	0,157	0,073
Таблетки СЭПИ	4,0 ± 0,1	4,4 ± 0,1*	4,5 ± 0,1*	3,7 ± 0,2	1116 ± 63*	7,00	0,186	0,070
3 месяца								
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	3,5 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,1 ± 0,1	800 ± 60	7,77	0,155	0,068
Контрольная (наполнители)	3,3 ± 0,3	3,3 ± 0,1	2,6 ± 0,3	2,9 ± 0,2	796 ± 41	7,21	0,160	0,070
СЭПИ 1 ЭД <sub>50</sub>	4,5 ± 0,1*	4,3 ± 0,1*	4,2 ± 0,1*	3,8 ± 0,1	1023 ± 35*	6,27	0,149	0,080
СЭПИ 2 ЭД <sub>50</sub>	4,7 ± 0,5*	4,4 ± 0,3*	4,3 ± 0,2*	4,2 ± 0,4*	1056 ± 82*	6,55	0,153	0,081
Таблетки СЭПИ	4,5 ± 0,1*	4,2 ± 0,1*	4,8 ± 0,3*	4,0 ± 0,3*	1045 ± 55*	7,25	0,155	0,056
Через 1 месяц после отмены								
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	3,2 ± 0,3	3,5 ± 0,1	3,8 ± 0,3	3,5 ± 0,2	851 ± 44	6,44	0,185	0,035
Контрольная (наполнители)	3,4 ± 0,4	3,9 ± 0,2	4,4 ± 0,2	2,9 ± 0,4	823 ± 56	7,00	0,157	0,050
СЭПИ 1 ЭД <sub>50</sub>	3,6 ± 0,1	3,3 ± 0,2	3,8 ± 0,3	7,7 ± 0,3	918 ± 60	6,68	0,158	0,049
СЭПИ 2 ЭД <sub>50</sub>	3,1 ± 0,5	3,8 ± 0,1	3,5 ± 0,2	9,9 ± 0,3	902 ± 72	7,81	0,173	0,063
Таблетки СЭПИ	3,0 ± 0,3	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,4	3,6 ± 0,4	920 ± 44	6,90	0,163	0,040

Как следует из данных, приведенных в указанной таблице, длительное введение СЭПИ во всех исследованных дозах, а также готовой лекарственной формы сопровождалось умеренной стимуляцией холеретической функции печени (скорость желчеотделения повышалась в среднем на 23-25 %). В то же время, СЭПИ и его лекарственная форма не оказывали существенного влияния на синтез и выведение с желчью холестерина, билирубина и желчных кислот. Полученные данные свидетельствуют, что длительное введение СЭПИ не оказывает отрицательного влияния на желчеобразовательную и желчевыделительную функцию печени, не вызывает явлений холестаза. Более того, СЭПИ и его лекарственная форма проявляют умеренную желчегонную активность.

Патоморфологическое исследование органов и тканей белых крыс проводили через 3 месяца с начала введения СЭПИ его готовой лекарственной формы. При макроскопическом изучении органов животных, получавших испытуемое растительное средство в дозах 1 и 2 ЭД<sub>50</sub> таблетки СЭПИ в течение 3 месяцев, видимых морфологических изменений по сравнению с данными у животных интактной группы обнаружено не было: внутренние органы и ткани животных опытных групп по внешнему виду не отличались от таковых у крыс интактной группы. У животных, длительно получавших испытуемое растительное средство в дозе 1 и 2 ЭД<sub>50</sub> и таблетки, при визуальном осмотре печень и почки практически не отличались от указанных органов интактных животных. Только в фундальном отделе желудка в единичных случаях у животных, получавших СЭПИ в дозе 240 мг/кг (2 ЭД<sub>50</sub>), обнаруживались участки с незначительно расширенными сосудами. Точечные кровоизлияния, эрозии и полосовидные язвы не обнаруживались. Также и другие органы визуальны не отличались от таковых у интактных крыс.

Наряду с этим, результаты морфологических исследований показали, что при длительном 3-х месячном введении СЭПИ и готовая лекарствен-



ная форма не оказывали отрицательного влияния на весовые показатели внутренних органов белых крыс.

При микроскопическом изучении срезов головного мозга животных, получавших СЭПИ в дозах 1 и 2 ЭД<sub>50</sub> и готовую лекарственную форму было отмечено, что молекулярный слой коры головного мозга включал горизонтальные вытянутые клетки, размеры которых в разных участках были неодинаковыми как в опытных, так и в контрольной группе крыс. Наружный зернистый слой был представлен небольшими нервными клетками, как правило, пирамидальной формы. Ядра клеток в этом слое представлялись более темными, а клетки увеличивались в размерах и уходя с поверхности вглубь вещества мозга, сохраняли форму пирамид. Хроматофильная субстанция была четко выражена, ядра по окраске представлялись более светлыми по сравнению с цитоплазмой клеток; также хорошо выявлялись ядрышки. Нижележащий слой представлялся большей частью клетками средней величины округлой формы с большим и светлым ядром. Этот слой клеток в глубине мозга переходил в полиморфный слой. При переходе в белое вещество мозга клетки серого вещества иногда образовывали на срезе четкую пограничную линию, а в ряде случаев отмечали постепенный переход без резкого разграничения серого и белого вещества. На препаратах головного мозга животных как опытных, так и контрольных групп явления хроматолиза в нервных клетках не отмечались. Зрительный бугор представлялся в виде больших скоплений серого вещества. В многочисленных ядрах бугра (центральных, латеральных, подушке и др.) клетки не подвергались каким-либо изменениям, за исключением единичных случаев, когда выявлялись клетки со слабой гиперхромной цитоплазмой или бледно-окрашенной. Такие же явления в ряде случаев были отмечены у животных контрольной группы. В гипоталамической области, представленной на гистологических препаратах мамиллярными телами и гипоталамическими ядрами, встречались единичные гиперхромные клетки, характерные для гистологических срезов мозга и у животных контрольной группы. В продолговатом мозге на срезах, выполненных на

уровне верхнего отдела, в группах нервных клеток изредка встречались клетки с частичным хроматолизом. В мозжечке на боковых стенках извилин и в глубине проявлялись клетки с нечетко выраженным хроматолизом, также встречались клетки Пуркинье, расположенные гетеротопически и гиперхромные клетки Пуркинье. Клетки зернистого слоя мозжечка на гистологических срезах каким-либо изменениям не подвергались. Гистологические препараты срезов спинного мозга соответствовали присущим возрастным изменениям лабораторных животных и не отличались от данных у интактных животных.

При патоморфологическом исследовании легких у животных, получавших СЭПИ в дозах 1 и 2 ЭД<sub>50</sub>, а также готовую лекарственную форму каких-либо существенных отклонений от нормы не обнаруживалось. Рисунок легочной ткани сохранялся у всех животных, хотя присутствовала незначительная периваскулярная и перебронхиальная лимфоидная инфильтрация. У отдельных животных встречалось полнокровие сосудов и капилляров альвеолярных перегородок, иногда альвеолярные перегородки были несколько утолщены, а также встречались небольшие очаговые эмфизематозные расширения, которые были характерны как для опытных, так и для контрольных групп.

