

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.322:615.214.22

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.2.59>**О. М. Хишова¹, В. Д. Авдаченок²**

ИЗУЧЕНИЕ СЕДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ НАСТОЙКИ ПУСТЫРНИКА И ЗВЕРОБОЯ

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь²Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной
медицины, г. Витебск, Республика Беларусь

В работе представлено изучение седативной активности комбинированной настойки пустырника и зверобоя. Комбинированная настойка пустырника и зверобоя была получена способом перколяции в соотношении 1:10. Стандартизацию полученной настойки проводили по показателям качества: описание, содержание действующих веществ и этанола, относительная плотность, сухой остаток. По всем показателям качества полученная настойка соответствовала требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Специфическую седативную активность комбинированной настойки пустырника и зверобоя оценивали по пролонгированию снотворного действия барбитуратов (тиопентала натрия), по скорости засыпания животных и нахождению животных в боковом положении по отношению к контрольной группе, которой вводили тиопентал натрия.

В проведенных исследованиях было установлено, что применение комбинированной настойки пустырника и зверобоя в дозе 0,1 мл/кг увеличивает сон на 125,63%, также ускоряет процесс засыпания на 327,75% по сравнению с отдельным применением настойки пустырника и зверобоя в дозах 0,1 мл/кг.

Показано, что применение комбинированной настойки пустырника и зверобоя в дозе 0,1 мл/кг проявляет потенцированное действие и усиливает снотворный эффект тиопентала натрия, вводимого в дозе 10 мг/кг.

Ключевые слова: настойка, пустырник, зверобой, седативная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Седативные лекарственные средства (ЛС) на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) широко применяются для поддержания эмоционального состояния и угнетения возбуждения центральной нервной системы. Это объясняется их преимуществами по сравнению с ЛС синтетического происхождения: хорошая переносимость и отсутствие значительных побочных эффектов. На сегодняшний день существует необходимость в расширении ассортимента седативных ЛС растительного происхождения [1].

Перспективными направлениями в области разработки седативных ЛС на основе природных субстанций являются поиск новых лекарственных растений, создание комплексных ЛС, сочетающих в своём

составе несколько видов ЛРС и (или) их биологически активных веществ (БАВ), и совершенствование биофармацевтических свойств уже существующих средств [2].

Химический состав травы пустырника достаточно разнообразен. Основными БАВ травы пустырника являются иридоиды (гарпарид, ацетилгарпарид, аюгол, аюгозид, марубин, леонуридин) [3]. Сумма иридоидов травы пустырника в условиях индуцированной тревожности крыс оказывала анксиолитическое действие, сопоставимое с диазепамом, а также улучшала эффективность гипотензивной терапии при применении в комплексном лечении артериальной гипертензии I–II степени, сопровождающейся психоэмоциональными расстройствами [4].

Трава зверобоя продырявленного содержит различные по своей химической

структуре БАВ и обладает многогранными фармакологическими свойствами. Трава зверобоя содержит флавоновые соединения (рутин, кверцетин), каротин, токоферол, аскорбиновую кислоту, дубильные вещества, сапонины и др. [1, 5].

Препараты из травы зверобоя применяют для лечения заболеваний сердца, ревматизма, простуды, гриппа, головных болей, заболеваний желудка, геморроя, мочевого пузыря. При проведении клинических исследований установлено, что ЛС травы зверобоя положительно влияют на нервную систему и обладают антидепрессивным эффектом [6].

В настоящее время трава зверобоя и пустырника часто используется для приготовления настоек. Известна настойка пустырника 1:5 на спирте этиловом 70% и настойка зверобоя 1:5 на спирте этиловом 40% [7].

Нами была выдвинута гипотеза, что препараты пустырника и зверобоя могут оказывать синергидное действие при совместном применении. Поэтому дозы обоих препаратов при комплексном исследовании были уменьшены на 50%. Данные были получены в предварительных экспериментах.

БАВ пустырника является комплекс флавоноидов, иридоидов и алкалоидов. В траве пустырника идентифицированы следующие флавоноиды: гиперозид, кверцитрин, квинквелозид, рутин, кверцетин, космосин, изокверцитрин и другие; алкалоиды: леонурин, леонуридин; иридоиды: галиридозид, гарпагид, 8-ацетилгарпагид, аюгол, аюгозид [8].

