

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

БЮСАЛЯ РАФИК ГЫЗЫ ГАРАХАНОВА
ФАРМАКОАДАПТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА
ФИТОКОМПОЗИЦИИ РОЗХМЕЛИСПОРИЦА

3209.01– «Фармакология, клиническая фармакология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по биологии

Баку – 2015

Диссертационная работа выполнена в отделе фармакологии и токсикологии Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета.

Научный руководитель:

– доктор наук по биологии, профессор

Р.А.АХУНДОВ

Научный консультант:

– доктор философии по фармации

С.А.ТАГИЕВ

Официальные оппоненты:

– доктор наук по фармации, профессор

М.Н.ВЕЛИЕВА

– доктор наук по медицине

Н.А.ГАСАНОВ

Ведущая организация: Кафедра фармации Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. Азиза Алиева

Защита диссертации состоится «_31_»_03_ 2015 г. в «___» ч. на заседании разового Диссертационного совета BFD 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ - 1022, Баку, ул. Марданов Гардашлары, 100 (физико - химический корпус АМУ, кафедра патофизиологии, II этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 г.

Ученый секретарь разового

Диссертационного совета BFD 03.013

доктор наук по медицине,

профессор

М.Г.АЛЛАХВЕРДИЕВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В прогнозах на 2010-2020 годы специалистами в области психоневрологии фиксируется внимание на разработке психотропных средств, снижающих утомляемость, улучшающих память, аналитические возможности, способность к обучению и сохранению краткосрочной и долговременной памяти, улучшающих настроение [Александровский Ю.А., 2010; Voronina T.A., 2012; Bolkunov A.V. et al., 2010]. Среди населения в последние десятилетия, под действием различных факторов, отмечаются депрессивные состояния, снижение адаптации организма, синдром хронической усталости и прочее. Наряду с внешними факторами (техногенными, атропогенными, социальными, экологическими) для возникновения данных отклонений большое значение имеют нарушения эндоэкологии организма человека, психологического равновесия, изменение внутреннего физиологического состояния, дезинтеграция нервной деятельности, ослабление иммунной системы, в результате которых создаются благоприятные условия для возникновения депрессивного состояния, дезадаптации к внешним факторам, возникновение хронической усталости. Последнее имеет решающее значение в плане уменьшения как умственной, так и физической работоспособности у части населения [Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., 1994]. Нейропсихическое утомление сопровождается депрессивными и тревожными реакциями, раздражительностью, эмоциональной лабильностью и снижением психомоторной активности [Вальдман А.В., 1993].

Наряду с синтетическими средствами для лечения и коррекции депрессивного и дезадаптационного состояния все большее внимание уделяется адаптогенным и актопротекторным средствам растительного происхождения, конкретно, многокомпонентным фитокомпозициям [Зульфугарова Н., 2007, Джалилова К.И., 2010 и др.]. Во-первых, из-за доступности и относительной дешевизны, во-вторых, из-за высокой тропности к тканям и системам организма, а также безопасности применения. В этом контексте поиск и изучение сбалансированных систем на растительной основе для лечения и коррекции психоэмоционального напряжения, дезадаптации, хронической усталости, гипоксического состояния является научно и практически значимым.

Предлагаемая сотрудниками кафедры фармацевтической техноло-

гии, экономики и организации фармации, а также отдела фармакологии и токсикологии Научно - исследовательского центра (НИЦ) Азмедуниверситета новая фитокомпозиция розхмелиспорица может отвечать указанным требованиям. В состав лекарственного сбора входят произрастающие или культивируемые в основном в Азербайджанской республике и заготовленные в экологически чистых районах лекарственные растения розмарин лекарственный (*Rozmarinus officinalis L.*), хмель обыкновенный (*Humulus lupulus L.*), мелисса лекарственная (*Melissa officinalis L.*), горец птичий или спорыш (*Polygonum aviculare L.*) и корица (*Cinnamotum*), которые издавна широко и успешно используются как в народной, так и официальной медицине в качестве успокаивающего, болеутоляющего, противосудорожного и повышающего работоспособность средства. В целом, предлагаемая фитокомпозиция, оказывающая направленное действие на функцию центральной нервной системы (ЦНС), может представлять интерес в качестве средства регуляции адаптации при нервных срывах, гипоксии на фоне физического и умственного утомления, при затяжной депрессии и прочее, что доказывает актуальность данной работы.

Целью исследования явилась разработка оптимальной технологии получения новой фитокомпозиции розхмелиспорицы, предложение рациональных лекарственных форм, исследование ее адаптогенного и фармако-токсикологического действия, выявление сопутствующих сторон и безопасности применения в эксперименте.