Гистологическая картина миокарда белых крыс, длительно получавших СЭПИ и готовую лекарственную форму, соответствовала таковой у интактных животных: главную массу сердечной мышцы составлял миокард, для которого были характерны поперечно-полосатые мышечные волокна. Границы мышечных волокон не выявлялись, все волокна были связаны друг с другом и образовывали синцитий. Наружная стенка эпикарда представлялась немногочисленными волокнами, внутренние поверхности сердечных полостей выстилались эндокардом, состоящим из коллагеновых и эластичных волокон. При введении белым крысам СЭПИ таблеток в указанных дозах в эпикарде, миокарде и эндокарде животных какие-либо патологические изменения не обнаруживались. В то же время, при введении исследуемого

растительного средства в дозе 2 ЭД<sub>50</sub> в единичных случаях отмечались незначительное полнокровие сосудов и слабо выраженная очаговая инфильтрация в эндокарде и эпикарде.

Морфологическая картина печени белых крыс, получавших длительно СЭПИ и готовую лекарственную форму во всех исследуемых дозах, соответствовала нормальному структурному строению этого органа: глиссонова капсула тонким слоем плотно прилегала к паренхиме печени, сохранялось правильное радиальное расположение печеночных балок, в ядрах гепатоцитов четко проявлялись ядрышки; эндотелиальные клетки, выступающие в кровеносные сосуды среднего и крупного калибра, находились в состоянии покоя, и на гистологических препаратах выглядели вытянутыми и уплощенными. Наряду с этим, в единичных случаях в группах животных, получавших СЭПИ в дозе 2 ЭД<sub>50</sub>, выявлялась слабо выраженная клеточная инфильтрация по ходу отдельных сосудов; дистрофические изменения в паренхиме печени не отмечались.

В почках крыс, длительно получавших СЭПИ и готовую лекарственную форму, хорошо просматривались корковый и мозговой слои. Клубочки капилляров, расположенные в корковом слое, были умеренно заполнены кровью, изредка отмечались слабо выраженное полнокровие сосудов и незначительная клеточная инфильтрация мозгового слоя. Других каких-либо отличий в гистологической структуре паренхимы почек опытных и контрольных групп не обнаружено не было.

В селезенке у животных как опытных, так и контрольных групп, признаки гемодинамического расстройства и полнокровия синусов красной пульпы не выявлялись.

В поджелудочной железе у животных, получавших СЭПИ в дозах 1 и 2 ЭД<sub>50</sub>, а также готовую лекарственную форму какие-либо органические изменения не обнаруживались: ядра ацинарных клеток были достаточно окрашены и четко просматривались на фоне розовой цитоплазмы клеток, границы

ацинарных клеток хорошо определялись, островки Ларгенганса контрастно выделялись на фоне остальных клеток.

В пилорическом отделе желудка опытных крыс, получавших СЭПИ и готовую лекарственную форму в указанных дозах, четко выявлялись структуры желудочной стенки: однослойный эпителий, выстилающий желудочную стенку; собственно слизистый слой; пилорические железы, расположенные в соединительной ткани; мышечный слой слизистой оболочки; подслизистый слой, образованный рыхлой соединительной тканью с расположенными в ней кровеносными и лимфатическими сосудами; мощный мышечный слой и серозная оболочка. У крыс, получавших СЭПИ и готовую лекарственную форму, имело место незначительное сдувание клеток поверхностного эпителия; у части животных отмечалась полиморфноклеточная, не резко выраженная инфильтрация собственного слизистого слоя. Следует отметить, что указанные явления были характерны и для крыс контрольной группы. В кишечнике белых крыс, получавших длительно СЭПИ и готовую лекарственную форму, в большинстве случаев хорошо выявлялась его постоянная структура: складки, кишечные ворсинки, крипты, исчерченность каемок клеток поверхностного эпителия. Указанные признаки свидетельствовали о неизменной структуре и сохраненной функциональной активности кишечника. В то же время, в отдельных случаях в кишечнике крыс, получавших исследуемое средство в дозе 2 ЭД<sub>50</sub>, отмечалась незначительная инфильтрация слизистой ворсинок.

В надпочечниках белых крыс, получавших СЭПИ, гистологически не выявлялись отклонения от нормы. У всех животных четко определялась слоистость в строении указанного органа, в частности, выявлялись пучковая и сетчатая зоны, а также мозговой слой. Каждому слою и зонам были присущи характерные для них клетки.

При исследовании половых желез животных, получавших СЭПИ и его готовую лекарственную форму в течение 3-х месяцев в указанных дозах, установлено, что ткани семенников оставались без изменений. В яичниках

крыс определялись яйцевые фолликулы различной степени зрелости, а также умеренное число вторичных фолликулов.

Таким образом, данные патогистологического исследования органов белых крыс, получавших длительное время сухой экстракт пассифлоры инкарнантной в исследуемых дозах, а также его готовую лекарственную форму (таблетки) свидетельствуют, что испытываемое средство не вызывает патоморфологических изменений со стороны внутренних органов и тканей. Наблюдаемые в отдельных случаях незначительные изменения у животных, которые получали СЭПИ в максимальной дозе, носят неспецифический характер, которые обнаруживаются и у животных интактной группы. Более того, при оценке патоморфологических изменений органов и тканей животных через 1 месяц после отмены СЭПИ и таблеток, полученных из СЭПИ, все указанные явления и изменения внутренних органов и тканей не выявляются, морфологические и гистохимические показатели не отличаются от данных у животных интактной группы.

Таким образом, в результате проведенных исследований возможной хронической токсичности сухого экстракта пассифлоры инкарнантной в дозах 1 и 2 ЭД<sub>50</sub>, а также готовой лекарственной формы (таблеток) установлено, что 3-х месячное введение не оказывает отрицательного влияния на морфофункциональное состояние центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и мочевыделительной системы, не выявлено нежелательного действия на органы желудочно-кишечного тракта, состояние обмена веществ, показатели периферической крови и системы гемостаза лабораторных животных. Наряду с этим, показано, что длительное введение СЭПИ и его готовой лекарственной формы оказывает седативное действие, снижает уровень тревоги и отрицательный эмоциональный фон животных, помещенных в незнакомые условия. СЭПИ и готовая лекарственная форма стимулируют ориентировочно-исследовательскую реакцию, оказывает умеренное гипотензивное, желчегонное и диуретическое действие, повышают интенсив-

ность синтеза гликогена в печени и оказывают благоприятное воздействие на дезинтоксикационную функцию печени.

На основании вышесказанного можно заключить, что сухой экстракт пассифлоры инкарнантной и его готовая лекарственная форма при длительном введении не оказывают токсического действия на морфофункциональное состояние жизненно важных органов и систем организма и не приводят к нарушению обменных процессов в организме лабораторных животных.

### **5.3. Изучение возможных кумулятивных свойств сухого экстракта пассифлоры инкарнантной**

Исследование возможных кумулятивных свойств СЭПИ проводили в соответствии с рекомендациями С.Д.Заугольникова и соавт. (1978). Эксперименты проведены на мышах-самцах линии СВА массой 21-22 г. Животным внутрижелудочно, 15 раз с интервалами введения 24 часа, вводили водный раствор СЭПИ в дозе 360 мг/кг (3 ЭД<sub>50</sub>). Проявления кумулятивного действия испытуемого растительного средства оценивали по летальному исходу животных.

Установлено, что на протяжении всего эксперимента (30 суток) смертельных исходов зарегистрировано не было. Животные хорошо переносили введение СЭПИ, внешний вид и поведенческие реакции мышей опытной группы не отличались от таковых у интактных животных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что испытуемое средство относится к группе малокумулятирующих веществ на основании классификации С.Д.Заугольникова и соавт. (1978).

