

УДК: 615.214:615.32

ПОРІВНЯЛЬНІ ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАМНЕСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТІВ ШОЛОМНИЦІ БАЙКАЛЬСЬКОЇ

- С. Ю. Штриголь, д. мед. н., проф., зав. каф. фармакол.
Г. Д. Сліпченко, к. фарм. н, доц. каф. завод. технол. лік.
О. В. Кудіна, к. фарм. н., доц. каф. фармакол.
А. В. Матвійчук, к. фарм. н., доц. каф. фармакол.
О. А. Рубан, д. фарм. н., проф., зав. каф. завод. технол. лік.
- Національний фармацевтичний університет, м. Харків

У сучасних умовах зростає попит на препарати рослинного походження, терапевтичний ефект яких обумовлений індивідуальними речовинами і комплексом сполук. На ефективність таких препаратів впливають як вміст біологічно активних речовин (БАР), так і біофармацевтичні особливості їх виробництва.

Як джерело БАР на особливу увагу заслуговує **шоломниця байкальська (ШБ) – *Scutellaria baicalensis* Georgi** (родина **Lamiaceae**), кореневища та корені якої містять флавоноїди байкалін, байкалеїн і вогонін, дубильні речовини, крохмаль, органічні кислоти. Препарати з коренів ШБ чинять гіпотензивну, судинорозширювальну, спазмолітичну, седативну та анксіолітичну дію [1, 2, 3, 4], перевершуючи за лікувальним ефектом препарати коренів валеріани. Використовується настойка коренів ШБ [5]. Актуальною є розробка препаратів цієї рослини в інших лікарських формах. У лабораторії хімії і технології лікарських препаратів ДП «ДНЦЛЗ» під керівництвом проф. В.І. Литвиненка розроблено технологію отримання сухого екстракту ШБ, який впроваджено у промислове виробництво.

Мета роботи: з'ясування можливих антиамнестичних властивостей сухого екстракту коренів та кореневищ ШБ, таблеток, що його містять, подрібнених коренів та кореневищ ШБ і твердих желатинових капсул, до складу яких вони входять.

Матеріали та методи дослідження.

Використовували сухий екстракт коренів та кореневищ ШБ (СЕШБ), таблетки, що його містять (умовна назва «Скутекс»), подрібнені корені та кореневища ШБ (ПККШБ) і тверді желатинові капсули, до складу яких вони входять (умовна назва «Скутелла»), отримані на кафедрі заводської технології ліків НФаУ. Склад лікарських форм описано в роботі [6].

Для приготування таблеток зважену та просіяну сировину (СЕШБ, крохмаль кукурудзяний, натрій кроскармелозу, целюлозу мікрокристалічну, лактозу моногідрат (гранулак 200), полівінілпіролідон), перемішували і зволожували 16 %-ним розчином полівінілпіролідону. Масу сушили при температурі 45-55 °С до

залишкового вологовмісту 2-3 %. Грануляцію проводили через сито з розміром отворів сітки 1,5-2,0 мм. Гранулят обпудрювали сумішшю з аеросила, тальку, кальцію стеарату і натрію кроскармелози та таблетували на однопуансонному таблетковому пресі. Для одержання капсул подрібнені корені та кореневища змішували з кальція стеаратом та інкапсулювали.

У досліді використано 127 рандомбредних білих мишей (самців) масою 20-29 г, яких утримували в стандартних умовах віварію НФаУ при температурі 19-24 °С, вологості повітря не більш ніж 50 %, природному світловому режимі «день-ніч», у пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні. Дослідження виконано згідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001) і «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Вплив препаратів ШБ вивчали за тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ), який полягає у формуванні пам'ятного сліду у тварин після переходу з освітленого до затемненого відсіку пристрою, де тварина отримує електробольове подразнення. Критерієм формування УРПУ є зростання тривалості латентного періоду входу до темної камери. Формували УРПУ, наявність якого перевіряли через 24 год [8].

СЕШБ використано у дозах 50 мг/кг, 75 мг/кг, ПККШБ – 173 мг/кг (50 мг/кг за байкаліном) та 260 мг/кг (75 мг/кг за байкаліном). Таблетки «Скутекс» та капсули «Скутелла» застосовували в дозах 320 мг/кг (50 мг/кг за байкаліном) та 260 мг/кг (75 мг/кг за байкаліном) відповідно. СЕШБ, ПККШБ, подрібнену таблеткову масу «Скутекс» та вміст капсул «Скутелла» розчиняли у воді та вводили мишам крізь зонд внутрішньошлунково в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси 1 раз на день протягом 5 днів, востаннє за 30-60 хв. до досліду. Контрольним тваринам вводили аналогічний об'єм відстоюної водогінної води. Препарат порівняння – «Білобіл» (KRKA, Словенія) у дозі 100 мг/кг розчиняли у воді та вводили в аналогічному режимі [7]. Усі тести проводили послідовно, синхронно з відповідним контролем,