В связи с целью были поставлены следующие конкретные **задачи**:

1. разработать технологические условия получения экстракта из сбора 5 растений; на основе экстракта приготовить лекарственные формы в виде фитогранул и фитотаблеток;
2. определить оптимальные дозы для экспериментальных исследований;
3. выявить общее действие и спектр фармакологической направленности нового средства;
4. изучить специфическую адаптогенную активность и некоторые механизмы действия новой фитокомпозиции;
5. выявить сохранность, переносимость и безопасность новой фитосистемы.

Научная новизна работы. Впервые на основе лекарственно-растительных ресурсов Азербайджана разработана и подтверждена патентом новая фитокомпозиция под условным названием розхмелиспорица с актопротекторной и адаптогенной активностью для коррекции депрессии, синдрома хронической усталости и гипоксии. Исходя из факта, что адаптация есть совокупность приспособительных проявлений организма в ответ на различные раздражители (стресс, гипоксия, интоксикация, травма, инфекция, географические перемещения, изменение часовых поясов и т.д.) создание новых корректоров может иметь важную научно-практическую значимость. Используя принципы фармацевтической технологии, получены современные лекарственные формы в виде фитогранул и фитотаблеток. Осуществлена оценка фармакологической активности новой фитокомпозиции, показана ее адаптогенная и противогипоксическая активность, выявлено преимущество по сравнению с существующими аналогами, например с ново-пасситом в эксперименте. Определены основные направления к применению в практической медицине. В рамках изучения противогипоксической активности розхмелиспорицы впервые были даны сведения об антигипоксической активности жидкого экстракта элеутерококка и ново-пассита.

Практическая значимость работы заключается в реализации программы внедрения новых фитопрепаратов в плане обеспечения населения республики медикаментами на основе собственных лекарственно-растительных ресурсов. Обосновывается выполненная работа как перспективная с позиции удовлетворения запросов населения республики доступными, дешевыми фитопрепаратами. Всемирно известно разнообразие флоры Азербайджана, которая представлена уникальными эндемическими растениями, богатыми биологически активными веществами, в том числе эфирными маслами. Именно данная фитоформула используется наиболее часто при различных заболеваниях, в том числе нервной системы. В этом отношении научный маркетинг, биофармацевтические изыскания и биотехнологические разработки новых проектов позволят создать усовершенствованные системы, так называемые «**монопрепараты все в одном**», со спектром регулирования нарушенной центральной нервной системы.

Внедрение результатов в практику. В результате поиска, разработки и фармакологического изучения новой фитокомпозиции розхмелиспорицы, в частности его адаптогенной, актопротекторной и

противогипоксической активности, удалось создать доступное средство для лечения и коррекции весьма распространенной в последние годы синдрома хронической усталости и затяжного депрессивного состояния. Собственными исследованиями представлены современные формы препарата в виде фитогранул и фитотаблеток, определена их фармакологическая активность, переносимость и безопасность применения.

С учетом положительных доклинических результатов материалы по активности новой фитокомпозиции розхмелиспорицы будут направлены в Фармакологический и Фармакопейный Экспертный Совет Минздрава Республики для регистрации в качестве нового средства. Основанием к рекомендации является полученный в 2013 году национальный **патент** «Фитокомпозиция для лечения синдрома хронической усталости и гипоксии».

Материалы о фармакоадаптогенной активности новой фитокомпозиции демонстрированы на I Бакинском фестивале науки и I Республиканской выставке "Интеллектуальная собственность и Инновация", организованных по инициативе Национальной Академии Наук Азербайджана, в 2014 году.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- обоснована и экспериментально доказана целесообразность поиска новой фитокомпозиции на основе лекарственно-растительных ресурсов Азербайджана с целью психофармакологического регулирования состояния дезадаптации, утомления и гипоксии;

- осуществлен сбор и подбор сырья для получения фитокомпозиции розхмелиспорицы, определены оптимальные технологические условия получения жидкого и сухого экстракта; технологическими приемами из сухого экстракта получены лекарственные формы розхмелиспорицы в виде фитогранул и фитотаблеток для последующего апробирования;

- экспериментально определены оптимальные дозы для выявления фармакологической активности розхмелиспорицы;

- использованы и разработаны адекватные модели для выявления адаптогенной активности и синдрома хронической усталости;

- определен основной спектр фармакологических эффектов розхмелиспорицы, проведен анализ некоторых механизмов действия новой фитоформулы;

- осуществлена доклиническая оценка переносимости, безвред-

ности и безопасности розхмелиспорицы.

Связь исследования с проблемным планом медицинских наук. Диссертационная работа являлась частью тематического плана научно-исследовательской работы «Выявление фармакоадаптогенных свойств оригинальной фитокомпозиции на основе флоры Азербайджана» Научно-исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета (гос. регистр. AZ № 01.11.40.92).

