

эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ и лейкоцитарной формуле – в дозах 0,6 и 6,0 мл/кг мы не выявили никаких достоверных отличий в опытной группе от контрольной при $P=0,05$.

По биохимическим показателям – уровню мочевины, креатинина, мочевой кислоты, ЛДГ, ЩФ и др. – в терапевтической дозе 0,6 мл/кг не выявлено никаких отклонений от контроля. Заслуживает внимания факт повышения в дозе 6,0 л/кг уровня аланиновой аминотрансферазы с $48,11 \pm 3,24$ ммоль/(чл) в контроле до $58,90 \pm 7,49$ в опыте. Данные биохимические сдвиги коррелировали с гистоморфологическими изменениями клеточных элементов печени крыс, которые указывали на ее незначительную жировую дистрофию от сверхвысоких доз НБКТЖ при хроническом введении. В других внутренних органах в дозе 6 мл/кг никаких изменений, свидетельствовавших о токсическом действии НБКТЖ, не обнаружено. Несмотря на указанные небольшие биохимические и гистоморфологические отклонения в печени, отмечалась ее полная функциональная сохранность, на что указывало то, что уровень холестерина, билирубина и бромсульфалеиновая проба были в пределах нормы. Показатели щелочной фосфатазы и лейцинаминопептидазы не отличались от таковых в контроле, что свидетельствует об отсутствии холестаза. Показатели лактатдегидрогеназы и аспарагиновой аминотрансферазы также были в пределах нормы. Уровень глюкозы при 6-мес. введении НБКТЖ достоверно снижался с $7,47 \pm 0,52$ ммоль/л в дозах 0,6 мл/кг и 6,0 мл/кг соответственно до $6,22 \pm 0,46$ ммоль/л ($P=0,01$) и $6,63 \pm 0,41$ ($P=0,02$). Обнаруженное нами гипогликемическое действие

НБКТЖ хорошо согласуется с данными других авторов [2], отмечавших у препаратов женьшеня наличие способности снижать сахар крови. Можно предположить, что гипогликемия вызвана общей стимуляцией обмена веществ и улучшением утилизации глюкозы тканями, в том числе и печенью.

Выводы

Комплексное исследование безопасности настойки из биомассы культуры ткани женьшеня токсикологическими, биохимическими, гистоморфологическими методами в терапевтических дозах (0,6 мл/кг) не выявило какого-либо отрицательного влияния на организм в целом, а также на отдельные функциональные показатели ЦНС, иммунной, сердечно-сосудистой и других важнейших систем организма при 6-мес. определении хронической токсичности.

Изучение настойки из биомассы культуры ткани женьшеня в остром и хроническом эксперименте указывает на широкий предел безопасности препарата.

Список литературы

1. **Крендаль Ф.П., Козин С.В., Левина Л.В., под ред. С.В. Грачева.** Сравнительная характеристика препаратов из группы фитоадаптогенов-женьшеня, элеутерококка и родиолы розовой. М.: ПРОФИЛЬ. 2007. 392 с.
2. **Молоковский Д.С.** О некоторых механизмах повышения резистентности организма при применении препаратов женьшеня и других фитоадаптогенов // Дисс. канд.биол.наук. Л. 1990. 192 с.

The safety of evaluation of biotechnology ginseng in the experiment

R.N. Alyautdin, F.P. Krendal, S.V. Kosin, L.V. Levina,
N.G.Preferanskaya, V.N. Chubarev

The study of the drug from biological substance of the tissue culture of ginseng of safety in laboratory animals in acute and chronic experiments was conducted. Standard methods of drug toxicology was used: functional, hematological, biochemical, histological, immune, integrated etc. In result the high safety and low toxicity of the investigational product has been proved.

Key words: Panax ginseng, biological substance of the tissue culture, laboratory animals, safety, DL50, chronic toxicity, immune effect.