### **5.4. Изучение возможного местнораздражающего действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной**

В соответствии с требованиями к доклиническому изучению биологической активности фармакологических средств нами (Руководство..., 2000) были проведены исследования по выяснению возможного местнораздражающего действия СЭПИ. Экспериментальные исследования проведе-

ны на трех видах животных: белых мышах обоего пола линии СВА, белых крысах обоего пола линии Вистар и кроликах породы Шиншилла. Также оценку раздражающего действия СЭПИ проводили с помощью теста хорионаллантоисной оболочке куриного эмбриона (ХЕТ-КАМ тест). СЭПИ вводили животным в различных дозах как интрагастрально, так и внутрибрюшинно, а при проведении ХЕТ-КАМ теста СЭПИ в форме водного раствора наносили на хорионаллантоисную оболочку куриного эмбриона в объеме 0,3 мл.

#### 5.4.1. Оценка возможного раздражающего действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной с помощью ХЕТ-КАМ теста

В опытах использовали развивающиеся эмбрионы яиц домашних кур в возрасте 9-10 дней. На оболочку куриного эмбриона наносили 0,3 мл водного раствора СЭПИ и осуществляли наблюдение с помощью бинокулярного микроскопа за состоянием оболочки под каплей растворителя в течение 100 с. Испытуемое вещество тестировалось в 5 повторностях.

Как показали результаты проведенных исследований, нанесение СЭПИ в указанном объеме на оболочку куриного эмбриона не сопровождалось сужением сосудов и не отмечалось явлений остановки кровообращения в капиллярах, что позволяет отнести СЭПИ к 1 классу веществ по степени раздражения, когда отсутствует раздражающее действие.

#### 5.4.2. Изучение возможного местно-раздражающего действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной при внутрибрюшинном введении

Эксперименты проведены на белых мышах обоего пола линии СВА с исходной массой 20-22 г. Животные были разделены на 2 группы по 10 мышей в каждой. Первой группе внутрибрюшинно вводили СЭПИ в дозе 120 мг/кг (экспериментально-терапевтическая доза). Второй группе в соответствующем объеме вводили внутрибрюшинно воду очищенную.

Экспериментальные исследования были проведены с соблюдением всех правил асептики и антисептики.

При вскрытии животных, получавших СЭПИ, слизистая оболочка кишечника выглядела блестящей, без каких-либо налетов. Спайки органов и выпот в брюшной полости не выявлялись. Брыжейка представлялась блестящей, прозрачной, без налетов; сосудистая сеть была хорошо выражена и не отличалась от таковой у интактных животных. Брюшина также выглядела блестящей, без признаков ее гиперимии. В месте введения испытуемого фитосредства отмечалась незначительная инъекция сосудов.

#### 5.4.2. Изучение возможного местно-раздражающего действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной при интрагастральном введении

Белым крысам линии Вистар с исходной массой 160-180 г через желудочный зонд вводили СЭПИ в дозе 120 мг/кг, а контрольной группе крыс вводили воду очищенную в аналогичных условиях. Через 60 минут после введения указанного средства животных забивали мгновенной декапитацией и с помощью лупы осматривали слизистую оболочку желудка и кишечника.

Макроскопическое исследование слизистой оболочки желудка у опытных животных показало, что она бледно-розового цвета, рельеф слизистой сохранялся. Складки имели обычную конфигурацию и расположение, тонус желудка и кишечника не изменялся, признаки отека слизистой оболочки желудка и кишечника отсутствовали.

#### 5.4.3. Изучение возможного местно-раздражающего действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной на кроликах и крысах

Исследования проведены на 4 кроликах породы Шиншилла обоего пола с массой  $3,1 \pm 0,3$  кг.

Кроликам водный раствор СЭПИ вводили в прямую кишку в дозе 120 мг/кг. Через 60 минут кроликов забивали воздушной эмболией и изучали состояние слизистой прямой кишки с помощью бинокулярной лупы.

Как показали результаты проведенных исследований, состояние слизистой прямой кишки у животных, которым вводили СЭПИ, практически не изменялось, хотя отмечалась легкая гиперимия.



Таким образом, СЭПИ не оказывает раздражающего действие на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и брюшину животных при внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении, в результате чего его можно отнести к первому классу фармакологических веществ, которые не обладают местно-раздражающим действием.

Следующая серия экспериментов проводилась на крысах-самцах линии Вистар массой 160-170 г. Все животные были разделены на 5 групп по 10 животных в каждой. Животным первой опытной группы однократно внутрижелудочно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 120 мг/кг (1 ЭД<sub>50</sub>); через 24 часа животных забивали мгновенной декапитацией и проводили осмотр слизистой оболочки желудка и кишечника с помощью бинокулярной лупы. Второй группе животных водный раствор СЭПИ вводили в такой же дозе, но исследование проводили через 6 часов после введения указанного средства. Третьей группе животных раствор СЭПИ вводили в такой же дозе, исследование проводили через 3 часа после его введения. Четвертой группе водный раствор СЭПИ вводили в дозе 360 мг/кг (3 ЭД<sub>50</sub>), а исследование проводили через 24 часа от начала эксперимента. Пятой группе животных (контрольная) в соответствующем объеме внутрижелудочно вводили очищенную воду.

Макроскопическое исследование желудка животных, получавших СЭПИ в дозах, соответствующих 1 ЭД<sub>50</sub> и 3 ЭД<sub>50</sub>, при осмотре через 3, 6 и 24 часа после введения растительного средства показало, что слизистая оболочка желудка всех опытных групп имела бледно-розовую окраску, гиперемия и инъекция сосудов не отмечались, рельеф слизистой оболочки оставался сохраненным, складки имели обычную конфигурацию и расположение, тонус органа не изменялся, отсутствовал отек слизистой оболочки желудка и кишечника. В целом, макроскопическая картина слизистой оболочки желудка и кишечника животных опытных групп соответствовала таковой у животных контрольной группы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что СЭПИ при интрагастральном введении животным в дозах 1 ЭД<sub>50</sub> и 3 ЭД<sub>50</sub> не оказывает местнораздражающего действия.

### **5.5. Изучение экспериментальных отравлений, связанных с передозировкой сухого экстракта пассифлоры инкарнантной**

Экспериментальное изучение отравлений, связанных с передозировкой СЭПИ, проводили на мышах обоего пола линии СВА массой 18-20 г. Все животные были распределены на 7 групп по 10 животных в каждой. Водный раствор СЭПИ вводили интрагастрально в дозе 8500 мг/кг (максимально возможное количество средства, которое можно растворить в 1 мл воды). Активированный уголь в виде 20 % раствора на крахмальном клейстере вводили внутривентрикулярно в объеме 0,2 мл на 1 животное. Первой группе мышей вводили СЭПИ без введения активированного угля. Второй группе мышей СЭПИ вводили одновременно с активированным углем. Третьей, четвертой и пятой группам животных активированный уголь вводили соответственно через 0,5; 1,0 и 2,0 часа после введения испытуемого средства. Шестой группе мышей активированный уголь вводили за 30 минут до введения СЭПИ. Седьмой группе животных, служившей контролем, вводили активированный уголь и дистиллированную воду в соответствующем объеме. Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 дней. Эффективность лечения животных активированным углем на фоне отравления испытуемым средством оценивали по общему состоянию животных.