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены, обсуждены и опубликованы на: XVI Международной научной конференции «Человек и лекарство» (Москва, 2009), XIII Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век» (Египет, Хургада, 2010), Международной научной конференции, посвященной 80-летию Азербайджанского медицинского университета (Баку, 2010), 4-ой Международной научной конференции «Индивидуальная чувствительность к психотропным веществам» (Москва, 2010), XV Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век» (ОАЭ, Дубай, 2011), конференции, посвященной 115-летию А.М.Алиева (Баку, 2012), конференции, посвященной 90-летию засл. деят. науки, проф. З.Т.Гулиевой (Баку, 2013), межлабораторной и межкафедральной конференции сотрудников Азербайджанского медицинского университета (Баку, 2012, 2013), на семинаре апробационного совета, организованном при Диссертационном совете BFD 03.013 Азербайджанского медицинского университета (Баку, 2014).

Публикации. По материалам выполненной диссертации опубликовано 12 научных работ (5 журнальных статей и 7 тезисов), получен национальный патент «Фитокомпозиция для лечения синдрома хронической усталости и гипоксии» за № I 2013 0035 от 11.07.2013 года.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 169 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 3-х глав собственного исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Работа проиллюстрирована 19 таблицами и 12 рисунками, включая приложение. Библиография представлена 280 научными работами, из которых 31 на азербайджанском и 249 на иностранном языках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опираясь на современные методологические подходы изыскания лекарственных средств среди лекарственно-растительных ресурсов Азербайджанской Республики, в настоящей работе приведены технологические и фармакологические приемы изыскания и исследования новых фитокомпозиций [Дамиров И.А., 1995, Керимов Ю.Б., 2007; Тагиев С.А., 2009; Ахундов Р.А., 2010].

На первом этапе исследования, в задачу которого входили сбор, сушка, получение экстракта и анализ лекарственно-растительного сырья технологическими приемами (перебор сырья, измельчение, просеивание, взаимодействие с экстрагентом и другие) было получено водное извлечение. После технологических манипуляций получали растворимый в воде экстракт под условным названием «роз-хмелиспорица».

На втором этапе исследования было развернуто экспериментальное изучение по выявлению общей фармакологической активности средства, определению качественных и количественных психофармакологических особенностей действия новой фитокомпозиции с целью выявления места ее в общем ряду психотропных препаратов [Фисенко В.П. и др., 2000]. Так, для оценки влияния на поведенческую мотивацию экспериментальных животных были использованы различные методы условных и безусловных рефлексов [Воронина Т.А. и др., 2004]. Модель экспериментальной эпилепсии создавали методом введения конвульсантов (тиосемикарбазида) в судорожных дозах. Для выявления изменения ректальной температуры под действием изучаемого средства, которая наблюдается при тех или иных отклонениях в поведении животных (стресс, адинамия и другие), использовали высокочувствительный электротермометр.

Более специфические методики использовали при нарушении поведения животных, например в условиях нарушения памяти, у необученных и обученных животных в Т и U-образном лабиринте. Зоосоциальное поведение грызунов исследовали по изменению эмоционального спектра при нанесении тест-стимулов (прикосновение, поглаживание, толчок, боль и другие) по А.В.Вальдману (1992). Для выявления толерантности к алкоголю использовали методику взаимодействия испытуемого средства с этанолом в его токсической дозе [Буров

Ю.В., Кампов-Полевой А.Б., 2000]. Противогипоксический эффект испытуемой фитоформулы исследовали используя комплекс методик моделирования гипоксии различного генеза (гипобарическую, нормобарическую/гиперкапническую, гемическую/метгемоглобиновую).

Учитывая требования по внедрению новых лекарственных веществ, обязательным является выявление переносимости и безопасности испытуемого средства у экспериментальных животных. В этих целях изучаются острая суточная токсичность, а также субхроническая переносимость средства при повторном, 15-тидневном введении средства [Беленький М.Л., 1986].

Исходя из требований эксперимента, были подобраны рабочие дозы нового средства, которые составили 1/10 или 1/20 от летальной дозы (LD_{50}), т.е. 50-100 мг/кг. Введение средства в виде растворимого водного экстракта осуществлялось, внутрь, внутривентально и подкожно за 30-40 минут до эксперимента в дозах 50-100 мг/кг. Эффекты веществ в каждой дозе были изучены на 6-12 животных. Всего в исследовании использовано 430 беспородных белых мышей обоего пола, 22 крысы и 6 кроликов. Все исследования проводились в сопоставлении с широко используемыми фитопрепаратами нейротропного действия (ново-пассит и жидкий экстракт элеутерококка), препаратами для лечения гипоксии и нейропсихического утомления (диазепам, пирацетам, мексидол), а также фармакологическими анализаторами (дифенин, фенобарбитал, тиосемикарбазид, нитрит натрия, фенамин и другие в соответствующих дозах). В ходе экспериментов выполнено 2400 фармакологических и 800 токсикологических тестов.