Флавоноиды пустырника способны усиливать активность γ -аминомасляной кислоты. Они ингибируют ферменты, которые расщепляют γ -аминомасляную кислоту, а биоактивные вещества экстракта пустырника связываются с рецепторами γ -аминомасляной кислоты, повышая их чувствительность к последней и в высоких концентрациях самостоятельно их активизируют. Все это стимулирует наступление естественного сна, что крайне важно при депрессивных расстройствах. Кроме того, существуют предположения, что препараты пустырника могут быть частичными агонистами одной из разновидностей рецепторов серотонина. То есть способны активизировать их даже в отсутствие самого нейромедиатора, что лежит в основе

снотворного эффекта, наблюдается активация рецепторов тормозного нейромедиатора аденозина и связывание рецепторов глутамата [8].

БАВ зверобоя, влияющими на нервные клетки, являются гиперфорин, гиперичин и флавоноиды. Флавоноиды зверобоя связаны с ингибированием серотонина так же, как и в случае с обычными селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, что ведёт к седативному эффекту зверобоя [9, 10].

Таким образом, по нашему мнению, компоненты пустырника и зверобоя усиливают седативный эффект друг друга за счет влияния на серотониновые рецепторы, проявляя синергизм и оказывая синергидное действие.

Следовательно, полученный комплексный препарат будет оказывать седативный и анксиолитический эффекты (за счет флавоноидов), а также будет обладать хорошим спазмолитическим, противовоспалительным (за счет иридоидов) и кардиотоническим эффектами (за счет алкалоидов).

На сегодняшний день в промышленном производстве комбинированная настойка травы пустырника и зверобоя не выпускается.

Целью данных исследований явилось изучение седативной активности комбинированной настойки пустырника и зверобоя, полученной способом перколяции в соотношении 1:10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения комбинированной настойки травы зверобоя и пустырника был использован способ перколяции [11]. Процесс получения комбинированной настойки состоит из 3 последовательных стадий: намачивание, настаивание и собственно перколяция.

Для приготовления 100 мл настойки в соотношении 1:10 в качестве сырья использовали 5 весовых частей травы пустырника и 5 весовых частей травы зверобоя.

В качестве экстрагента был выбран спирт этиловый 70%.

Для намачивания сырья брали 5 весовых частей травы пустырника и 5 весовых частей травы зверобоя, помещали их в химический стакан, заливали 10 мл спирта этилового 70%, оставляли на 4 часа при

комнатной температуре для намачивания и набухания.

Набухшее сырье травы пустырника и зверобоя помещали в перколятор на ложное дно, на которое предварительно укладывали несколько слоев марли. Для вытеснения воздуха из сырья заполнение перколятора спиртом этиловым 70% проводили при слегка открытом кране перколятора. Вытекшую жидкость заливали обратно в перколятор, закрывали кран и доливали экстрагент до «зеркала» (чтобы экстрагент был выше сырья на 3–4 см). Закрывали перколятор крышкой и оставляли на 24 часа.

По окончании настаивания открывали спускной кран перколятора и одновременно сверху осуществляли подачу экстрагента спирта этилового 70% в перколятор и сбор извлечения со скоростью 1/24 части вытяжки в час, перколировали до получения 100 мл извлечения (10 объемных частей).

Очистку полученного извлечения проводили отстаиванием при температуре не выше 10 °С до получения прозрачной жидкости. Затем фильтровали через сухой складчатый фильтр в стеклянный контейнер оранжевого цвета.

Стандартизацию полученной настойки проводили по испытаниям: описание, содержание действующих веществ и этанола, относительная плотность, сухой остаток [11].

Исследование седативной активности комбинированной настойки пустырника и зверобоя проводили в условиях вивария УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины».

Специфическую седативную активность комбинированной настойки пустырника и зверобоя оценивали по пролонгированию снотворного действия барбитуратов (тиопентала натрия) и по скорости засыпания животных по отношению к контрольной группе, которой вводили тиопентал натрия в дозе 10 мг/кг [12].