Таблиця 1

Вплив сухого екстракту шоломниці байкальської та препарату порівняння «Білобіл» на пам'ять мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення

Група, речовина	Показники			
	ЛП вихідний, с	ЛП через 24 год, с	% тварин, у яких виробився рефлекс	АА, %
Контроль інтактний, n=10	13,5±2,7	160,9±5,4	6/10 [^] 60,0%	-
Контроль амнезії (скополамін), n=8	10,4±1,9	42,6±5,9*	0/8* 0%	-
Скополамін + екстракт шоломниці байкальської, 50 мг/кг в/ш, n=9	14,4±2,0	121,0±5,6* [^] ε	4/9 [^] 44,4%	66,3
Скополамін + екстракт шоломниці байкальської, 75 мг/кг в/ш, n=9	10,3±3,0	76,6±8,5* [^] ε	2/9 [^] 22,2%	28,7
Скополамін + «Білобіл», 100 мг/кг в/ш, n=8	23,6±5,6	152,6±6,6 [^]	4/8 [^] 50,0%	93,0

Примітка. ЛП – латентний період входу до затемненої камери. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – з групою контролю інтактного, [^] – з групою контролю амнезії, ε – з групою білобілу, 100 мг/кг.

оскільки ефекти залежать від хронофармакологічного чинника.

Для визначення впливу СЕШБ, ПККШБ, препаратів «Скутекс» і «Скутелла» та препарату порівняння на першу фазу пам'яті як показника мнемотропної активності ЦНС фармакологічні препарати досліджували на моделі скополамінової ретроградної амнезії [8]. Скополамін («Sigma», США) вводили підшкірно в дозі 1,5 мг/кг мишам групи інтактного контролю внутрішньоочеревинно – ізотонічний розчин NaCl, група контролю амнезії отримувала тільки розчин скополаміну. Визначали латентний час входу до темної камери та відсоток тварин, що досягли критерію навченості (не входили до темного відсіку протягом 3 хв.) [8]. Антиамнестичну активність оцінювали за модифікованою формулою Butler:

$$AA = [(ЛПд - ЛПск) / (ЛПік - ЛПск)] \times 100 \%,$$

де АА – антиамнестична активність, ЛПск – середній латентний період тварин, яким вводили тільки скополамін і скополамін на тлі досліджуваної сполуки, ЛПік – латентний період інтактного контролю [9].

Результати обробляли статистично за допомогою про-

грами STATISTICA 8.0, оцінюючи достовірність відмінностей між групами порівняння за параметричним критерієм Стюдента (t) у випадках нормального розподілу, непараметричним критерієм Манна-Уїтні (U) за його відсутності. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати вивчення мнемотропної дії СЕШБ на моделі скополамінової амнезії наведено в табл. 1. Достовірно зменшилися латентний період входу до темної камери та кількість тварин, що досягли критерію навченості, відносно інтактного контролю.

СЕШБ у дозі 50 мг/кг збільшував латентний період входу до темної камери в 2,8 разів та підвищував кількість тварин, у яких виробився УРПУ на рівні критерію навченості, майже не поступаючись «Білобілу». У дозі 50 мг/кг АА СЕШБ склала 66,3 %, у дозі 75 мг/кг – лише 28,7 %. Таким чином, СЕШБ у дозі 50 мг/кг виявляє досить виразні антиамнестичні властивості.

Результати вивчення антиамнестичної дії ПККШБ

Таблиця 2

Вплив подрібнених коренів та кореневищ шоломниці байкальської та препарату порівняння «Білобіл» на пам'ять мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення

Група, речовина	Показники			
	ЛП вихідний, с	ЛП через 24 год, с	% тварин, у яких виробився рефлекс	АА, %
Контроль інтактний, n=8	17,3±3,2	180,0±0,0	8/8 100%	-
Контроль амнезії (скополамін), n=8	12,6±2,5	21,25±4,17*	0/8* 0%	-
Скополамін + подрібнені корені та кореневища шоломниці байкальської, 173 мг/кг в/ш, n=6	13,8±1,6	94,83±31,27*	2/6* [^] 33,3%	46,4
Скополамін + подрібнені корені та кореневища шоломниці байкальської, 260 мг/кг в/ш, n=7	16,5±4,1	94,71±30,88*	3/7* [^] 42,9%	46,3
Скополамін + «Білобіл», 100 мг/кг в/ш, n=7	15,1±4,2	93,43±31,06*	3/7* [^] 42,9%	45,5

Примітка. ЛП – латентний період входу до затемненої камери. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – з групою контролю інтактного, [^] – з групою контролю амнезії.