Все экспериментальные исследования проведены в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными (закон о «Защите животных от жестокого обращения»).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В диссертационной работе изучены технологические и фармакологические аспекты получения и исследования новой фитокомпозиции розхмелиспорицы на основе современных методологических подходов изыскания новых фитопрепаратов.

В качестве сырья, для получения розхмелиспорицы были использованы собранные или заготовленные в экологически чистых районах республики (Ленкоранско-Масаллинская и Куба-Хачмазская зоны),

следующие лекарственные растения: розмарин (15 частей), хмель (12 частей), Melissa (20 частей), горец птичий (18 частей) и приобретенная в торговой сети корица (15 частей) [Ахундов Р.А., Тагиев С.А., 2009].

Во время исследований перед нами стояла задача выявить оптимальный состав этого сбора. В этих целях были приготовлены 3 сбора с различным соотношением входящих растений: 1) розмарин – 10 частей, хмель обыкновенный – 15 частей, Melissa – 30 частей, горец птичий – 15 частей, корица – 10 частей; 2) розмарин – 15 частей, хмель обыкновенный – 12 частей, Melissa – 20 частей, горец птичий – 18 частей, корица – 15 частей; 3) розмарин – 20 частей, хмель обыкновенный – 20 частей, Melissa – 25 частей, горец птичий – 20 частей, корица – 20 частей.

В результате проведенного первичного фармакологического скрининга было выявлено, что у вытяжки, полученного из сбора 2, наиболее выражены стимулирующие ЦНС и антидепрессивные свойства. По этой причине в последующих экспериментах использовали состав, полученный из вытяжки сбора 2, т.е. розхмелиспорицу.

Для детального изучения фармакологического действия розхмелиспорицы были проведены исследования по влиянию средства на состояние и поведение животных, на их мотивационный фон (грызунинг, прием пищи и воды), температурные изменения. Все исследования проведены при сопоставлении с эффектами известных нейротропных и психотропных препаратов в соответствующих дозах. Системный фармакологический анализ полученных данных по исследованию розхмелиспорицы, проведенных по окончании экспериментов, выявил существенный активирующий компонент действия спонтанной поведенческой мотивации у белых мышей. Так, в условиях «открытого поля», новая фитокомпозиция у необученных животных увеличивала горизонтальные перемещения в 1,2 раза, несколько увеличилась вертикальная активность. Однако, наибольшую активность средство проявляло в тесте обследования отверстий, оно выросло на 14%, одновременно у мышей повысился грызунинг, отвечающий за возбудимость. Подобная активность отмечается у препаратов из растений с возбуждающим компонентом действия, например у жидкого экстракта элеутерококка, препарата с адаптогенной активностью [Машковский М.Д., 2010]. Наоборот, у средств, с седативным компонентом действия (ново-пассит) наблюдался противоположный эффект, животные плохо

передвигались, были вялы, мало обследовали отверстия. Другой препарат сравнения по действию – пирацетам – также активировал поведенческую мотивацию белых мышей, способствуя повышению исследовательской активности, что также согласуется с данными [Воронина Т.А. и др., 2009].

В условиях «норкового» рефлекса, отвечающий за естественную адаптогенную реакцию грызунов находится в темной норе, новое средство нарушало поведение белых мышей. В дозе 50 мг/кг испытуемое средство наполовину сокращало нахождение мышей в верхней затемненной половине камеры, животные часто перемещались, но больше находились в нижнем отсеке. С увеличением дозы средства до 100 мг/кг время нахождения животных в темном отсеке сокращалось вдвое. При сопоставлении действия испытуемого средства с эффектом жидкого экстракта элеутерококка в эквивалентной дозе отмечалось сходство действия, т.е. наблюдалась адаптация к светлому отсеку. В этих же условиях введение ново-пассита улучшало «норковый» рефлекс, животные предпочитали затемненный отсек камеры.

Определенный интерес представляло изучение действия розхмелиспорицы на физическую работоспособность нетренированных мышей при принудительном плавании в бассейне [Миронов Ю.В. и др., 2002]. Для оценки действия розхмелиспорицы учитывали время активного плавания, зависание в воде, подныривание, и, наконец, утомление и гибель. Эксперименты этой серии выявили значимое повышение работоспособности мышей под действием розхмелиспорицы, которое характеризовалось уменьшением утомления животных, увеличением времени удержания на плаву, более энергичному плаванию по сравнению с контрольной группой.

