

УДК 615.322:615.217.34

## ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ

В.А. Куркин, А.В. Дубишев, О.Е. Правдивцева, Л.Н. Зимина,  
ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»

*Куркин Владимир Александрович, д. фарм. н., профессор – e-mail: vakur@samaramail.ru*

Зверобоя трава является перспективным сырьем для получения отечественных эффективных антидепрессантных лекарственных средств. Разработанные нами препараты «Зверобоя настойка» и «Зверобоя экстракт сухой», а также флавоноид бисапигенин, выделенный нами из травы зверобоя продырявленного, были исследованы на белых беспородных крысах в тесте «Отчаяние» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» для выявления антидепрессантной и анксиолитической активности. Было установлено, что разработанные потенциальные лекарственные средства, а также бисапигенин, обладают выраженной антидепрессантной и анксиолитической активностью.

**Ключевые слова:** зверобоя трава, флавоноиды, антраценпроизводные, бисапигенин.

The St.-John's wort (*Hypericum perforatum* L.) herbs is the perspective drugs for obtaining of antidepressive preparations. The comparative study of the antidepressive and anxiolytic activities of the developed by us preparations "Hyperici tincture" and "Hyperici extract dry", and also flavonoid 3,811-biapigenin isolated from herbs of *Hypericum perforatum* L. was carried out. The pharmacological investigations of substances from *Hypericum perforatum* on white rats with use of the test of "desperation" and method of the raised crosswise labyrinth were carried out. There was established that the new phytopharmaceuticals and 3,811-biapigenin have the pronounced antidepressive and anxiolytic activities.

**Key words:** *Hyperici herba*, flavonoids, anthracenderivatives, biapigenin.

### Введение

В настоящее время депрессия является достаточно распространенным заболеванием ЦНС, причём существует тенденция к росту данной заболеваемости [1]. Среди главных причин этого явления можно назвать стресс, психоэмоциональное напряжение и экологическое неблагополучие окружающей среды. Эффективными средствами для лечения и профилактики различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) являются лекарственные средства на растительной основе. Это связано с тем, что фитопрепараты сочетают в себе широту и мягкость терапевтического действия. Кроме того, препараты на основе лекарственных растений зачастую значительно дешевле химиопрепаратов. Перспективным источником растительных средств, на основе которого возможно получение отечественных эффективных антидепрессантных препаратов, является зверобоя трава.

Трава зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) широко применяется в нашей стране в качестве противо-

воспалительного, антимикробного и вяжущего лекарственного средства [2, 3, 4]. В то же время, за рубежом этот вид сырья является основой для антидепрессантных препаратов, таких как «Деприм», «Негрустин», «Гелариум Гиперикум» и др. [5, 6]. Однако, несмотря на широкое применение препаратов на основе травы зверобоя, остаётся открытым вопрос относительно того, какая группа биологически активных соединений обуславливает антидепрессантный эффект. Следствием этого является отсутствие унифицированного подхода к анализу сырья и препаратов зверобоя. Создание импортозамещающих антидепрессантных препаратов возможно только на основе детального изучения химического состава сырья зверобоя, физико-химических и фармакологических свойств индивидуальных соединений. В литературных источниках сообщается о наличии антидепрессантных свойств гиперцицина и гиперфорина, причём для последнего компонента нами также выявлена нейротропная активность [5]. Ранее нами также был обнаружен выраженный

антидепрессантный эффект для флавоноида гиперозида, однако не подтверждены данные зарубежных учёных относительно антидепрессантных свойств для рутина [7]. Следовательно, с учётом сложности химического состава травы зверобоя, а также противоречивости литературных данных относительно фармакологических свойств, работа по выделению индивидуальных соединений из травы зверобоя и исследованию их нейротропной активности в сравнении с комплексными препаратами представляется актуальной и важной.

Разработанный нами подход к анализу сырья и препаратов травы зверобоя, сочетающий в себе определение суммы флавоноидов и антраценпроизводных и позволяющий проводить оценку содержания основных БАС в сырье и препаратах зверобоя [6], создал предпосылки для получения новых антидепрессантных лекарственных средств «Зверобоя настойка» и «Зверобоя экстракт сухой».

**Целью настоящей работы** является изучение нейротропной активности потенциальных лекарственных препаратов и некоторых индивидуальных биологически активных соединений зверобоя травы.