В результате проведенного исследования установлено, что при внутривентрикулярном введении СЭПИ в максимальной дозе (8500 мг/кг) гибели животных в течение всего периода наблюдения ни в одной из опытных групп не отмечалось. Вместе с тем, через сутки после введения в первой группе мышей (не получавшими активированного угля) отмечались видимые признаки интоксикации в виде гиподинамии (заторможенности), взъерошенности шерстного покрова, снижения аппетита, учащения дыхания, подергивания

отдельных групп мышц; животные слабо реагировали на внешние раздражители. Во второй группе животных, получавших СЭПИ одновременно с активированным углем, общее состояние и поведенческие реакции мышей через сутки после введения мало отличались от таковых у животных контрольной группы, однако у них наблюдали некоторое снижение двигательной активности и нарушение аппетита. В последующем поведение и внешний вид животных этой группы практически не отличались от контрольных животных. Аналогичная картина наблюдалась и в группе мышей, получавших активированный уголь за 30 минут до введения СЭПИ (шестая группа). У животных третьей, четвертой и пятой групп животных (при введении активированного угля соответственно через 0,5; 1,0 и 2,0 часа после введения СЭПИ) общее состояние и поведенческая активность животных не отличались от таковых у животных первой группы, не получавшими активированный уголь.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что при передозировке СЭПИ целесообразно более раннее назначение активированного угля с целью лечения и профилактики возможных отравлений.

В результате проведенных исследований по оценке возможного общетоксического действия сухого экстракта пассифлоры инкарнантной и его готовой лекарственной формы в дозе 120 мг/кг ( $ЭД_{50}$ ), установлено, что испытуемое средство относится к группе мало токсичных веществ; длительное введение животным сухого экстракта пассифлоры инкарнантной и его готовой лекарственной формы в дозах 1  $ЭД_{50}$  и 2  $ЭД_{50}$  не оказывает отрицательного влияния на морфофункциональное состояние жизненно важных органов и систем организма, не приводит к нарушению обменных процессов у лабораторных животных; является малокумулятивным средством; не оказывает местнораздражающего действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования водно-солевого обмена. --Барнаул, 1972. – 431 с.
2. Вайтмахер У.А., Толстопятова И.А., Пьянкова Г.И. Коагулограф – новый портативный прибор для исследования свертывания крови //Лаб. Дело. -1969. -№8. –С.496-499.
3. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ //Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. -М. -2000. -С.228-231.
4. Воронина. Т.А., Середенин С.Б. Экспериментальное изучение препаратов с транквилизирующим (анксиолитическим) действием //Ведомости Фармакологического комитета. –1998. -№2. –С.19-24.
5. Дроговоз С.М. Нарушение интенсивности желчеотделения и химического состава желчи при дистрофии в печени, вызванной четыреххлористым углеродом // Вопросы медицинской химии. – 1971. – Вып. 4. – С. 397-400.
6. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. – Л., 1965. – 321 с.
7. Карбач Я.И. Количественное определение желчных кислот в желчи и крови с применением хроматографического метода // Биохимия. – 1961. – Т. 26. - № 2. – С. 305-309.
8. Киселева А.Ф., Житников А.Н., Кейсевич Л.В. Морфофункциональные методы исследования в норме и патологии -Киев. -1982. -161 с.
9. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск, 1982. – 366 с.
- 10.Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. – М., 1987. – 320 с.
- 11.Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. – М. -1997. – 57 с.

12. Наточин Ю.В. (ред.) Физиология почки и водно-солевого обмена. - СПб. -1993. -416 с.
13. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. – М., 1962. – 962 с.
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.- МЗ РФ. Департамент контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. Фармакологический Комитет МЗ РФ. – 2000.
15. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях –М. -2000. -235 с.
16. Скакун И.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина //Проблемы эндокринологии. – 1956. - № 6. – С. 75-78.
17. Скакун И.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени // Фармакология и токсикология. – 1967. – Т. 30. - № 3. – С. 334.
18. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабораторное дело. – 1981. - №4. – С.209-211
19. Seifter S., Dayton S., Novoi B. et al. The estimation of Glycogen with the Antron reagent // Arch. Of biochem. – 1953. –Vol.25. - N1. – P.191-200.

## **ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ВИДОВ ТОКСИЧНОСТИ ПАССИФЛОРЫ ИНКАРНАНТНОЙ**

Исследования специфических видов токсичности проведено в соответствии с действующими требованиями (Руководство ..., 2000) к доклиническому исследованию новых лекарственных форм из фармакопейных видов растительного сырья. В задачи данного этапа исследований входила оценка возможных аллергизирующих, иммунотоксичных, мутагенных свойств, а также репродуктивной токсичности СЭПИ.

### **6.1. Исследование возможных аллергизирующих свойств СЭПИ**

С целью оценки возможных аллергизирующих свойств испытуемого средства изучали его влияние на течение реакций гиперчувствительности замедленного типа и гиперчувствительности немедленного типа.

### 6.1.1. Влияние СЭПИ на реакцию гиперчувствительности замедленного типа

Опыты проведены на белых мышах-самцах линии СВА массой 19–20 г. В каждой группе было по 8 животных. Аллергизирующее действие СЭПУ определяли по методу Kitamura (1980). В качестве сенсibilизирующего антигена использовали яичный альбумин (ЯА) в дозе 2,5 г/кг, разведенный физиологическим раствором. Животным контрольной группы (контроль 1) ЯА вводили однократно в объеме 0,2 мл под кожу задней лапки мыши. Животных опытных группы распределяли на 3 подгруппы: 1-й подгруппе внутрижелудочно вводили испытуемое средство в дозе 150 мг/кг за 3 часа до введения ЯА; 2-й подгруппе - одновременно с ЯА; 3-й подгруппе - после 3 часов с момента введения ЯА. После этого животным всех опытных подгрупп испытуемое средство в указанной дозе вводили 1 раз в сутки в течение 3 дней. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме. На 5 сутки после сенсibilизации животным контрольной и опытной групп вводили разрешающую дозу яичного альбумина в дозе 25 мкг/20 г в объеме 0,2 мл. На 6 день эксперимента животных забивали под легким эфирным наркозом, ампутировали стопы задних лапок и по разнице масс (правая лапка – опыт, левая – контроль) определяли индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) по формуле:

$$\text{РГЗТ} = \frac{P_o - P_k}{P_k} \times 100 \%;$$

где:  $P_o$  - масса опытной лапки;

$P_k$  – масса контрольной лапки.

Реакцию считали положительной, если масса опытной лапки была больше массы контрольной лапки более чем на 20 %. Для убедительности на дополнительной группе мышей с такой же массой вводили только разрешающую дозу яичного альбумина, т.е. без сенсibilизации (контроль 2) и сравнивали с данными у контрольной группы животных, которым однократно

вводили сенсibilизирующую дозу яичного альбумина (контроль 1). Полученные данные приведены в таблице 6.1.1.1.

Таблица 6.1.1.1.

Влияние СЭПИ на реакцию гиперчувствительности  
замедленного типа у белых мышей

Группы животных	РГЗТ за 3 ч до введения ЯА, %	РГЗТ одновременно с введением ЯА, %	РГЗТ через 3 ч после введения ЯА, %
Контрольная 1	20,1 ± 1,70	-	-
Контрольная 2	11,3 ± 0,95*	-	-
Опытная (СЭПИ)	24,4 ± 2,15	23,7 ± 0,92	22,6 ± 2,00

Установлено, что у мышей контрольной группы, сенсibilизированных ЯА, реакция гиперчувствительности замедленного типа была достоверно выше, чем таковая у мышей без предварительной сенсibilизации. При этом показано, что животных всех опытных групп, сенсibilизированных ЯА, которым вводили СЭПИ до введения ЯА, одновременно и после ЯА реакция гиперчувствительности замедленного типа статистически не отличалась от данных животных 1 контрольной группы (табл. 6.1.1.1.).