Нетренированные мыши под влиянием средства повышали физическую работоспособность в дозе 100 мг/кг на 32%, с увеличением дозы выносливость животных повышалась, т.е. наблюдалась тенденция повышения активности новой фитокомпозиции.

В этих же условиях препараты сравнения, жидкий экстракт элеутерококка и ново-пассит, разнонаправленно влияли на работоспособность мышей. Первый препарат значительно удлиннял время удержания на плаву, оно равнялось $140 \pm 7,7$ мин, тогда как под действием ново-пассита продолжительность удержания животных на плаву уменьшилась и составила $83 \pm 0,9$ мин (интактные мыши в среднем плавали $103 \pm 4,5$ мин). Таким образом, в данной серии выявлено отчетливое

увеличение выносливости экспериментальных мышей под действием розхмелиспорицы в тесте принудительного плавания, которое характеризовалось меньшей утомляемостью, но повышением адаптации в условиях физической нагрузки (табл. 1).

Таблица 1

Изучение работоспособности мышей под действием
розхмелиспорицы в тесте принудительного плавания (n=6)

Средство и препараты	Доза, мг/кг	Контроль, 0,9% NaCl		Опыт, в минутах	
		Длительность плавания	Время гибели	Длительность плавания	Время гибели
Розхмелиспорица	50	105,1±4,5	109,1±6,1	125,0±6,7*	130,1±7,1*
	100	111,2±3,9	115,2±6,3	147,2±10,1**	153,3±9,9**
	200	108,3±4,1	110,0±3,9	149,3±9,7**	150,2±12,2*
Жидкий экстракт элеутерококка	50	102,0±3,7	105,1±4,1	140,0±7,7**	142,2±7,2**
Ново-пассит	50	98,2±2,9	101,3±3,1	83,0±2,9**	85,1±1,1**
Пирацетам	250	99,3±4,9	106,2±5,5	134,1±10,2*	138,3±11,8*
Фенамин	5	103,3±7,7	121,1±4,3	365,2±20,1**	378,4±19,6**

Прим.: статистическая значимая разница с показателями контрольной группы по X-критерию Ван-дер-Вардена: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, n-число животных

Известно, что с целью изучения нейropsychотропных свойств используются специфические тесты с положительным подкреплением, характеризующие способность новых средств улучшать процессы обучения и памяти у животных, влиять на интегративные функции мозга как у не нарушенных, так и нарушенных (экспериментально вызванных амнезией) энграмм памяти [Воронина Т.А. и др., 2009]. Эксперименты данной серии выявили существенное улучшение памятного следа под влиянием розхмелиспорицы. Так, на фоне предварительного 2-х суточного лишения пищи у мышей развилась сильная мотивация к пищевому раздражителю. Испытуемый препарат в изученных дозах ускорял нахождение пищи в одном из рукавов лабиринта, т.е. на 14-25% улучшал обучаемость животных и взятие пищи; при нарушении памяти амнезирующим фактором эти цифры составили порядка 10-12%. Последнее указывает на улучшение сохранности памятного следа под действием изученных доз розхмелиспорицы.

Согласно современным представлениям практически все нейро-

тропные препараты обладают свойством влиять на алкогольную интоксикацию, ослабляя или усиливая этаноловый наркоз [Буров Ю.Б., Кампов-Полевой А.Б., 2000]. Полученные данные по антиалкогольной активности розхмелиспорицы (50-100 мг/кг) позволили судить о значимом антагонизме средства с этанолом. Это выражалось как в уменьшении бокового положения, так и в скором пробуждении животных от алкогольного наркоза. Пробудившиеся мыши были активны, у них возобновилась ориентировочно-исследовательская реакция, усилилась локомоция.

Антиалкогольные препараты мексидол (50 и 100 мг/кг) и особенно никоморфолин (20мг/кг) превосходили по выраженности эффекта испытуемое средство, как по силе эффекта, так и продолжительности действия [Ахундов Р.А. и др., 2005]. В меньшей степени пробуждающий эффект наблюдался при применении пирacetama (200мг/кг), что согласуется с данными [Калинина Т.С., 2007]. Противоположная активность отмечалась при применении ново-пассита и диазепамы, которые удлиняли основной показатель теста – боковое положение, отдаляя пробуждающий эффект в среднем на 15%, разность между ними также увеличивалась, достигая 7 мин (в контроле 2-3 мин).

В целом новое средство на фоне острой алкогольной интоксикации оказывает направленное действие, выражающееся в ослаблении алкогольного опьянения в испытанных дозах и в этом аспекте напоминает эффекты известных антигипоксантов и ноотропов – мексидола и пирacetama [Ахундов Р.А. и др., 2012].

