

# СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ІЗ 8 ВИДІВ РОСЛИН РОДИН SOLANACEAE, PAPAVERACEAE, LAMIACEAE ТА POLEMONIACEAE

В.В.Цивунін, С.Ю.Штриголь, Ю.С.Прокопенко\*, В.А.Георгіяни

Національний фармацевтичний університет  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету\*

Ключові слова: фармакологічний скринінг; лікарські рослини; протисудомна активність

*Проведено скринінгове дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae та Polemoniaceae на моделі коразолових судом у мишей. За результатами дослідження сухі екстракти кропиви собачої водний та 50%-ий спиртовий, сухий екстракт базилику водний та сухий екстракт рутки Шлейхера водний в дозах 100 мг/кг виявляють значну антиконвульсивну активність (спостерігалось вірогідне подовження латентного періоду нападів, зменшення кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу, тяжкості пароксизмів, тривалості судомного періоду та летальності). В той же час сухий екстракт дурману водний та сухий екстракт синюхи водний в аналогічних дозах мають виражені проконвульсивні властивості (зокрема, зменшують латентний період, збільшують кількість судом на 1 мишу та відсоток мишей з тонічними судомами). Отримані результати підтверджують доцільність подальшого вивчення вищенаведених сухих екстрактів на експериментальних моделях судом із різним патогенезом.*

За даними ВООЗ близько 50 млн осіб у світі страждають на епілепсію, з них 90% – це мешканці регіонів, що розвиваються, до яких відноситься Україна [1]. Приблизно у 30% випадків захворювання не піддається лікуванню жодним з існуючих на світовому фармацевтичному ринку антиконвульсантів. Саме тому актуальною залишається проблема пошуку нових потенційних лікарських засобів із протисудомною дією, у тому числі рослинного походження [4].

У літературі є дані про антиконвульсивну активність водних та спиртових екстрактів з рослин родини Solanaceae, Lamiaceae, Polemoniaceae, яка досліджувалась на різних експериментальних моделях [6, 9, 10, 13, 14]. Припускають, що про-

тисудомна активність даних екстрактів може бути частково зумовлена наявністю у фітохімічному складі цих рослин флавоноїдів, похідних кверцетину [11, 12]. За іншими даними антиконвульсивні властивості досліджуваних екстрактів виявляють через окремі компоненти нативних ефірних олій (зокрема сполуки ароматичної будови євгенолу) [7, 8, 9]. Доведено, що механізм протисудомної дії досліджуваних екстрактів полягає в стимуляції центральних бензодіазепінових рецепторів. При цьому відбувається збільшення активності ГАМК, що знижує збудливість нейронів епілептичного вогнища.

Мета даної роботи – скринінгове дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин

Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae та Polemoniaceae на моделі коразолових судом у мишей.

## Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були субстанції рослинної сировини, а саме: сухий екстракт дурману (*Datura stramonium* L., Solanaceae) водний; сухий екстракт блекоти (*Hyoscyamus niger* L., Solanaceae) водний; сухий екстракт рутки Шлейхера (*Fumaria schleicheri* Soy.-Willem., Papaveraceae) водний; сухий екстракт рутки лікарської (*Fumaria officinalis* L., Papaveraceae) водний; сухі екстракти кропиви собачої (*Leonurus cardiaca* L., Lamiaceae) водний та 50%-ий спиртовий; сухий екстракт базилику (*Ocimum basilicum* L., Lamiaceae) водний; сухий екстракт шавлії лікарської (*Salvia officinalis* L., Lamiaceae) водний та сухий екстракт синюхи (*Polemonium caeruleum* L., Polemoniaceae) водний, отримані відповідно до вимог ДФУ.