Таблиця 3

Вплив «Скутексу» та препарату порівняння «Білобіл» на пам'ять мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення

Група, препарат	Показники			
	ЛП вихідний, с	ЛП через 24 год, с	% тварин, у яких виробився рефлекс	АА, %
Контроль інтактний, n=6	22,1±3,3	180,0±0,0	6/6 100%	-
Контроль амнезії (скополамін), n=5	27,0±6,5	35,8±11,7*	0/5* 0%	-
Скополамін + «Скутекс», n=6	21,7±4,2	99,0±26,6*^	3/6*^ 50,0%	50,2
Скополамін + «Білобіл», n=5	21,7±4,7	145,8±16,3^	2/5*^ 40,0%	76,3

Примітка. ЛП – латентний період входу до затемненої камери. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – з групою контролю інтактного, ^ – з групою контролю амнезії.

наведено в табл. 2. Достовірно зменшились латентний період входу мишей до темної камери та кількість тварин, що досягли критерію навченості, відносно інтактного контролю. Препарат ПККШБ у дозі 173 мг/кг збільшував латентний період входу до темної камери в 4,5 рази, а в дозі 260 мг/кг – у 4,4 рази.

В обох дозах АА ПККШБ, як і «Білобілу», була однаковою і склала 46,4%, 46,3% і 45,5% відповідно. Отже, ПККШБ у дозах 173 мг/кг та 260 мг/кг виявляє виразні антиамнестичні властивості на рівні препарату порівняння «Білобілу».

Результати дослідження антиамнестичних властивостей таблеток «Скутекс» та капсул «Скутелла» наведено в табл. 3, 4. Зменшувалися латентний період входу мишей до темної камери та кількість тварин, що досягли критерію навченості, відносно інтактного контролю (табл. 3). «Скутекс» збільшував латентний період входу до темної камери в 2,8 разів, а препарат «Білобіл» – в 4,1 рази. За АА «Скутекс» (50,2 %) дещо поступався препарату порівняння (76,3 %), а за кількістю тварин, що досягли критерію навченості (50 %) невірогідно перевищував його (40 %). Таким чином, «Скутекс» виявляє виразні антиамнестичні властивості.

На моделі скополамінової амнезії «Скутелла» збільшувала латентний період входу до темної камери в 2,3 рази, а препарат «Білобіл» – в 3,5 разів (табл. 4). За АА

(42,6 %) «Скутелла» на 40,2 % поступалася препарату порівняння. Отже, «Скутелла» виявляє антиамнестичні властивості. «Скутелла» та «Білобіл» достовірно відносно групи контролю амнезії подовжували латентний період входу до темної кімнати через 24 год та відсоток тварин, у яких виробився рефлекс. В цілому за виразністю антиамнестичного ефекту досліджуваний препарат «Скутелла» незначно поступався препарату порівняння «Білобіл».

Висновки:

1. Проведено порівняльне дослідження антиамнестичної активності препаратів шоломниці байкальської у зіставлюваних за вмістом флаваноїду байкаліну дозах на моделі скополамінової ретроградної амнезії у мишей.

2. Сухий екстракт шоломниці байкальської в дозі 50 мг/кг виявляє ноотропну (антиамнестичну) дію, зіставлювану з такою препарату порівняння «Білобілу» (100 мг/кг). У дозі 75 мг/кг цей ефект виражений слабше.

3. Порошок подрібнених коренів та кореневищ шоломниці байкальської має однаково виразну антиамнестичну активність на рівні препарату порівняння «Білобілу» в обох досліджуваних дозах (173 мг/кг та 260 мг/кг).

Таблиця 4

Вплив «Скутелли» та препарату порівняння «Білобіл» на пам'ять мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення

Група, речовина	Показники			
	ЛП вихідний, с	ЛП через 24 год, с	% тварин, у яких виробився рефлекс	АА, %
Контроль інтактний, n=7	19,8±3,5	180,0±0,0	7/7 100%	-
Контроль амнезії (скополамін), n=6	21,8±4,2	44,9±13,5*	0/6* 0%	-
Скополамін + «Скутелла», 320 мг/кг в/ш, n=6	15,4±2,2	102,5±20,1*^	3/6*^ 50%	42,6
Скополамін + «Білобіл», 100 мг/кг в/ш, n=6	22,6±4,5	156,8±16,3^	3/6*^ 50%	82,8

Примітка. ЛП – латентний період входу до затемненої камери. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – з групою контролю інтактного, ^ – з групою контролю амнезії.