Стресс-протекторная фитотерапия

Р.Н. Аляутдин, М.Д. Гусейнов, И.Н. Зильфикаров, Б.К. Романов

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Стандартными стресс-протекторными средствами являются анксиолитики, обладающие нежелательными эффектами, ограничивающими их применение. Поэтому представляет интерес поиск эффективных, безопасных и высококомплаентных фитотерапевтических стресс-протекторных препаратов.

Цель исследования – изучение анксиолитической и седативной активности сухих экстрактов пиона, пассифлоры, полыни эстрагон и валерианы лекарственной. Исследование выполнено на 850 белых беспородных крысах-самцах. Модели острого стресса – методика нервно-мышечного напряжения по Селье (иммобилизационный стресс), методика эмоционально-болевого стресса под действием электрического тока, метод «четырёх пластин». Сравнительная оценка выявила, что валериана лекарственная и пассифлора обладают дозозависимыми профилактическим и лечебным эффектами при любом пути введения.

Ключевые слова: стресс, фитотерапия, стресс-протекторы.

Жизнь в условиях психоэмоциональных нагрузок, постоянного переутомления и хронического стресса приводит к появлению различных симптомов, вынуждающих обращаться за врачебной помощью 10-20% людей (по данным разных авторов).

Канадский ученый Ганс Селье назвал стрессом неспецифический ответ организма на любое изменение, требующее перестройки и адаптации. Иными словами,

стресс – это многокомпонентный ответ организма на любое стрессорное событие. В период стресса наблюдаются адаптационные изменения на физиологическом, психическом и поведенческом уровнях [5].

На сегодняшний день не вызывает сомнений роль стресса в развитии многих социально-значимых заболеваний, ухудшающих качество жизни и сокращающих продолжительность жизни. Ганс Селье описал триаду изменений, харак-

терную для любого выраженного стресса: гипертрофия коры надпочечников, инволюция тимуса, образование язв в желудочно-кишечном тракте. Стресс является признанным фактором риска развития неврозов, неврозоподобных пограничных и психопатических состояний.

Профилактика стресса и стресс-индуцированных процессов является важной задачей современного общества. В настоящее время для профилактики и лечения стресса используются психотропные препараты различных фармакологических групп: адаптогены, седативные средства, анксиолитики (транквилизаторы) и даже антидепрессанты и нейрорепарации [2].

Стандартными средствами фармако-терапии неврозов являются анксиолитики и седативные препараты. В настоящее время наиболее часто применяются синтетические транквилизаторы – производные бензодиазепинов, которые обладают рядом нежелательных побочных явлений, ограничивающих их применение, особенно в условиях непрекращающейся трудовой деятельности, связанной с необходимостью концентрации внимания при операторской деятельности и вождении транспорта.

Тяжелыми побочными эффектами при применении бензодиазепинов являются: развитие лекарственной зависимости, угнетение дыхательного центра, миорелаксация с нарушениями равновесия и падениями, привыкание, синдром отмены и т.д. Учитывая столь широкий перечень нежелательных явлений, ограничивающих их применение, представляется актуальным поиск альтернативных препаратов растительного происхождения с отсутствием вышеперечисленных побочных эффектов [1].

Одним из перспективных направлений поиска эффективных, но безопасных

стресс-протекторных средств является экспериментальное изучение препаратов растительного происхождения, которые включают в свой состав комплекс биологически активных веществ и проявляют широкий спектр фармакологической активности [3].

Ассортимент растительных препаратов довольно разнообразен. К препаратам растительного происхождения, которые обладают седативными свойствами и могут использоваться для лечения и профилактики последствий стресса, можно отнести валериану, пустырник, боярышник, хмель, пион, пассифлору, мелису, вереск, душицу, зверобой, полынь эстрагон. Эти растительные средства эффективны при нарушениях сна, повышенной раздражительности и тревожности. Немаловажно, что отмечена высокая комплаентность больных, которым назначали фитотерапевтические препараты. По данным ВОЗ, до 80% населения планеты предпочитают лечиться лекарственными средствами природного растительного происхождения. Метод фитотерапии зарегистрирован в РФ и разрешен к применению даже в педиатрии, он практически не имеет противопоказаний, обладает широким спектром профилактических и лечебных видов действия и может применяться как самостоятельно (при неосложненных формах заболеваний), так и в составе комплексной терапии ряда заболеваний ЦНС.