Фармакологічний скринінг протисудомної дії сухих екстрактів

В.В.Цивунін – провізор-інтерн, старший лаборант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Ю.С.Прокопенко – канд. фармацевт. наук, асистент кафедри якості, стандартизації та сертифікації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

**Вплив досліджуваних сухих екстрактів на перебіг коразолових судом у мишей ( $M \pm m$ ),  $n=115$**

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час загибелі, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	21	80	6,07±0,58	3,57±0,37	100	80,95	4,76±0,28	11,79±1,84	17,49±2,03	47,62
Кропива собача (водний)	9	100	13,21±6,04	2,00±0,44*	88,89**	55,56	3,56±0,56*	5,38±1,85*	9,9	11,11**
Кропива собача (спиртовий)	9	100	17,42±8,06*	1,56±0,53*	77,78**	44,44**	3,00±0,65*	5,10±2,54*	17,92	11,11**
Базилік	6	100	33,75±11,87*	0,83±0,48*	50**	16,70**	2,00±1,00*	1,85±1,80*	13,31	16,67
Рутка лікарська	10	50	9,94±2,52	2,30±0,40*	100	50**	4,50±0,45	9,73±3,20	22,11±1,11	40
	10	100	8,44±2,74	2,40±0,48	100	50**	4,40±0,48	12,55±3,99	26,94±4,64*	40
Рутка Шлейхера	5	50	7,61±1,17	2,80±0,58	100	60	4,60±0,68	7,95±2,76	18,41±3,41	40
	5	100	18,57±10,50*	1,40±0,51*	80**	40**	3,60±1,12	3,47±2,13*	8,42±2,26	40
Блекота	10	50	15,50±5,53*	2,80±0,79	90**	60	4,30±0,65	6,41±2,80	19,79±4,63	50
	10	100	8,27±1,24	2,30±0,40*	100	60	4,20±0,42	8,12±2,57	17,18±0,75	30
Дурман	5	50	4,82±0,30	3,80±1,11	100	80	4,20±0,49	11,86±1,39	19,60	20
	5	100	6,19±0,99	2,00±0,45	100	100**	4,80±0,37	4,05±2,24	9,52	20
Шавлія	5	100	14,71±11,33	2,40±1,22	80**	40**	3,60±1,12	5,31±3,22	9,43±7,24	40
Синюха	5	100	1,94±0,55*	5,80±0,86*	100	100**	5,20±0,49	14,78±4,27	9,11±2,12	60

Примітка. Статистично значущі відмінності відносно контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ): \* – за t-критерієм Стьюдента; \*\* – за кутовим перетворенням Фішера.

тів проводили на моделі коразолових судом у мишей [2]. Використано 115 білих нелінійних мишей-самців масою 15-25 г, яких рандомізували на такі групи: контроль ( $n=21$ ); сухий екстракт кропиви собачої водний, 100 мг/кг ( $n=9$ ); сухий екстракт кропиви собачої спиртовий, 100 мг/кг ( $n=9$ ); сухий екстракт базилику водний, 100 мг/кг ( $n=6$ ); сухий екстракт рутки лікарської водний, 50 мг/кг ( $n=10$ ); сухий екстракт рутки лікарської водний, 100 мг/кг ( $n=10$ ); сухий екстракт рутки Шлейхера водний, 50 мг/кг ( $n=5$ ); сухий екстракт рутки Шлейхера водний, 100 мг/кг ( $n=5$ ); сухий екстракт блекоти водний, 50 мг/кг ( $n=10$ ); сухий екстракт блекоти водний, 100 мг/кг ( $n=10$ ); сухий екстракт дурману водний, 50 мг/кг ( $n=5$ ); сухий екстракт дурману водний, 100 мг/кг ( $n=5$ ); сухий екстракт шавлії лікарської водний, 100 мг/кг ( $n=5$ ); сухий екстракт синюхи водний, 100 мг/кг ( $n=5$ ). Дози сухих екстрактів обрано з урахуванням