4. Антиманестичну дію виявляють препарати «Скутекс» (таблетки, що містять сухий екстракт коренів та кореневищ шоломниці байкальської) та «Скутелла» (подрібнені корені та кореневища шоломниці байкальської у твердих желатинових капсулах), дещо поступаючись «Білобілу».

5. За антиамнестичною активністю препарати шоломниці байкальської можна розташувати у такій послідовності: сухий екстракт шоломниці байкальської у дозі 50 мг/кг (66,3 %) > «Скутекс» (50,2 %) > подрібнені корені та кореневища шоломниці байкальської у дозах 173 мг/кг (46,4 %) та 260 мг/кг (46,3 %) > «Скутелла» (42,6 %).

Література

1. Baicalin can scavenge peroxynitrite and ameliorate endogenous peroxynitrite-mediated neurotoxicity in cerebral ischemia-reperfusion injury // M. Xu, X. Chen, Y. Gu, T. Peng [et al.] // *J. of Ethnopharmacol.* – 2013. – Vol. 150. – P. 116-124.

2. Энциклопедия лекарственных растений / Пер. книги *La Sante par les plantes* // Б. П. Арналь-Шнебеллен Гетц, Э. Грассар [и др.] – Б. м. «Ридерз Дайджест», 2004. – 352 с.

3. Biphasic effects of baicalin, an active constituent of *Scutellaria baicalensis* Georgi, in the spontaneous sleep-wake regulation / H. H. Chang, P. L. Yi, C. H. Cheng [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2011. – № 17, Vol. 135(2). – P. 359-368.

4. Порівняльне доклінічне дослідження психотропних властивостей шоломниці байкальської / Т. Д. Сліпченко, С. Ю. Штриголь, О. В. Кудіна [та ін.] // *Фармакол. та лік. токсикол.* – 2016. – № 4-5 (50). – С. 41-49.

5. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учеб. пособие / Под ред. Г. П. Яковлева и К. Ф. Блиновой. – СПб.: Специальная литература, 1999. – 407 с.

6. Оптимізація складу і технології таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської / Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан, Н. М. Белей // *Фармац. час.* – 2016. – № 1. – С. 50-53.

7. Цывунин В. В. Нейропротекторные свойства сухих экстрактов дьямянки Шлейхера и базилика камфорного / В. В. Цывунин, С. Ю. Штрыголь, Ю. С. Прокопенко // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 66-71.

8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под. ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

9. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти / С. Ю. Штриголь, О. О. Стіхарний, С. В. Колісник // *Вісн. фармац.* – 2008. – № 4 (56). – С. 75-77.

Надійшла до редакції 06.12.2016

УДК: 615.214:615.32

С. Ю. Штриголь, Г. Д. Сліпченко,
О. В. Кудіна, А. В. Матвійчук, О. А. Рубан

ПОРІВНЯЛЬНІ ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАМНЕСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТІВ ШОЛОМНИЦІ БАЙКАЛЬСЬКОЇ

Ключові слова: препарати шоломниці байкальська, антиамнестична дія.

Досліджено вплив препаратів шоломниці байкальської на пам'ять мишей на моделі скополамінової ретроградної амнезії. Встановлено, що сухий екстракт коренів та кореневищ шоломниці байкальської, таблетки, що його містять, подрібнені корені та кореневища шоломниці байкальської та тверді желатинові капсули, до складу яких вони входять, виявляють виразні антиамнестичні властивості, зіставлені з такими препаратом порівняння «Білобіл».

С. Ю. Штрыголь, Г. Д. Сліпченко,
О. В. Кудина, А. В. Матвійчук, Е. А. Рубан

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИАМНЕСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО

Ключевые слова: препараты шлемника байкальского, антиамнестическое действие.

Исследовано влияние препаратов шлемника байкальского на память мышей на модели скополаминавой ретроградной амнезии. Установлено, что сухой экстракт шлемника байкальского, таблетки, в состав которых он входит, измельченные корни и корневища шлемника байкальского и твердые желатиновые капсулы, их содержащие, оказывают выраженные антиамнестические свойства, сопоставимые с таковыми препарата сравнения «Билобил».

S. Yu. Shtrygol', G. D. Slipchenko, O. V. Kudina, A. V. Matviychuk,
O. A. Ruban

THE PRECLINICAL COMPARATIVE STUDY OF ANTIAMNESTIC PROPERTIES OF THE BAIKAL SKULLCAP PREPARATIONS

Keywords: Baikal skullcap preparations, antiamnesic action.

The influence of the Baikal skullcap drugs preparations on mice memory on the model of skopolamin-induced retrograde amnesia was carried out. The dried extract of Baikal skullcap, tablets, to which it is included, ground roots and rhizomes of Baikal skullcap and hard gelatin capsules containing them have the expressed antiamnesic properties, that are comparable with the reference drug «Bilobil».