6.1.2. Влияние СЭПИ на реакцию  
гиперчувствительности немедленного типа

Опыты проведены на морских свинках обоего пола массой 300-320 г. В группах было по 3 животных. О степени общей анафилактической реакции судили по реакции, развивающейся у животных после сенсibilизации нормальной лошадиной сывороткой. Сенсibilизацию животных вызывали введением 0,3 мл нормальной лошадиной сыворотки по общепринятой схеме (Никитин, 1982). Животным опытных групп водный раствор СЭПИ вводили в дозе 150 мг/кг (1 ЭД<sub>50</sub>) и 450 мг/кг (3 ЭД<sub>50</sub>) один раз подкожно и затем



двукратно (через день) – внутримышечно в область бедра животного. На 14 сутки эксперимента животным внутривенно вводили разрешающую дозу испытуемого средства (150 мг/кг). Контрольной группе морских свинок вводили однократно только лошадиную сыворотку с предварительной сенсibilизацией. Показателями сенсibilизирующего действия испытуемого средства служили признаки развития анафилактического шока.

Как показали результаты проведенных исследований, у животных контрольной группы после введения лошадиной сыворотки, развивалась анафилактическая реакция, признаками которой являлись: сильное беспокойство, кашель, чихание, почесывание. Установлено, что испытуемое средство в указанных дозах не оказывало заметного влияния на развитие анафилактического шока у морских свинок, что указывает на отсутствие у него алергизирующих свойств.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов установлено, что СЭПИ не оказывает влияния на течение реакции гиперчувствительности замедленного и немедленного типа, что свидетельствует об отсутствии у него алергизирующих свойств.

## **6.2. Определение возможных иммунотоксических свойств СЭПИ**

Для оценки возможной иммунотоксичности СЭПИ определяли его влияние на органы иммунной системы, состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также фагоцитарную активность иммунокомпетентных клеток.

### **6.2.1. Влияние СЭПИ на состояние иммунокомпетентных органов**

Опыты проведены на мышах линии СВА массой 20-22 г. Животным опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор СЭИУ в дозе 150 мг/кг в течение 21 дня 1 раз в день в утренние часы за 30 минут до кормления. Мыши контрольной группы получали дистиллированную воду в соответствующем объеме по аналогичной схеме. На 22 день эксперимента животных эвтаназировали под легким эфирным наркозом путем дислокации

шейных позвонков. С целью оценки состояния органов иммуногенеза определяли массу тимуса и селезенки по отношению к общей массе тела, а также клеточность лимфоидных органов. Для определения клеточности лимфоидные органы гомогенизировали в среде 199. Суспензию клеток отделяли от элементов стромы фильтрованием через капроновый фильтр и 3 раза отмывали от частиц жировой ткани центрифугированием при 200 g в течение 5 минут. При подсчете кариоцитов каплю клеточной суспензии для освобождения от сопутствующих эритроцитов помещали в 3%-ый раствор уксусной кислоты с генцианвиолетом (0,01%) и вносили в камеру Горяева (Методические..., 1992). Полученные данные приведены в таблице 6.2.1.1.

Таблица 6.2.1.1.

Влияние СЭИУ на состояние иммунокомпетентных органов мышей

Группы животных	Тимус		Селезенка	
	Относительная масса, %	Ядросодержащие клетки, $\times 10^6$ /орган	Относительная масса, %	Ядросодержащие клетки, $\times 10^6$ /орган
Контрольная	0,10 $\pm$ 0,007	31,1 $\pm$ 1,42	0,44 $\pm$ 0,023	38,1 $\pm$ 2,80
Опытная (СЭПИ)	0,11 $\pm$ 0,010	30,5 $\pm$ 1,21	0,42 $\pm$ 0,038	37,2 $\pm$ 2,90

Как следует из приведенной таблицы, масса тимуса и селезенки, а также клеточность этих органов у животных, получавших раствор СЭПИ статистически не отличались от таковых у мышей контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют, что СЭПИ в дозе 150 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на состояние иммунокомпетентных органов животных.

6.2.2. Влияние СЭПИ на состояние клеточно-опосредованных иммунных реакции

Опыты проведены на мышах линии СВА массой 20-22 г. Животным опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг в течение 21 дня 1 раз в день в утренние часы за 30 минут до кормления. Мыши контрольной группы получали дистиллированную воду в соот-

ветствующем объеме по аналогичной схеме. На 22 день эксперимента животных эвтаназируют под легким эфирным наркозом путем дислокации шейных позвонков. С целью оценки состояния клеточно-опосредованного иммунитета использовали реакцию “трансплантат против хозяина” (РТПХ) определяли по методу (Тессенев, 1979). РТПХ индуцировали путем переноса под кожу стопы задней лапки клеток лимфатических узлов мышей. В качестве контроля мышам-реципиентам инокулировали сингенные лимфоциты под кожу контрлатеральной лапки. Через 7 суток после переноса клеточных суспензий определяли выраженность реакции по увеличению клеточного содержания регионарного лимфоузла (Никитин, 1982). Интенсивность реакции выражали величиной индекса реакции (ИР), рассчитанного как частное от деления числа клеток регионарного лимфоузла (выделенного из конечности, в которую вводили взвесь спленоцитов) на число клеток контрлатерального лимфоузла. Полученные данные приведены в таблице 6.2.2.1.

Таблица 6.2.2.1.

Влияние СЭПИ на выраженность реакции “трансплантат против хозяина” у мышей

Группы животных	Относительная масса тимуса, %	Индекс увеличения лимфатических узлов
Контрольная	$0,32 \pm 0,03$	$2,75 \pm 0,23$
Опытная (СЭПИ)	$0,31 \pm 0,02$	$3,10 \pm 0,16$

Как следует из данных, приведенных в таблице 6.2.2.1., курсовое введение СЭПИ в дозе 150 мг/кг не оказывает влияния на индекс увеличения лимфатических узлов у мышей, что свидетельствует об отсутствии у испы-

туемого средства влияния на клеточно-опосредованные иммунные реакции животных.

### 6.2.3. Влияние СЭПИ на состояние гуморального иммунитета

Опыты проведены на мышах линии СВА массой 20-22 г. Животным опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг в течение 21 дня 1 раз в день в утренние часы за 30 минут до кормления. Мыши контрольной группы получали дистиллированную воду в соответствующем объеме по аналогичной схеме. На 22 день эксперимента животных эвтаназируют под легким эфирным наркозом путем дислокации шейных позвонков. Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза (Cunningam, 1965). Для этого на 20 сутки эксперимента мышей иммунизировали путем внутрибрюшинного введения эритроцитов барана в дозе  $2 \times 10^8$  клеток на мышь. Реакцию оценивали на 5-е сутки после иммунизации. Готовили смесь равных объемов суспензии лимфоидных клеток (1 селезенка гомогенизирована в 5 мл среды), ЭБ (10%), и комплемента (1:5) непосредственно перед постановкой реакции. Камеры с указанной смесью инкубировали в течение 1 часа при  $37^0$  С и подсчитывали с помощью лупы зоны гемолиза по всей камере. Реакцию характеризовали количеством АОК на 1 селезенку и на  $10^6$  клеток с ядрами.