Для проведения эксперимента было сформировано 6 групп белых мышей обоего пола по 10 голов в каждой. Мышам всех групп внутрибрюшинно вводили раствор тиопентала натрия в дозе 10 мг/кг массы тела животного (м.т.ж.). Мышам 2–6 групп на фоне тиопентала натрия дополнительно внутрижелудочно вводили следующие препараты: 2-й группе – настойку пустыр-

ника в дозе 0,1 мл/кг, 3-й – настойку зверобоя в дозе 0,1 мл/кг, 4-й – спирт этиловый 70% в дозе 1 мл/кг, 5-й – спирт этиловый 40% в дозе 1 мл/кг, 6-й – комбинированную настойку пустырника и зверобоя в дозе 0,1 мл/кг. Настойки разводили в воде очищенной из расчета 1 мл настойки в 100 мл воды. На мышь задавали 0,2 мл настойки из расчета на 20 грамм м.т.ж.

Наблюдала, в течение какого времени происходило засыпание и сон у животных (они занимали боковое положение), и сравнивали с контрольной группой по времени. Глубину снотворного действия определяли временем, на протяжении которого животные находились в положении на боку. Полученные результаты сравнивали со средней продолжительностью сна контрольных животных, которым вводили только тиопентал натрия в дозе 10 мг/кг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели качества полученной комбинированной настойки травы пустырника и зверобоя представлены в таблице 1.

По всем исследуемым показателям качества комбинированная настойка пустырника и зверобоя соответствовала требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

В результате проведения эксперимента было установлено, что у животных 1-й группы сон наступал в течение 2–4,5 минут, 2-й и 3-й группы – от 3 до 3,5 минут, 4-й и 5-й группы – от 3 до 4 минут, а 6-я группа засыпала быстрее всех – в интервале от 1,5 до 2 минут. При введении препаратов внутрижелудочно у животных опытных групп наблюдались одинаковые признаки: угнетённое состояние, скопление животных в углу клетки, рассеянное движение, после этого животные принимали боковое положение и засыпали. В 6-й группе после введения препарата наблюдалось резкое возбуждение, которое проявлялось в быстром хаотичном движении мышей по клетке, сменяющемся быстрым угнетением, животные принимали боковое положение и засыпали (таблицы 2, 3).

При определении времени сна первая группа служила контролем и ее данные составляли 100%. Во 2-й и 3-й группах этот показатель был выше на 4,27% и 3,41% соответственно. Самый интересный результат был в 6-й группе, при сочетанном

применении настойки пустырника и зверобоя в дозе 0,1 мл/кг, сон длился дольше на 42,28% (таблица 1).

Все исследуемые препараты увеличи-

вали продолжительность снотворного действия тиопентала натрия в дозе 10 мг/кг (таблица 2). Настойка пустырника в дозе 0,1 мл/кг увеличивала продолжительность

Таблица 1. – Показатели качества комбинированной настойки на основе травы пустырника и зверобоя

№	Показатели	Нормы (допустимые пределы)	Результат
1.	Описание	Прозрачная жидкость темно-коричневого цвета со своеобразным запахом. Хранится во флаконе из оранжевого стекла, оформленном этикеткой.	Соответствует
2.	Содержание иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат, %	Не менее 0,3	$0,54 \pm 0,06$
3.	Сухой остаток, г/л	Не более 19,00	$17,83 \pm 1,04$
4.	Относительная плотность	0,886 – 0,899	0,899
5.	Содержание спирта, %	Не менее 65	69,64
6.	Упаковка	Флаконы из оранжевого стекла по 100 мл, закупоренные пластмассовой пробкой. Каждый флакон помещают в картонную коробку с инструкцией по применению.	Соответствует

Таблица 2. – Наступление сна у животных после введения настоек пустырника и зверобоя