Для определения влияния розхмелиспорицы на сложные формы поведения животных при воздействии стимулирующих и травмирующих факторов применялась модель изменения эмоциональной платформы животных при нанесении провоцирующих тест-стимулов по А.В.Вальдману. Данная модель считается приемлемой и адекватной в силу включения важнейших элементов системы формирования специфической поведенческой мотивации, таких как приспособительные, оборонительные и избегаемые рефлексы. Испытуемое фитосредство на провоцирующие тест-стимулы у белых мышей оказывало стимулирующий эффект, которое характеризовалось повышением реактивности животных, усилением позы страха, активного сопротивления и избегания. У опытных мышей под действием тактильных воздействий раньше, чем у контрольных отмечались элементы ярости, писка и избегания (рис.).

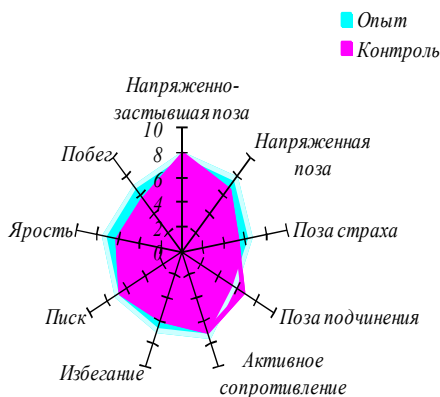


Рис. Эмоциотропный спектр розхмелиспорицы в дозе 50 мг/кг у мышей на фоне провоцирующих тест-стимулов, в баллах.

В этом контексте изменение причинно-следственных закономерностей эмоций под действием розхмелиспорицы, повышение зоосоциальной активности указывает на повышение адаптации животных к неблагоприятным, стрессовым нагрузкам с внешней стороны.

В собственных исследованиях схожая картина поведения животных наблюдалась при применении препарата с возбуждающим типом действия – жидкого экстракта элеутерококка. Опытные мыши, в отличие от контрольных животных, под его действием были возбуждены, сопротивлялись взятию на руки и поглаживанию. При толчке у них возникали реакции избегания, ярости и писка. Исходя из состава выбранной фитокомпозиции, расширения представлений о фармакологической активности средства, а также стимулирующего ЦНС действия розхмелиспорицы, возник вопрос изучения возможной противогипоксической активности нового средства. Исследования данной серии опытов выявили значимую защиту животных под действием новой фитокомпозиции при барокамерной гипоксии, продолжительность выживания мышей увеличилась по сравнению с интактными грызу-

зывали эффект при острой кислородной недостаточности. Так, первый препарат на 27% удлинял выживаемость мышей в барокамере, новопассит был несколько активнее, он на 39% защищал животных от гибели. Итак, все изученные средства и препараты в разной степени защищали подопытных мышей в условиях острого дефицита кислорода.

Исследования токсичности розхмелиспорицы на разных видах животных при различных способах введения выявили удовлетворительную переносимость средства в относительно больших дозах, порядка 700-900 мг/кг и более. По существующей классификации качественной лабораторной практики (GLP) розхмелиспорицу можно отнести к нетоксичным, безопасным средствам. Данное положение позволяет широко варьировать терапевтическими дозами (от 30 до 200 мг/кг) без обнаружения серьезных побочных эффектов. При предварительной экстраполяции дозы розхмелиспорицы с животных на человека выявлено, что индекс безопасности (ИБ) ≥ 8 в пересчете со всех изученных видов животных.

Данные расчеты позволяют в дальнейшем использовать новую фитокомпозицию для ориентировочного дозирования розхмелиспорицы в клинических исследованиях.

Совокупность полученных данных позволяет предположить, что противогипоксическая активность розхмелиспорицы наравне с выявленным повышением работоспособности, ориентировочно-исследовательской активности и мотивационного поведения служит той основой, которая может позволить применить данную фитокомпозицию для улучшения функции ЦНС при ее нарушении на фоне гипоксии, дезадаптации организма, депрессиях, синдроме хронической усталости и другие. Кроме того, усиление эмоционального статуса и адаптации, повышение тонуса скелетной мускулатуры животных указывает на определенную стимулирующую роль розхмелиспорицы при нарушении функции ЦНС на фоне ее дезинтеграции, вызванной провоцирующими тест-стимулами.

ВЫВОДЫ

1. На основе лекарственно-растительных ресурсов Азербайджанской Республики нами предложена фитокомпозиция-розхмелиспорица; разработаны оптимальные фармацевтико-технологические условия получения лекарственной формы розhme-

лиспорицы в виде растворимого в воде экстракта, фитогранул и фитотаблеток.

2. Адекватными нейрофармакологическими методами экспериментально выявлено общее действие и спектр психофармакологической активности розхмелиспорицы, которая состоит из адаптогенного, актопротекторного и противогипоксического эффектов.