Формула для определения абсолютного числа АОК на селезенку:

$$\text{Число АОК на селезенку} = \frac{n \times A \times B \times C}{V}$$

Где: n – число зон гемолиза;

A – доля лимфоидных клеток в смеси лимфоциты: ЭБ: комплемент;

B – объем суспензии;

C – степень разведения лимфоцитов.

Формула для определения числа АОК на  $10^6$  спленоцитов:

$$\text{Число АОК на } 10^6 \text{ спленоцитов} = \frac{\text{абсолютное число АОК на селезенку}}{\text{количество клеток на селезенку.}}$$

Полученные данные приведены в таблице 6.2.3.1.

Таблица 6.2.3.1.

Влияние СЭПИ на количество антителообразующих  
клеток селезенки мышей

Группы животных	Относительная масса селезенки, %	Количество АОК	
		на селезенку	на 10 <sup>6</sup> сплено- цитов
Контрольная	0,49 ± 0,03	101834 ± 6335	572 ± 48
Опытная (СЭПУ)	0,46 ± 0,02	101271 ± 9839	598 ± 31

Как следует из данных, приведенных в таблице 6.2.3.1., испытуемое средство в дозе 150 мг/кг не оказывает влияния на количество антителообразующих клеток как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10<sup>6</sup> спленоцитов. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии у СЭПИ токсического влияния на состояние гуморального иммунитета.

#### 6.2.4. Влияние СЭПИ на фагоцитарную активность макрофагов

Опыты проведены на мышах линии СВА массой 20-22 г. Животным опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг в течение 21 дня 1 раз в день в утренние часы за 30 минут до кормления. Мыши контрольной группы получали дистиллированную воду в соответствующем объеме по аналогичной схеме. На 22 день эксперимента животных эвтаназировали под легким эфирным наркозом путем дислокации шейных позвонков. Фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов (ПМ) мышей оценивали по степени поглощения *Staphylococcus aureus* по методу (Фрейдлин, 1976). Популяцию клеток, богатую макрофагами, получали из перитонеальной полости мышей, которым за 3-е суток до опыта вводили внутрибрюшинно 3-5 мл 1-2% стерильного раствора крахмала. Подсчитывали количество макрофагов в 1 мл суспензии с использованием счетной камеры Горяева. Для оценки фагоцитоза *Staphylococcus aureus* полученными перитонеальными макрофагами раствор суточной культуры на МПА Staph.

aureus инкубировали в течение 1 часа при 37<sup>0</sup>С. Затем покровные стекла с монослоем макрофагов отмывали, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому-Гимза. Функциональную активность перитонеальных макрофагов оценивали по активности фагоцитоза (процент фагоцитирующих клеток из общего числа подсчитанных клеток) и интенсивности фагоцитоза (среднее количество *St. aureus*, поглощенное одной клеткой).

Полученные данные приведены в таблице 6.2.4.1.

Таблица 6.2.4.1.

Влияние СЭПИ на функциональные показатели макрофагальной активности в отношении *Staphylococcus aureus*

Группы животных	Активность	Интенсивность
Контрольная	68,6 ± 3,9	10,3 ± 1,22
Опытная (СЭПИ)	71,3 ± 4,7	9,0 ± 1,13

Как следует из данных, приведенных в таблице 6.2.4.1., испытуемое средство не оказывает негативного влияния на количество фагоцитирующих макрофагов (активность фагоцитоза), а также количество *St. aureus*, поглощенного одной клеткой (интенсивность фагоцитоза).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что СЭПИ в дозе 150 мг/кг (1 ЭД<sub>50</sub>) не оказывает отрицательного влияния на все звенья иммунной реакции, что свидетельствует об отсутствии у испытуемого средства иммунотоксических свойств.

### 6.3. Определение возможных мутагенных свойств СЭПИ

Анализ возможной мутагенной активности СЭПУ проводили по стандартной методике Эймса (Maron, Ames, 1983) с учетом методических рекомендаций «Оценка мутагенности ..., 1991».

Эксперименты проведены с использованием бактериальных штаммов *Salmonella typhimurium* TA 100, TA98, TA102. Всего было испытано 5 доз СЭПУ, максимальная доза составляла 1 мг на чашку. В качестве негативного

контроля использовали растворители:  $H_2O_2$  и диметилсульфоксид (ДМСО). Позитивными контролями служили: в экспериментах без метаболической активации – 4-нитрохиолин-1-оксид (НХО) на штаммах TA98 и TA100 и перекись водорода – на штамме TA102; в присутствии микросомальной активирующей смеси (S9)-бенз(α)пирен (Б(α)П) на штаммах TA98 и TA100 и митомицин С – на штамме TA102». Все соединения, кроме  $H_2O_2$ , используемые в качестве положительных контролей, растворяли в ДМСО. Тест выполняли отдельно в присутствии и отсутствии микросомальной активирующей смеси. Фракция S9 приготовлена из печени крыс с предварительной индукцией в ней микросомальных ферментов. Для индукции использовали смесь полихлорированных бифенилов (Sigma, США). Индукцию ферментов и получение фракции S9 проводили по стандартной методике (Maron, Ames, 1983). Полученные данные приведены в таблице 6.3.1.

Таблица 6.3.1.

## Мутагенная активность СЭПИ в тесте Эймса Salmonella/микросомы

Группа	Доза мкг/на чашку	Количество ревертантов на чашку					
		TA98		TA100		TA102	
		-МА	+МА	-МА	+МА	-МА	+МА
Контроль $H_2O_2$	-	26,1±1,23	38,0±6,20	124,0±18,0	170,5±8,3	226,3±10,4	290,0±11,5
Контроль ДМСО	-	24,8±6,52	-	126,8±8,22	168,0±2,35	-	-
Испытуемое средство	0,1	26,4±4,35	34,2±2,14	121,0±26,3	175,0±2,45	215,6±14,8	284,0±12,6
- « -	1,0	22,0±3,55	36,6±6,73	141,5±31,0	178,6±2,05	218,6±12,72	287,0±10,4

- « -	10,0	22,6±5,21	43,5±4,25	127,0±40,3	176,8±10,4	190,3±20,0*	268,5±9,5*
- « -	100,0	20,5±3,26	33,5±3,08	125,0±35,4	169,5±12,9	178,0±12,4*	255,0±21,5*
- « -	1000,0	16,45±4,2*	39,1±2,55	128,3±36,0	168,0,54	195,7±17,0*	236,5±19,0*
НХО	0,1	122,0±24,5*	-	235,0±23,6*	-	-	-
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	3 mM	-	-	-	-	226,0±10,4*	-
Б(α)П	2,5	-	109,3±25*	-	302,0±8,3*	-	383,0±19,5*

Как следует из данных, представленных в таблице 6.3.1., количество His ревертантов, возникающих в опытах со всеми испытанными дозами СЭПИ, не превышает число ревертантов в контрольных экспериментах на всех индикаторных штаммах, как в условиях метаболической активации, так и без нее. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии мутагенного действия у испытуемого препарата. При этом следует отметить, что при использовании высоких доз препарата (10-1000 мкг на чашку) наблюдалось некоторое снижение числа ревертантов на штамме TA102. Однако, известно, что в этом штамме хорошо тестируются различные оксиданты, а повышенный фон спонтанных мутаций может быть связан с окислительным стрессом, поэтому антимуtagenный эффект препарата может быть обусловлен наличием у него антиоксидантной активности.

Полученные данные свидетельствуют, что СЭПИ в исследованных дозах не обладает мутагенными свойствами.