Исходя из этого, представляет интерес поиск лекарственных растений с психотропной активностью, обладающих низкой токсичностью и не уступающих по выраженности фармакологического эффекта современным синтетическим препаратам.

Целью нашего исследования явилось изучение анксиолитической и седатив-

ной активности сухих экстрактов пиона, пассифлоры, полыни, эстрагон и валерианы.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 850 белых беспородных половозрелых крысах-самцах (85 групп по 10 животных в каждой группе), в возрасте 1,5-4 мес., весом 170-230 г. Использовались две модели острого стресса – методика нервно-мышечного напряжения по Селье (иммобилизационный стресс) и методика эмоционально-болевого стресса под действием электрического тока [4].

Плацебо-контролируемая активность препаратов оценивалась в дозах 8,58; 17,16; и 34,32 мг/кг, что с учетом использования видовых коэффициентов пересчета соответствует 100, 200 и 400 мг/70 кг веса человека. Использовались два пути введения – внутрь и внутримышечно, с приготовлением разведений сухих экстрактов в воде для инъекций, в дозах 1,7; 3,4; и 6,8 мг. Препараты вводились как профилактически – за 30 мин. до начала острого стресса, с последующим изучением эффекта через 2 ч после завершения стресса, так и для лечения – непосредственно после завершения стрессорного воздействия с исследованием терапевтического эффекта спустя 3-5 ч.

Предварительную оценку безопасности препаратов проводили субхронически – при ежедневном введении в течение 1 мес. Оценивались коэффициенты массы надпочечников и тимуса, а также частота развития стрессорных язв желудка.

Достоверность различий частот в группах определяли при помощи критерия хи-квадрат. Для таблиц два на два использовалось точное решение Фишера.

Результаты и их обсуждение

Сравнительная оценка выявила, что достоверное различие с контролем и плацебо имели валериана лекарственная и пассифлора, обладающие дозозависимыми профилактическим и лечебным эффектами при любом пути введения. Ни один из исследуемых сухих экстрактов не оказывал значимых нежелательных эффектов. Для сухих экстрактов этих двух растений было проведено изучение наличия бензодиазепинового механизма действия.

Наличие анксиолитического действия оценивали методом четырех пластин, основанным на подавлении ориентировочно-исследовательского поведения грызунов электролевым раздражителем. Крысу помещали на одну из четырех пластин, составляющих пол камеры, и после ознакомления с обстановкой (15 – 30 сек.), при переходе животного с пластины на пластину, оно получало болевое раздражение, подаваемое через пол, в результате чего повышался уровень тревожности и уменьшалось число переходов. Эффект анксиолитиков заключается в уменьшении страха получения болевого наказания и в увеличении числа переходов по пластинам.

В дозе 15 мг/кг антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил вызывал специфический дозозависимый сдвиг в сторону нормы условно-рефлекторного поведения крыс, получавших экстракт валерианы, и не изменял эффект пассифлоры.

Следующим этапом исследований было разделение экстракта валерианы лекарственной на фракции и изучение фармакологической активности каждой из этих фракций на наличие стресс-протекторной активности.