даних літератури [7, 10, 13, 14]. Тварини експериментальних груп отримували внутрішньошлунково водний розчин відповідного сухого екстракту у вищезазначених дозах у профілактичному режимі протягом 2 днів, востаннє за 30 хв до введення конвульсанта. Мишам групи контрольної патології у такому ж режимі вводили внутрішньошлунково воду очищену в аналогічному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси тіла). Водний розчин пентилентетразолу (коразол, Sigma) у дозі 80 мг/кг вводили підшкірно [2, 5]. Механізм судомної дії коразолу зумовлений пригнічувальним впливом на ГАМК<sub>A</sub>-сайт бензодіазепінових рецепторів та, як наслідок, зниженням ГАМК-ергічних гальмівних процесів. Оцінку протисудомної дії проводили за такими показниками: латентний період клонічних або тонічних судом, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, тяжкість пароксизмів

у балах, тривалість судомного періоду, час загибелі та летальність. Якщо судоми не наставали протягом 1 год, вважали, що латентний період дорівнює 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 – здригання, 2 – маневний біг, 3 – клонічні напади, 4 – клоніко-тонічні судоми з боковим положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин. Для оцінки статистичної значущості відмінності результатів використовували t-критерій Стьюдента, а при обліку в альтернативній формі (виживання – загибель, % мишей з клонічними та тонічними судомами) – кутове перетворення Фішера.

### Результати та їх обговорення

Отримані дані наведено в таблиці. Сухий екстракт кропиви собачої водний майже в 1,8 рази зменшував кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу переважно за рахунок пригнічення клонічної фази, в 1,3 рази

знижував тяжкість нападів та в 2,2 рази зменшував тривалість судомного періоду, до того ж на 36,1% зменшував летальність відносно групи контрольної патології. Також у досліджуваній групі спостерігається невірогідна тенденція до подовження латентного періоду судом.

Сухий екстракт кропиви собачої, при отриманні якого використовували 50%-ий спирт етиловий, виявив виразнішу протисудомну дію. В досліджуваній групі спостерігалось вірогідне подовження латентного періоду в 2,9 рази, зменшення кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу в 2,3 рази (за рахунок пригнічення як клонічної, так і тонічної фази), зменшення тяжкості судом в 1,6 рази та тривалості судомного періоду в 2,3 рази, а також зниження летальності на 36,5% відносно групи контрольної патології. Вищий протисудомний ефект сухого екстракту кропиви собачої спиртового порівняно з водним може бути пов'язаний із більш повним екстрагуванням діючих речовин (зокрема, компонентів ефірних олій) з лікарської рослинної сировини амфіфільним розчинником.

У групі тварин, які отримували сухий екстракт базилику водний, спостерігалось збільшення латентного періоду в 5,6 рази, зменшення кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу в 4,3 рази (за рахунок пригнічення як клонічної, так і тонічної фази), зниження тяжкості нападів у 2,4 рази та тривалості судомного періоду в 6,4 рази, що свідчить про виразний протисудомний ефект досліджуваного екстракту. Також знижувалася летальність на 31,0%, проте ця різниця не є статистично значущою.

У тварин експериментальних груп, яким вводили сухий екстракт рутки лікарської водний, спостерігалось достовірне

зменшення кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу в середньому в 1,6 рази переважно за рахунок пригнічення тонічної фази (в дозі 50 мг/кг), а також збільшення часу загибелі в 1,5 рази (в дозі 100 мг/кг).

Показники групи, тварини якої отримували сухий екстракт рутки Шлейхера водний в дозі 50 мг/кг, вірогідно не відрізнялись від показників групи контрольної патології. Проте в групі, тваринам якої вводили сухий екстракт рутки Шлейхера водний в дозі 100 мг/кг, спостерігалось збільшення латентного періоду в 3,1 рази, зменшення кількості клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу в 2,6 рази (за рахунок пригнічення клонічної і тонічної фаз) та зменшення тривалості судомного періоду в 3,4 рази по відношенню до аналогічних показників групи контрольної патології, що свідчить про наявність у досліджуваного сухого екстракту значної протисудомної активності.