#### **6.4. Определение возможной репродуктивной токсичности СЭПИ**

В рамках исследования возможного негативного влияния СЭПУ на репродуктивную функцию лабораторных животных были проведены исследования на наличие эмбриотоксичности, тератогенности и влияния на постнатальное развитие потомства лабораторных животных. Оценку возможного токсического влияния испытуемого средства на репродуктивную функцию белых крыс проводили в соответствии с действующими требованиями, изложенными в «Руководстве ..., 2000).

##### **6.4.1. Изучение возможного эмбриотоксического и тератогенного**



## действия СЭПИ

Эксперименты проведены на крысах линии Вистар самках массой 180-200 г и самцах массой 220-260 г. В каждой группе крыс к началу спаривания было 15 самцов и 30 самок. Предварительно у самок перед началом опыта был определен эстральный цикл. Самок подсаживали к самцам на период, включающий 2 эстральных цикла. Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков. Из беременных самок формировали группы по 12 – 14 особей. Животным опытных групп внутрижелудочно вводили водный раствор СЭПИ в дозах 150 мг/кг (1 ЭД<sub>50</sub>) и 450 мг/кг (3 ЭД<sub>50</sub>) 1 раз в сутки на протяжении всего эксперимента. Каждую дозу средства вводили двум группам самок с 1 по 7 сутки беременности и с 7 по 16 сутки. Контрольной группой служили беременные интактные самки.

Половину самок подвергали эвтаназии на 20-21 день беременности. Для оценки эмбриотоксических свойств подсчитывали количество желтых тел в яичниках, количество мест имплантаций в матке, а также количество живых и погибших плодов и число резорбций (Торчинский и соавт., 1984). Для оценки предимплантационной смертности плодов вычисляли разность между количеством желтых тел беременности и количеством мест имплантации, затем определяли, какую долю (в %) составляла эта цифра от числа желтых тел. Другую половину самок оставляли до родов и наблюдали за физическим развитием потомства до окончания вскармливания (выживаемость, масса). Плоды фиксировали в жидкости Буэна и 96 % этаноле. Для оценки показателя постимплантационной смертности вычисляли разность между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов и определяли долю (в %) от числа мест имплантации и количеством живых плодов. У плодов определяли пол, массу и краниокаудальные размеры по методу Дыбан А.П. (1974). Показателем тератогенного действия данного средства служило число плодов с аномалиями развития. С помощью бинокулярной лупы МБС-10 выявляли аномалии глаз, мозга (энцефалопатия, мозговые грыжи, краниорахишизис), лицевой части черепа (заячья губа, волчья пасть), конечностей, по-

звоночника, хвоста, передней брюшной стенки. Кроме этого проводили микроскопическое исследование плодов по методу Вильсона. Для этого на серии срезов оценивали состояние нижней челюсти, переднего отдела твердого неба и носовой полости, состояние глазных яблок, обонятельных луковиц, головного и спинного мозга, состояние внутренних органов. Исследование костной системы эмбрионов белых крыс проводили по методу Доусона (Правила ..., 1992) на тотальных препаратах плодов, окрашенных ализарином. При этом подсчитывали количество ребер, их слияние, соединение с позвоночником, отсутствие костей пястья, таза, а также фиксировали различные отклонения в центрах оксификаций позвоночника. При статистической обработке за единицу наблюдения принимали помет, то есть результаты, полученные при вскрытии одной самки. Полученные данные представлены в таблицах 6.4.1.1.

Таблица 6.4.1.1.

Исследование эмбриотоксического и тератогенного действия СЭПИ на крысах

Показатели	Группы животных				
	Контрольная Н <sub>2</sub> O	Опытная (СЭПИ, 150 мг/кг)		Опытная (СЭПИ, 450 мг/кг)	
		1-19	1-7	7-16	1-7
Кол-во беременных самок	26	20	14	16	18

Кол-во желтых тел	<u>203</u> 7,8	<u>214</u> 9,7	<u>150</u> 10,7	<u>208</u> 10,1	<u>166</u> 9,2
Кол-во мест им- плантации	<u>196</u> 10,7	<u>204</u> 10,6	<u>146</u> 9,9	<u>150</u> 10,5	<u>162</u> 10,8
Кол-во живых пло- дов	<u>186</u> 7,8	<u>196</u> 8,9	<u>138</u> 9,8	<u>184</u> 9,0	<u>132</u> 7,3
Кол-во резорбций	<u>10</u> 0,4	<u>8</u> 0,4	<u>6</u> 0,4	<u>10</u> 0,3	<u>6</u> 0,6
Предимплантаци- онная гибель, %	3,4	4,7	1,4	5,1	1,6
Постимплантаци- онная гибель, %	5,1	2,0	2,5	3,7	2,1
Общая эмбрио- нальная смерт- ность, абс / %	<u>17</u> 8,3	<u>14</u> 6,5	<u>10</u> 6,8	<u>12</u> 8,2	<u>14</u> 9,5
Масса плода, г	2,4± 0,03	2,4±0,03	2,2±0,02	2,3±0,03	2,1±0,01
Краниокаудальный размер, мм	30,9± 0,3	31,5±0,2	30,8±0,2	29,4±0,3	29,8±0,2
<u>Состояние костной системы:</u>  Кол-во обследо- ванных плодов	122	136	92	96	88
с аномалиями раз- вития, абс. /%	34/28,0	15/11,0	21/22,8	14/23,8	29/33,0

<u>Состояние внутренних органов:</u> Кол-во обследованных плодов	64	60	46	48	54
с аномалиями развития, абс. /%	1 /1,6	1/1,7	0/0	1 /2,1	1 /1,8

Примечание: в числителе – общее количество самок в группе; в знаменателе – на 1 самку.

Как следует из таблицы 6.4.1.1., длительное введение СЭПИ в дозах 150 мг/кг (1 ЭД<sub>50</sub>) и 450 мг/кг (3 ЭД<sub>50</sub>) не оказывает отрицательного влияния на исследованные показатели эмбриотоксичности и тератогенности. Так, показатели предимплантационной, постимплантационной и общей эмбриональной смертности, а также общая масса плодов, их кранио-каудальные размеры, состояние костной системы и внутренних органов плодов опытных групп существенно не отличались от данных в контроле.

#### 6.4.2. Изучение влияния СЭПИ на постнатальное развитие потомства белых крыс

Эксперименты проведены на беременных крысах-самках линии Вистар. Животным опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор СЭПИ в дозе 150 мг/кг в объеме 10 мл/кг с 1 по 19 день беременности. Животные контрольной группы получали по аналогичной схеме в соответствующем объеме дистиллированную воду. Наблюдение за родившимися крысятами проводили с 1 по 21 день после рождения. Для оценки влияния СЭПИ на постнатальное развитие потомства регистрировали выживаемость крысят, определяли прирост массы тела и кранио-каудальные размеры крысят по об-

щепринятым методам (Дыбан, 1974). Полученные данные приведены в таблицах 6.4.2.1.- 6.4.2.2.

Таблица 6.4.2.1.