Были получены три фракции: фенольная, кислотная и липофильная. Анксиолитическое действие каждой из фракций оценивалось методом четырех пластин. Эксперимент проводился в два этапа. На первом этапе определяли наиболее активную фракцию. На втором этапе определяли, в какой дозировке данная фракция наиболее активна. Этот эксперимент был выполнен на 35 белых молодых крысах-самцах весом 182±11 грамм (5 групп по 7 крыс в каждой группе):

1. Плацебо-контроль – введение физ. раствора внутрь по зонду;
2. Пустырника экстракт сухой – 17,16 мг/кг внутрь по зонду;
3. Валерианы экстракта кислотная фракция – 17,16 мг/кг внутрь по зонду;
4. Валерианы экстракта липофильная фракция – 17,16 мг/кг внутрь по зонду;
5. Валерианы экстракта фенольная фракция – 17,16 мг/кг внутрь по зонду.
6. Наибольшую активность на первом этапе эксперимента проявила липофильная фракция. На втором этапе изучали, в какой дозе липофильная фракция обладает максимальной фармакологической активностью. Использовались следующие дозы препарата:
 1. Плацебо-контроль – введение физ. раствора внутрь по зонду;
 2. Валерианы экстракта липофильная фракция – 8,58 мг/кг внутрь по зонду;
 3. Валерианы экстракта липофильная фракция – 17,16 мг/кг внутрь по зонду;
 4. Валерианы экстракта липофильная фракция – 34,32 мг/кг внутрь по зонду;

5. Валерианы экстракта липофильная фракция – 68,64 мг/кг внутрь по зонду.

Выводы

Выявлено, что наибольшей фармакологической активностью обладает липофильная фракция валерианы в дозах 17,16 мг/кг и 34,32 мг/кг, что с учетом использования видовых коэффициентов пересчета соответствует 200 и 400 мг/70 кг веса человека.

Сделано предположение, что липофильная фракция экстракта валерианы лекарственной может быть использована в клинических исследованиях стресс-протекторного действия.

Список литературы

1. *Аведисова А. С.* К вопросу о зависимости к бензодиазепинам // Психиатр. и психофармакол. 1999. № 1. С. 24–25.
2. *Аляутдин Р.Н.* Фармакология – 4-е издание, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР. МЕДИА. 2008г. 832 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению. М.: 2002.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У.Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Издательство «Медицина». 2005г. 832 с.
5. *Селье Г.* Стресс без дистресса. М. 1979.

Stress-protector herbal medicine

R.N. Alyautdin, M.D. Guseynov, I.N. Zilfikarov, B.K. Romanov

Standard stress-protector means are benzodiazepines, possessing the undesirable effects limiting their application. Search effective, safe and compliens phytotherapeutic stress-protector of preparations therefore is of interest. Research objective – studying anxiolytic and sedative activity of dry extracts of a peony, a passionflower, a wormwood a tarragon and valeriana medicinal. Research is executed on 850 white not purebred rats-males. Models of sharp stress – a technique of nervously-muscular pressure on Sele (immobilisation), a technique of emotionally-painful stress under the influence of an electric current, a method of "four plates». The comparative estimation has revealed that valeriana medicinal and a passionflower possess dose-relativ preventive and medical effects at any way of introduction.

Key words: stress, herbal medicine, stress-protector.

Современные критерии оценки безопасности состава лекарственных препаратов

О.И. Терёшкина

НИИ фармации Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

На основании результатов сравнительных информационно-аналитических исследований данных литературы, современных требований и рекомендаций отечественной и ведущих зарубежных фармакопей, нормативно-методических документов по вопросу оценки безопасности вспомогательных веществ и примесных соединений разработаны гармонизированные критерии оценки безопасности состава лекарственных препаратов.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, примеси, безопасность, состав лекарственного препарата.

В соответствии с действующим определением, безопасность лекарственных средств – характеристика, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью [4]. Оценка потенциального риска для лекарственных препаратов должна базироваться на сумме научных знаний обо всех возможных аспектах опасности [5]. В связи с современным представлением о безопасности вспомогательных веществ и новым подходом

к оценке безопасности примесей, нельзя не учитывать потенциальный риск вспомогательных веществ и примесных соединений при оценке безопасности состава лекарственного препарата. В подходах к оценке безопасности вспомогательных веществ и примесей в составе лекарственных препаратов может быть много общего с пищевыми и косметическими продуктами, однако, в связи с особенностями применения лекарственных средств у человека, решение проблемы