### Материал и методы

Как известно, для депрессии характерно проявление чувства страха и тревоги, поэтому оценку нейротропной активности проводили с использованием теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» (анксиолитическая активность) и «Отчаяние» (антидепрессантная активность) [8]. Методика теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» позволяет выявить анксиолитическую активность лекарственных препаратов [8]. Она основана на способности животных под действием препаратов преодолевать естественный страх перед падением с высоты и открытыми площадками. Тест «Отчаяние» позволяет выявить антидепрессантную активность потенциальных лекарственных препаратов [8]. При этом в течение пяти минут фиксируется время активных попыток животных выбраться из воды. Исследования проводили на белых беспородных крысах обоего пола, которые содержались в условиях вивария на обычном рационе. В каждом опыте нами были использованы по восемь животных. Исследуемые препараты вводили внутривентриально через зонд в течение 10 дней. Последний раз вводили за 30 мин. до начала исследования. В качестве препаратов сравнения нами были использованы феназепам в дозе 0,5 мг на кг массы тела животного для оценки анксиолитического действия, а также amitriptilin в дозе 5 мг/кг для сравнения антидепрессантного эффекта фитопрепаратов. В качестве препаратов сравнения использованы не только синтетические вещества феназепам (анксиолитик) и amitriptilin (антидепрессант), но и препарат на основе растительного сырья «Деприм». В случае последнего таблетки освобождали от оболочки и растирали в фарфоровой ступке. Данный препарат смешивали с раствором крахмала и вводили животным из расчета 10 мг/кг.

Исследованы потенциальные лекарственные препараты «Зверобоя настойка» и «Зверобоя экстракт сухой». Препарат «Зверобоя настойка» (1:5) получали из травы зверобоя продырявленного с использованием в качестве экстрагента 70% этилового спирта, в отличие от промышленного аналога, для которого используется 40% этиловый спирт. Как было показано ранее [4], «Зверобоя настойка» отличается от препарата с аналогичным названием, выпускаемого промышленным способом, более высоким содержанием основных БАС.

Лекарственное средство «Зверобоя экстракт сухой» получали из травы зверобоя продырявленного путём экстракции 70%-м этиловым спиртом с последующим упариванием и высушиванием под вакуумом. Для эксперимента использовали сухой экстракт в дозе 2 мг/кг. При этом вводили животным препарат, смешанный с 1%-м раствором крахмала. Контрольная группа крыс при этом получала 1%-й раствор крахмала.

Содержание основных БАС в исследуемых препаратах отражено в таблице 1.

Кроме того, нами были исследованы биологические свойства 3,8''-бисапигенина – индивидуального БАС, выделенного нами ранее из травы зверобоя продырявленного с помощью колоночной хроматографии [9, 10]. Данный флавоноид вводили однократно, параллельно сравнивали эффекты однократного введения препаратов сравнения – феназепам (анксиолитик) и amitriptilin (антидепрессант).

**ТАБЛИЦА 1.**  
*Содержание основных БАС в исследуемых препаратах*

№ п/п	Препарат	Содержание флавоноидов в пересчете на рутин (%)	Содержание антраценпроизводных в пересчете на гиперцин (%)
1.	Зверобоя настойка	0,61	0,011
2.	Зверобоя экстракт сухой	17,5	0,515
3.	Деприм	3,2	0,137

Статистическую обработку экспериментальных данных исследований (P=95%) проводили с помощью программ StatSoft Statistica 6.0 и Microsoft Excel.

### Результаты и обсуждение

Полученные результаты наглядно свидетельствуют о выраженном антидепрессантном действии фитопрепаратов на основе зверобоя травы, сравнимом с эффектом amitriptilin. Как видно из результатов, приведенных в таблицах 2–5, под действием исследуемых препаратов существенно увеличивается время активных попыток животных выбраться из воды. Так, сухой экстракт зверобоя увеличивает антидепрессантный эффект почти в два раза по сравнению с контролем. «Зверобоя настойка» и «Деприм» увеличивают время движения животного в эксперименте на 25% и 48% соответственно (таблица 4). У исследуемых фитопрепаратов обнаружена также некоторая анксиолитическая активность. Фитопрепараты

значительно увеличивают время пребывания животных на открытых площадках приподнятого крестообразного лабиринта. Причём в случае исследования настойки зверобоя продырявленного время пребывания животного на центральной площадке приподнятого крестообразного лабиринта увеличивается в два раза. В случае сухого экстракта зверобоя и препарата «Деприм» в два раза возрастает время пребывания животных в открытых рукавах (таблица 2). Следует отметить, что разработанный нами препарат «Зверобоя экстракт сухой» обладает более выраженной нейротропной активностью по сравнению с зарубежным лекарственным средством «Деприм», причем последний, с учётом содержания основных БАС в анализируемых лекарственных средствах (таблица 1), животным вводили в большей дозировке.

**ТАБЛИЦА 4.**

Результаты исследования поведения животных в методике теста «Отчаяние» ( $M \pm m$ )

№ п/п	Название препарата	Время активного движения
1.	Контроль	78,3±13,8
	Зверобоя настойка	97,9±15,2
2.	Контроль	63,6±8,6
	Зверобоя экстракт сухой	121,3±10,0**
3.	Контроль	63,6±8,6
	Деприм	94,3±12,3
4.	Контроль	64,2±7,4
	Амитриптилин	138,3±11,9**

Примечание: \*\* при  $P \leq 0,01$ .

Обнаруженная нами антидепрессантная активность флавоноидного вещества бисапигенина показывает, что этот компонент также влияет на развитие фармакотерапевтического эффекта препаратов зверобоя. При исследовании антидепрессантной активности происходит увеличение времени

движения животных на 58% (таблица 5). В случае исследования анксиолитической активности бисапигенина увеличивается время пребывания на центральной площадке на 81%, а пребывание в открытых рукавах возрастает в 6 раз (таблица 3). Это обстоятельство является очень важным, ведь данный компонент является уникальным для зверобоя травы. Следовательно, необходимым условием является обнаружение этого компонента при фитохимическом исследовании сырья и препаратов зверобоя травы.