Слабку протисудомну дію, імовірно зумовлену наявністю флавоноїдів у хімічному складі, виявив сухий екстракт блекоти водний, який у дозі 50 мг/кг викликав достовірне збільшення латентного періоду в 2,6 рази та зменшення кількості мишей із клонічними судомами на 10%; у дозі 100 мг/кг вірогідно зменшував кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу в 1,6 рази відповідно до аналогічних показників групи контрольної патології. Невисока антиконвульсивна активність, можливо, зумовлена протидіючим впливом гіосціаміну, який у значній кількості міститься в досліджуваному екстракті. Як відомо, тропанові алкалоїди у високих дозах спричиняють збудження [11], що також може пояснювати помірну проконвульсивну дію сухого екстракту дурману водного, який у дозі 100 мг/кг на 19,1% збільшує

кількість тварин із тонічними судомами.

Слабкі антиконвульсивні властивості виявив сухий екстракт шавлії лікарської водний, який у дозі 100 мг/кг сприяв зменшенню кількості мишей з клонічними судомами на 20,0%, із тонічними пароксизмами – на 41,0%, суттєво не впливаючи на інші показники.

Сухий екстракт синюхи водний в дозі 100 мг/кг викликав скорочення латентного періоду в 3,1 рази та збільшення кількості мишей із клоніко-тонічними судомами в 1,6 рази переважно за рахунок збільшення кількості тварин із тонічними нападами. Це свідчить про значну проконвульсивну активність досліджуваного об'єкта, що дисоціює з даними щодо седативних властивостей екстракційних препаратів синюхи [3], тобто їх пригнічувального впливу на ЦНС.

Отже, визначені перспективні для подальшого поглибленого дослідження сухі рослинні екстракти, а саме екстракти кропиви собачої водний та 50%-ий спиртовий, екстракти базилику та рутки Шлейхера водні.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведені скринінгові дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae та Polemoniaceae на моделі коразолових судом у мишей.

2. Лідерами за протисудомною дією є сухі екстракти кропиви собачої водний та 50%-ий спиртовий, сухий екстракт базилику водний та сухий екстракт рутки Шлейхера водний в дозах 100 мг/кг.

3. Результати скринінгу підтверджують доцільність подальшого вивчення вказаних об'єктів на моделях судом із різним патогенезом та розробки на їх основі потенційних протиепілептичних лікарських засобів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/index.html). – 27.05.2012.
2. Головенко М.Я., Громов Л.О. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: Метод. рекомендації. – К.: Авіценна, 2003. – 26 с.
3. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія. – Х.: Вид-во «Прапор», 2000. – 704 с.
4. Пандей Ш., Шукла Ш., Пандей Д., Сривастава Р.С. // Успехи химии. – 2011. – Т. 80, №2. – С. 187-196.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. чл.-кор. РАМН, профессора Р.У.Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
6. Bora K.S., Arora S., Shri R. // J. of Ethnopharmacol. – 2011. – Vol. 137, №3. – P. 1360-1365.
7. De Almeida R.N., Agra M. de F., Maior F. N., de Sousa D. P. // Molecules. – 2011. – Vol. 16, №3. – P. 2726-2742.
8. Freire C.M., Marques M.O., Costa M. // J. of Ethnopharmacol. – 2006. – Vol. 105, №1-2. – P. 161-166.
9. Gomes Silva M.I., Gomes Silva M.A., de Aquino Neto M.R. et al. // Fitoterapia. – 2009. – Vol. 80, №8. – P. 506-513.
10. Hogade M.G., Vanita C., Digge V. // Intern. Res. J. of Pharmacy. – 2011. – Vol. 2, №1. – P. 275-278.
11. Li J., Shi J., X. Yu et al. // Chinese Herbal Medicines. – 2011. – Vol. 2, №3. – P. 117-126.
12. Ma C.Y., Liu W.K., Che C.T. // J. Nat. Prod. – 2002. – №65. – P. 206-209.
13. Reza H.M., Mohammad H., Golnaz E., Gholamreza S. // Pak. J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 22, №3. – P. 308-321.
14. Wannang N.N., Anuka J.A., Kwanashie H.O. et al. // African Health Sci. – 2008. – Vol. 8, №2. – P. 74-79.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.09.2012 р.