№	Препарат и доза	Время наступления сна, мин	Сокращение времени наступления сна	
			мин	%
1.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг	$3,510 \pm 0,250$	-	-
2.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг + Настойка пустырника, 0,1 мл/кг	$3,360 \pm 0,109$	0,15	4,27
3.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг + Настойка зверобоя, 0,1 мл/кг	$3,390 \pm 0,110$	0,12	3,41
4.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг + Спирт этиловый, 70% 1 мл/кг	$3,360 \pm 0,100$	0,15	4,27
5.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг + Спирт этиловый, 40% 1 мл/кг	$3,550 \pm 0,107$	-0,04	-4,28
6.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг + Комбинированная настойка пустырника и зверобоя, 0,1 мл/кг	$1,73 \pm 0,05$	1,78	42,28

Таблица 3. – Влияние настоек пустырника и зверобоя на снотворное действие тиопентала натрия

№	Препарат и доза	Продолжительность бокового положения, мин	Удлинение снотворного действия тиопентала натрия	
			мин	%
1.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг	$31,6 \pm 0,45$	-	0
2.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг + Настойка пустырника, 0,1 мл/кг	$35,0 \pm 0,34$	3,4	10,7
3.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг + Настойка зверобоя, 0,1 мл/кг	$35,1 \pm 0,29$	3,5	11,07
4.	Тиопентал натрия, 10 мг/кг + Комбинированная настойка пустырника и зверобоя, 0,1 мл/кг	$39,7 \pm 0,57$	8,1	25,63

снотворного действия тиопентала натрия на 10,7 % (3,4 мин), настойка зверобоя в дозе 0,1 мл/кг – на 11,07 % (3,5 мин). Наибольшее увеличение продолжительности снотворного действия тиопентала натрия наблюдали при введении комбинированной настойки пустырника и зверобоя в дозе 0,1 мл/кг – 25,63% (8,1 мин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинирование в одной настойке травы пустырника и зверобоя приводит к потенцированию действия ЛРС. В проведенных исследованиях на белых мышах установлено, что применение комбинированной настойки пустырника и зверобоя в дозе 0,1 мл/кг увеличивает сон животных на 25,63%, ускоряет процесс засыпания на 42,28% по сравнению с раздельным применением настойки пустырника и зверобоя в дозах 0,1 мл/кг.

Показано, что применение комбинированной настойки пустырника и зверобоя в дозе 0,1 мл/кг усиливает снотворный эффект тиопентала натрия, введенного белым мышам в дозе 10 мг/кг.

SUMMARY

O. M. Khishova, V. D. Avdachenok STUDYING SEDATIVE ACTIVITY OF COMBINED TINCTURE OF MOTHERWORT AND ST JOHN'S-WORT

The paper presents studying sedative activity of the combined tincture of motherwort and St. John's wort. The combined tincture of motherwort and St. John's wort was obtained by percolation method in a ratio 1:10. Standardization of the obtained tincture was carried out with quality indicators: description, content of active ingredients and ethanol, relative density, dry residue. According to all quality indicators, the tincture obtained met the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus.

Specific sedative activity of the combined tincture of motherwort and St. John's wort was assessed by barbiturates hypnotic effect prolongation (sodium thiopental), by the rate of falling asleep in animals and by animals staying in lateral position in relation to the control group to which sodium thiopental was injected.

In the studies carried out it was found

that injection of the combined tincture of motherwort and St. John's wort at a dose of 0,1 ml / kg increases sleep by 125,63% and also accelerates the process of falling asleep by 327,75% compared with the separate injection of motherwort and St. John's wort tincture at doses of 0,1 ml/kg.

It was shown that the injection of the combined tincture of motherwort and St. John's wort at a dose of 0,1 ml/kg exhibits a potentiated effect and enhances the hypnotic effect of sodium thiopental administered at a dose of 10 mg/kg.