3. Выявили, что новая фитокомпозиция обладает эмоциотропным, улучшающим обучение, но уменьшающим алкогольную интоксикацию действием.

4. Определили, что по противогипоксическому эффекту розхмелиспорица превосходит фитопрепараты сравнения: жидкий экстракт элеутерококка на 40%, ново-пассит – в 2 раза.

5. Изучение острой и субхронической токсичности выявило удовлетворительную переносимость, безвредность и безопасность применения розхмелиспорицы при однократном и повторном применении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные свойства фитокомпозиции розхмелиспорицы на основе лекарственно-растительных ресурсов Азербайджана могут найти применение в качестве адаптогенного, актопротекторного и противогипоксического средства.

2. Фармацевтическими и фармакологическими методами исследования удалось выявить и предложить доступное средство для лечения и коррекции весьма распространенной в последние годы состояния физического и умственного утомления, синдрома хронической усталости и затяжной депрессивной болезни.

3. С учетом положительных доклинических результатов исследований, а также удовлетворительной переносимости розхмелиспорицу можно рекомендовать Фармакологическому и Фармакопейному Комитету Минздрава Республики для всесторонней клинической апробации с целью внедрения в практическое здравоохранение.

**Список научных работ,
опубликованных по теме диссертации**

1. Адаптогенная и противогипоксическая активность новой фитокомпозиции розхмелиспорицы / Матер. XVI Межд. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 2009, с. 612 (соавт.: Ахундов Р.А., Тагиев С.А., Ахундова Х.Р.)
2. Синдром хронической усталости, пути коррекции / Матер. XIII Межд. конф. «Здоровье семьи – XXI век», Египет, Хургада, 2009, с. 54-58 (соавт.: Ахундов Р.А., Мирзоев Х.М., Ахундова Х.Р.)
3. Фитокомпозиция «Розхмелиспорица» и ее нейрофармакологическая активность // Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал, 2009, №2, с. 53-58 (соавт.: Ахундов Р.А., Пириева Д.А., Тагиев С.А.)
4. Rozxmelisporitsa fitokompozisiyanın işlənilib hazırlanması və farmakoloji aktivliyi / ATU-nun 80-illik yubileyinə həsr edilmiş Beynəlxalq elmi konf. mater., 2010, s. 407 (соавт.: Axundov R.A., Piriyeve C.Ə., Tağıyev S.Ə.)
5. Neuropharmacology aspects of action of a phytocomposition «Rozkhmelisporitsa» / Abstracts of 5th Intern. Conf. Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs, Moskva, 2010, pp. 15-16 (co-author: Akhundov R.A., Huseynova F.D., Khanum Aydin g.)
6. Противогипоксическая и фармакоадаптогенная активность фитокомпозиции розхмелиспорица // Азербайджанский психиатрический журнал, 2011, №1, с. 115-128 (соавт.: Ахундов Р.А., Тагиев С.А., Ханум Айдын кызы)
7. Фармакологическая коррекция синдрома хронической усталости / Матер. XV Межд. конф. «Здоровье нации – XXI век», ОАЭ, Дубаи, 2011, с. 35-42 (соавт.: Ахундов Р.А., Ханум Айдын кызы, Эйвазов Т.А.)
8. Фитокомпозиции с противогипоксической, антидепрессивной и адаптогенной активностью // Азербайджанский медицинский журнал, 2011, № 3, с. 118-122 (соавт.: Ахундов Р.А., Тагиев С.А.)
9. Xroniki yorğunluq sindromunun farmakoloji korreksiyası / Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin anadan olmasının 115-illiyinə həsr edilmiş

konfransın materialları, Bakı, 2012, s. 422-423

10. Нейрофармакология некоторых лекарственных растений, произрастающих в Азербайджане // Здоровье, Баку, 2013, №3, с.15-20

11. Розхмелиспорица – новая фитокомпозиция с адаптогенной активностью / Матер. юбил. конф., посвящ. 90-летию З.Т.Кулиевой, Баку, 2013, с. 162-163 (соавт.: Ахундов Р.А., Гусейнов Ф.М., Аббасова Н.В.)