Влияние СЭПИ на выживаемость потомства белых крыс  
в постнатальном периоде

Сроки, сутки	Группы животных	Кол-во беременных самок	Кол-во живых крысят		Кол-во погибших крысят	
			Абс.	%	Абс.	%
1	Контрольная	12	112	100	-	-
	Опытная (СЭПИ)	14	136	100	-	-
4	Контрольная	12	110	98,2	2	1,7
	Опытная (СЭПИ)	14	134	98,5	2	1,4
7	Контрольная	12	110	98,2	-	-
	Опытная (СЭПИ)	14	134	98,5	-	-
14	Контрольная	12	110	98,2	-	-
	Опытная (СЭПИ)	14	134	98,5	-	-
21	Контрольная	12	109	97,3	1	2,6
	Опытная (СЭПИ)	14	134	98,5	-	-

Данные, приведенные в таблице 6.4.2.1., свидетельствуют, что введение СЭПИ в дозе 150 мг/кг беременным самкам не оказывает отрицательного влияния на выживаемость потомства на 1 сутки эксперимента: гибели крысят как в опытной, так и контрольной группе не отмечалось. На 4 сутки эксперимента в опытной группе животных погибло 2 из 136 рожденных крысят, что составляет 1,4 %. Аналогичные результаты наблюдали в контрольной группе: была отмечена гибель 2 новорожденных крысят из 112 всех родившихся. На

7 и 14 сутки исследования гибели потомства белых крыс не было отмечено. На 21 сутки в опытной группе также не отмечалось гибели животных, тогда как в контрольной группе крысят смертность составила 2,6 %.

Таблица 6.4.2.2.

Влияние СЭПИ на массу и краниокаудальные размеры  
потомства белых крыс

Сроки, сутки	Группы животных	Общее число крысят в группе	Масса, г	Краниокаудальные размеры, см
1	Контрольная	112	$5,6 \pm 0,25$	$5,6 \pm 0,07$
	Опытная (СЭПИ)	136	$5,6 \pm 0,14$	$5,3 \pm 0,07$
4	Контрольная	110	$8,2 \pm 0,15$	$5,8 \pm 0,06$
	Опытная (СЭПИ)	134	$8,5 \pm 0,12$	$5,7 \pm 0,05$
7	Контрольная	110	$11,1 \pm 0,21$	$6,7 \pm 0,08$
	Опытная (СЭПИ)	134	$11,5 \pm 0,22$	$6,6 \pm 0,08$
14	Контрольная	110	$16,0 \pm 0,24$	$8,7 \pm 0,09$
	Опытная (СЭПИ)	134	$16,8 \pm 0,30$	$8,9 \pm 0,07$
	Контрольная	109	$26,5 \pm 0,30$	$10,7 \pm 0,15$
	Опытная (СЭПИ)	134	$26,9 \pm 0,42$	$10,9 \pm 0,18$

Как следует из таблицы 6.4.2.2., длительное введение СЭПИ в дозе 150 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на массу крысят в постнатальном периоде: во все сроки исследования разницы в массе крысят опытной и контрольной группы отмечено не было. Не наблюдалось также различий в краниокаудальных размерах у крысят опытной и контрольной групп. Полученные данные свидетельствуют, что испытуемое средство в условно-

терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на постнатальное развитие потомства белых крыс.

Таким образом, в результате проведенных исследований по оценке специфических видов токсичности установлено, что сухой экстракт пассифлоры инкарнантной в дозе 150 мг/кг ( $ЭД_{50}$ ) не обладает алергизирующими, иммунотоксическими и мутагенными свойствами, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия, не оказывает отрицательного влияния на постнатальное развитие потомства лабораторных животных.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Разработан способ получения сухого экстракта пассифлоры инкарнантной и его готовой лекарственной формы (таблетки). Указанное средство оказывает выраженное седативное действие. Указанное растительное средство вызывает успокоение, понижает двигательную активность, проявляет

антагонизм по отношению к возбуждающим эффектам фенамина, оказывает противорвотное действие. Также экстракт пассифлоры проявляет отчетливый эффект потенцирования наркотического действия барбитуратов, усиливает эффект их подпороговой дозы, переводя ее в эффективную и вызывая эффект повторного засыпания. Указанные явления позволяют отнести экстракт пассифлоры к «истинным» потенциаторам. Изученное растительное средство в экспериментально-терапевтической дозе снижает уровень тревожности, ослабляет пассивно-оборонительную реакцию и повышает ориентировочно-исследовательское поведение лабораторных животных, также снижает как спонтанную, так и индуцированную двигательную активность. При курсовом введении сухого экстракта пассифлоры инкарнантной стимулируется выработка условной реакции пассивного избегания и обеспечивается более полное сохранение памятного следа. При этом существенно улучшаются процессы обучения и память животных в условиях естественного старения, что стимулирует выработку условной реакции зрительной дифференцировки. Экстракт пассифлоры обладает выраженной анальгетической активностью, который, по-всей видимости, связан с его ингибирующим влиянием на болевые рецепторы и другие составляющие ноцицептивной системы, а также спазмолитическим и противовоспалительным действием. Установлено наличие у экстракта пассифлоры противосудорожной активности при судорогах, вызванных конвульсантами различного механизма действия.

В целом, сухой экстракт пассифлоры инкарнантной и его таблетированная форма при неизбежной эмоционально-стрессовой ситуации у животных снижает «персистирующий дефицит» поведения, то есть повышает степень пищевой мотивации, конкурентоспособности, предотвращает появление агрессивности и нарушение реакции избегания. В условиях гипобарической и гемической гипоксии проявляет отчетливое нейропротекторное действие, оказывает антиамнестическое действие при нарушении памяти у животных, вызванном электрическими стимулами и при алкогольной интоксикации, предупреждает нарушение когнитивных функций, ингибирует



процессы перекисного окисления липидов, подавляет (снижает) влечение к алкоголю лабораторных животных, обладает выраженным антистрессорным и противотревожным действием.

Сухой экстракт пассифлоры инкарнантной и его таблетированная лекарственная форма относятся к группе малотоксичных веществ. При их длительном введении функциональное состояние и патоморфологические показатели жизненно важных органов и систем не отмечаются, также не нарушается белковый, углеводный и жировой обмен. Указанное средство не обладает мутагенностью, генотоксичностью, тератогенностью, эмбриотоксичностью, аллергизирующим и местнораздражающим действием и не кумулируется в организме.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дыбан А.Я. Техника тератологического эксперимента млекопитающих /Методы биологии развития. – М., 1974. – С. 299-313.
2. Оценка мутагенности новых лекарственных препаратов. Методические рекомендации. –М. -1991. -31 с.

3. Никитин В.М. Справочник методов иммунологии. – Кишинев, 1982. – 302 с.
4. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP). -М. -1992. -78 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.- МЗ РФ. Департамент контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. Фармакологический Комитет МЗ РФ. – 2000.
6. Тессенев В. Реакция «трансплантат против хозяина» на мышах под влиянием дозированных физических нагрузок в возрастном аспекте: Автореф. дисс.... канд. биол. наук. – 1985. – 16 с.
7. Торчинский А.М., Чиркова Е.М., Чеботарь Н.А., Берилjak И.Р., Смольникова Н.М. Оценка выраженности эмбриотоксического действия в эксперименте // Хим. Фарм. журн. – 1984. -№3. –С.962-966.
8. Фрейдлин И.С. Использование культуры мышинных перитонеальных макрофагов в качестве модели для изучения клеток мононуклеарной фагоцитарной системы организма и их изменений под влиянием биологически активных веществ / Метод. рекомендации. – Л.,1976. – С.8-10.
9. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting singl antibodyforming cells / Nature. – 1965. –Vol. 207.-15001. – P. 1106 – 110.
- 10.Kitamura K.A. Footpad woight assay method to evaluate delayed – type hyper-sensitivity in the mouse // J. Immunol. Methods. – 1980. –Vol.39. – P.277-283.
- 11.Maron D.M., Ames B.N. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test //Mutat. Res. -1983. –Vol.113. –P.173-215.