Keywords: tincture, motherwort, St. John's wort, sedative activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдаченко, В. Д. Разработка фитопрепаратов на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) и их применение в ветеринарной паразитологии: монография / В. Д. Авдаченко. – Витебск: Витебская гос. акад. ветеринарной медицины, 2020. – 184 с.
2. Хишова, О.М. Современные направления создания лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья / О. М. Хишова // Вестн. фармации. – 2004. – № 2. – С. 21–25.
3. Голяк, Ю. А. Разработка состава капсулированной лекарственной формы измельченной травы пустырника / Ю. А. Голяк, О. М. Хишова // Вестн. фармации. – 2006. – № 4. – С. 3–9.
4. Голяк, Ю. А. Качественное и количественное определение иридоидов в различных частях пустырника пятилопастного / Ю. А. Голяк, О. М. Хишова // Вестн. фармации. – 2005. – № 4. – С. 24–28.
5. Власов, А. М. Индикаторные компоненты водных извлечений травы зверобоя / А. М. Власов [и др.] // Фармация. – 2006. – № 4. – С. 15–18.
6. Мазур, М. Н. Зверобой продырявленный – альтернатива современным антидепрессантам / М.Н. Мазур // Вестн. фармации. – 2001. – № 3/4. – С. 28–30.
7. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Режим доступа: http://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results. – Дата доступа: 03.06.2017.
8. Хишова, О. М. Фармакологическое действие и применение в медицине пустырника сердечного / О. М. Хишова, Ю. А. Голяк // Вестн. фармации. – 2003. – № 4. – С. 54–56.
9. Куркин, В. А. Сравнительное исследование содержания суммы флавоноидов и антраценпроизводных в препаратах травы

зверобоя / В. А. Куркин, О. Е. Правдивцева // Хим.-фармацевт. журн. – 2008. – Т. 42, № 10. – С. 39–42.

10. Куркин, В.А. Исследование сырья и препаратов зверобоя / В. А. Куркин [и др.] // Фармация. – 2005. – № 3. – С. 23–25.

11. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

12. Хишова, О. М. Снотворная активность препарата на основе валерианы, пустырника и боярышника / О. М. Хишова [и др.] // Фармация. – 2004. – № 3. – С. 38–39.

REFERENCES

1. Avdachenok VD. Development of phyto-preparations based on St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and their use in veterinary parasitology: monografiia. Vitebsk, RB: Vitebskaia gos akad veterinarnoi meditsiny; 2020. 184 s.

2. Khishova OM. Modern directions of creating medicines based on medicinal plant raw materials. Vestn farmatsii. 2004;(2):21–5. (In Russ.)

3. Goliak IuA, Khishova OM. Development of the composition of the encapsulated dosage form of crushed motherwort herb. Vestn farmatsii. 2006;(4):3–9. (In Russ.)

4. Goliak IuA, Khishova OM. Qualitative and quantitative determination of iridoids in different parts of the five-lobed motherwort. Vestn farmatsii. 2005;(4):24–8. (In Russ.)

5. Vlasov AM, Eller KI, Chukarina EV, Besedina NA. Indicator components of aqueous extracts of St. John's wort. Farmatsiia. 2006;(4):15–8. (In Russ.)

6. Mazur MN. St. John's wort - an alterna-

tive to modern antidepressants. Vestn farmatsii. 2001;(3-4):28–30. (In Russ.)

7. Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni. Register of medicines of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results. Data dostupa: 03.06.2017. (In Russ.)

8. Khishova OM, Goliak IuA. Pharmacological action and use in medicine of heartwort. Vestn farmatsii. 2003;(4):54–6. (In Russ.)

9. Kurkin VA, Pravdivtseva OE. Comparative study of the content of the sum of flavonoids and anthracene derivatives in preparations of St. John's wort. Khim-farmatsevt zhurn. 2008;42(10):39–42. (In Russ.)

10. Kurkin VA, Pravdivtseva OE, Dubishchev AV, Kadatskaia DV, Zapesochnaia GG, Zhdanov IP. Research of raw materials and preparations of St. John's wort. Farmatsiia. 2005;(3):23–5. (In Russ.)

11. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

12. Khishova OM, Shcherbinin Iu, Kravchenko EV, Petrov PT, Dunets LN. The hypnotic activity of the drug based on valerian, motherwort and hawthorn. Farmatsiia. 2004;(3):38–9. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64 81 36,
Хишова О. М.

Поступила 18.03.2021 г.

УДК 615.12(4)(5)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.2.64>

В. В. Кугач

АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЗА РУБЕЖОМ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Целью настоящей работы было изучение зарубежного опыта аптечного изготовления и контроля качества лекарственных средств (ЛС). Проведен анализ