12. Фитокомпозиции в качестве препаратов выбора в лечении психоэмоционального утомления // Фармация Казахстана, 2013, № 6, с. 33-38

13. Xroniki yorğunluq və hipoksiya sindromunun müalicəsi üçün fito-kompozisiya (Azərbaycan Respublikasının Patenti İ 2013 0035, 11.07.2013)

VÜSALƏ RAFİQ qızı QARAXANOVA

ROZXMELİSPORİTSA FİTOKOMPOZİSİYASININ FARMAKOADAPTOQEN XASSƏLƏRİ

XÜLASƏ

Rozmarin, mayasarmaşığı, bədrənc, quşbuğdası və darçının müvafiq nisbətdə ekstraktları əsasında optimal dərman forması olan rozxmelisporitsa fitokompozisiyasının texnoloji reqlamenti işlənib hazırlanmışdır. Spesifik neyrofarmakoloji tədqiqat metodlarından istifadə edilərək rozxmelisporitsanın ümumi təsiri, eləcə də adaptogen, aktoprotektor və hipoksiya əleyhinə effektlərdən ibarət olan psixofarmakoloji aktivlik spektri müəyyənəşdirilmişdir. Təklif olunan fitokompozisiyanın xüsusi şəraitdə saxlanılan heyvanların fiziki dözümlülüyünü artırması, davranışını yaxşılaşdırması, pozulmuş emosional status fonunda motivasiyanı yüksəltməsi kimi xüsusiyyətləri aşkarlanmışdır. Tədqiq olunan vasitə stress vəziyyətlərində, həmçinin alkoqol intoksikasiyalarında təcrübə heyvanlarında adaptasiyanı və emosional statusu gücləndirir, skelet əzələlərinin tonusunu yüksəldir və bunun nəticəsində də heyvanların fiziki işgörmə qabiliyyətini artırır. Yeni fitokompozisiyanın müsbət cəhətləri az toksik olması, qənaətbəxş keçiriciliyi, onun birdəfəlik dozada və təkrar qəbulu zamanı təhlükəsizliyidir.

Müasir əczaçılıq texnologiyasının prinsiplərindən istifadə edilməklə alınmış və aparılmış müvafiq farmakoloji tədqiqatların nəticələri əsasında müəyyən edilmişdir ki, rozxmelisporitsa hipoksiya əleyhinə aktivliyi ilə yanaşı, həm də orqanizmin işgörmə qabiliyyətini artırır, çətin stress şəraitə heyvanların uyğunlaşma aktivliyini və davranış motivasiyasını yaxşılaşdırır. Məhz bütün bu göstərilənlər rozxmelisporitsanı hipoksiya fonunda, orqanizmin dezadaptasiyasında, depressiyalar, xronik yorğunluq sindromunda və s. vəziyyətlərdə MSS-nin pozulmuş funksiyalarını yaxşılaşdırmaq məqsədilə istifadə etməyə imkan verir. Bu müddəə öz təsdiqini yeni rozxmelisporitsa fitokompozisiyasının texnoloji işlənmə və farmakoadaptogen xüsusiyyətlərinin öyrənilməsinə dair verilmiş milli ixtirada tapmışdır.

VUSALA RAFIG GARAKHANOVA
PHARMACOADAPTIVE PROPERTIES
OF THE PHYTOCOMPOSITION ROZKHMELISPORITSA

SUMMARY

The developed phytocomposition, containing rosemary, hop, melissa, knotgrass and cinnamon, is subjected to technological marketing for the purpose of identification of an optimum drug form. Using a set of specific neuro- and pharmacological methods of research very valuable pharmacological properties of a rozkhemelisoritsa which include improvement of skills of behavior in the isolated space are revealed, increase of a reasoned component in the conditions of the broken emotional status and physical endurance. Besides, studied means possesses property to raise adaptation of experimental animals in a stressful situation, and also in the conditions of alcoholic intoxication. Strengthening of the emotional status and adaptation, increase of a tone of skeletal muscles and physical efficiency of animals, indicates a certain stimulating role of a rozkhemelisoritsa at the disintegration of CNS provoked by test incentives. Probably these effects are connected with considerable antihypoxemic action of a rozkhemelisoritsa which is shown at various forms of modeling of a hypoxemia. The revealed improvement of reproduction of the received skills at the trained animals is a consequence of antihypoxic activity of new phytocomposition. As positive property of new phytocomposition low toxicity, satisfactory sufferance and safety at various ways of introduction of new substance.

Set of the received findings allows to conclude that antihypoxemic activity of a rozkhemelisoritsa on a level with the revealed increase of working capacity, improvement of orientative and research activity and motivational behavior in difficult stressful conditions forms the basis for rozkhemelisoritsa application for CNS function improvement at hypoxia, deadaptation, depressions, a syndrome of chronic fatigue et c. As confirmation the taken-out national patent for technological development and studying of pharmaco-adaptative properties of new phytocomposition of a rozkhemelisoritsa.

Format 60 x 84 1/16
Sifariş № 588. Tiraj 100.
Azərbaycan Tibb Universitetinin mətbəəsi

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

VÜSALƏ RAFİQ QIZI QARAXANOVA

**ROZXMELİSPORİTSA FİTOKOMPOZİSİYASININ
FARMAKOADAPTOGEN XASSƏLƏRİ**

3209.01 – «Farmakologiya, kliniki farmakologiya»

Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2015