**ТАБЛИЦА 5.**

Результаты исследования поведения животных в методике теста «Отчаяние» ( $M \pm m$ )

№ п/п	Название препарата	Время активного движения
1.	Контроль	91,7±6,9
2.	Бисапигенин	145,0±10,6*
3.	Амитриптилин	103,0±8,3

Примечание: \* - различия достоверны по отношению опыта и контроля при  $P \leq 0,05$ .

### Выводы

1. Потенциальные лекарственные препараты «Зверобоя настойка», «Зверобоя экстракт сухой» обладают выраженным антидепрессантным и некоторым анксиолитическим действием.

2. Флавоноид бисапигенин, выделенный нами из травы зверобоя продырявленного, обладает выраженной антидепрессантной и анксиолитической активностью.

3. Бисапигенин является одним из характерных компонентов травы зверобоя, поэтому целесообразным является его обнаружение при стандартизации сырья и препаратов данного растения.


**ТАБЛИЦА 2.**

Результаты исследования поведения животных в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт» ( $M \pm m$ )

№ п/п	Название препарата	Латентный период, секунды	Пребывание в открытых рукавах, секунды	Пребывание в закрытых рукавах, секунды	Пребывание на центральной площадке, секунды	Число заходов в открытые рукава	Число заходов в закрытые рукава
1.	Контроль	4,4±2,2	4,2±2,0	287,5±3,9	3,9±1,2	0,7±0,3	2,4±4,3
	Зверобоя настойка	8,6±5,6	2,5±1,6	280,5±6,5	8,4±3,7	0,3±0,2	2,1±0,6
2.	Контроль	2,3±0,8	15,3±12,1	236,7±37,56	47,3±28,1	1,3±0,8	2,8±0,9
	Зверобоя экстракт сухой	3,4±0,8	30,7±15,4	213,3±31,9	52,6±18,6	2,6±1,2	3,4±0,5
3.	Контроль	1	8,3±5,9	275,7±15,1	16±9,4	0,7±0,4	2,7±0,8
	Деприм	1,1±0,1	18,5±9,8	154,6±49,4	125,8±47,0*	2,0±0,57	2,4±0,5
4.	Контроль	1,7±0,7	4,7±2,2	278,2±6,7	15,3±6,4	3,3±1,3	2,8±0,7
	Феназепам	2,6±1,0	37,0±27,3	224,2±38,4	36,2±12,7	4,2±2,1	3,4±0,8

Примечание: \* – различия достоверны по отношению опыта и контроля при  $P \leq 0,05$ .

**ТАБЛИЦА 3.**

Результаты исследования поведения животных в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт» ( $M \pm m$ )

№ п/п	Название препарата	Латентный период, секунды	Пребывание в открытых рукавах, секунды	Пребывание в закрытых рукавах, секунды	Пребывание на центральной площадке, секунды	Число заходов в открытые рукава	Число заходов в закрытые рукава
1.	Контроль	1,7±0,7	4,7±2,2	278,2±6,7	15,3±6,4	3,3±1,3	2,8±0,7
2.	Бисапигенин	2,2±0,8	28,9±11,8	244,5±20,7	27,7±15,7	3,3±1,6	2,8±0,8
3.	Феназепам	2,6±1,0	37,0±27,3	224,2±38,4	36,2±12,7	4,2±2,1	3,4±0,8

## ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А., Гладунова Е.П., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Анализ номенклатуры антидепрессантных лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации. //Фармацевтический менеджмент. 2008. № 3. 3–5.
2. Государственный реестр лекарственных средств. Т. 1. Официальное издание. М. 2004. 1404 с.
3. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для фармац. вузов. 2-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава». 2007. 1239 с.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Раеoniaceae – Thymelaeaceae. Л.: Наука. 1985. С. 11–19.
5. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Кадацкая Д.В., Запесочная Г.Г., Жданов И.П. Исследование сырья и препаратов зверобоя. // Фармация. 2005. Т. 53. № 3. С. 23–25.
6. Правдивцева О.Е. Изучение вопросов оптимизации методик получения и анализа препарата «Зверобоя настойка». /Изв. Самарского научного центра Российской академии наук. (Спец. выпуск «XII Конгресс «Экология и здоровье человека»). 2007. Т. 2. С. 191–194.
7. Bittenwerck V. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. //Planta Medica. 2000. V. 66. P. 3–6.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. /Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Издательство «Медицина». 2005. 832 с.
9. Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Флавоноиды надземной части *Hypericum perforatum*. //Химия природных соединений. 2007. № 5. С. 512–513.
10. Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Зверобой: итоги и перспективы создания лекарственных средств. Самара: ГОУ ВПО «СамГМУ»; ООО «Офорт». 2008. 127 с.