

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА ИРИДОЛ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

В. Г. Макаров¹, А. Е. Александрова¹, А. Н. Шиков¹, Л. В. Шилер², В. Е. Рыженков¹

В опытах на беспородных крысах-самцах установлена анксиолитическая активность нового препарата растительного происхождения иридола, созданного на основе масляного экстракта травы пустырника. Основными действующими веществами иридола являются: сумма иридоидов (монотерпеновые соединения с частично гидратированной циклопента/с/пирановой системой) и флавоноиды. Анксиолитическое действие препарата сопоставимо с эффектом диазепама. При увеличении дозы проявилось седативное действие у животных с пассивной “стратегией поведения”. У пациентов с артериальной гипертензией I – II степени, сопровождающейся психоэмоциональными нарушениями, включение иридола в комплексную терапию привело к увеличению ее эффективности.

Ключевые слова: анксиолитическая активность, иридоиды, артериальная гипертензия

ВВЕДЕНИЕ

В последние 10-летия наиболее распространенными нервно-психическими нарушениями, в том числе при соматических заболеваниях, являются тревожность и депрессия. Несвоевременная и неадекватная профилактика и терапия психоневрологической патологии приводит к хронизации тревожно-депрессивных состояний и усугублению соматических заболеваний [2, 4, 9]. Учитывая побочные реакции, возникающие при применении ряда синтетических анксиолитиков и антидепрессантов [5], перспективным является изыскание малотоксичных средств природного происхождения, обладающих более широким спектром действия, которые можно применять длительно для профилактики и комплексного лечения психо-неврологических нарушений и сопутствующей соматической патологии.

Одним из источников новых нейротропных средств служит трава пустырника (*Leonurus cardiaca L.*, *Leonurus quinquelobatus Gilib*), основными биологически активными веществами которой являются иридоиды (монотерпеновые соединения, имеющие в структуре частично гидратированную циклопента/с/пирановую систему), флавоноиды и валепотриаты. Созданный нами препарат иридол содержит масляный экстракт травы пустырника (0,3), заключенный в желатиновые капсулы [3, 6].

Наиболее активная группа биологических веществ в иридоле — сумма иридоидов — была определена с использованием методики, рекомендованной для других препаратов, полученных из травы пустырника — настойки пустырника (ФС 42-2278–98) и жидкого экстракта (ФС 42-1966–98). Суммарное содержание иридоидов (в пересчете на гарпагида ацетат) на 1 капсулу

иридола (0,3) составило от 0,116 до 0,175 мг, при этом их содержание в препарате принято не менее 0,09 мг, что служит критерием подлинности и стандартизации иридола.

Целью работы являлось экспериментальное и клиническое изучение иридола.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 60 крысах-самцах (180 – 200 г) линии Вистар, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). Животных содержали в виварии при стандартных условиях температуры, освещения и пищевого режима. Для выявления животных с активной и пассивной стратегией поведения и создания однородных групп был применен тест принудительного плавания Порсолта [10]. Для индукции повышенной тревожности использован акустический раздражитель (АР) [11]. Изучали поведение крыс в тесте “открытое поле”, условную реакцию активного избегания болевого раздражителя [1], уровень тревожности в крестообразном приподнятом лабиринте. Исследуемые вещества вводили животным предварительно в течение 8 дней. Иридол вводили внутривенно атравматическим зондом в дозах 0,6 и 1,2 мг/кг (в пересчете на сумму иридоидов). Интактным и контрольным животным аналогично вводили эквивалентное количество соевого масла. Диазепам в дозе 1 мг/кг вводили внутривенно.

После положительного решения Фармакологического комитета МЗ РФ и рекомендации для клинического изучения иридола, последний был исследован на базе Проблемной лаборатории по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств, Москва (директор В. Г. Кукес) и поликлиники № 20 ЦАО, Москвы (гл. врач А. М. Тогоев). В исследование включено 100 пациентов обоего пола, из которых более 60 % были в возрасте 34 – 59 лет, с артериальной гипертензией I – II степени и психоэмо-

¹ Межрегиональный Центр “Адаптоген”, Санкт-Петербург, 165067, Пискаревский пр., 47/5.

² Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарств РАМН, Москва.

цианальными расстройствами (тревожность, нарушения сна, эмоциональная лабильность, раздражительность, головные боли). 70 пациентов получали наряду с базовой гипотензивной терапией иридол (по 2 – 3 капсулы в день до еды) в течение 4 недель. 30 пациентов получали настойку пустырника (30 – 50 капель до еды 3 – 4 раза в день) в течение 4 недель на фоне базовой гипотензивной терапии.

Для оценки безопасности и эффективности нового препарата в клинике использована шкала общего клинического впечатления (Global Clinical Impression) [9]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием *t*-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные при изучении двигательной, ориентировочно-исследовательской активности и тревожности животных в тесте “открытое поле”, представлены в табл. 1. Из таблицы следует, что воздействие АР приводило к снижению двигательной и исследовательской активности и увеличивало уровень тревожности. На фоне иридола происходило восстановление исследовательской активности животных, которое было наиболее выраженным при использовании препарата в дозе 0,6 мг/кг. У крыс, получавших диазепам, стресс-вызванное снижение двигательной активности полностью компенсировалось. Кроме того, отмечалось восстановление ряда показателей ориентировочно-исследовательской активности, снижение уровня тревожности.

В тесте “приподнятый лабиринт” у животных, подвергнутых действию АР, отмечено почти полное отсутствие локомоции в светлом рукаве и значительное снижение времени свешиваний из светлого рукава (табл. 2). Введение диазепама снизило тревожное со-

стояние крыс. Иридол в дозе 0,6 мг/кг также оказал анксиолитическое действие, что выразилось в достоверном увеличении времени локомоции в светлом рукаве, времени свешиваний и суммарного времени нахождения животного в светлом рукаве. У крыс, получавших иридол в дозе 1,2 мг/кг, эффект снятия тревожности был более выражен. Предварительное применение иридола (0,6 мг/кг) и диазепама (1 мг/кг) привело к восстановлению способности животных, подвергнутых воздействию АР, вырабатывать условные реакции активного избегания болевого раздражителя.

В ходе клинических исследований отмечено, что до назначения иридола нарушения сна регистрировались у 75 % пациентов, эмоциональная лабильность — у 65 %, тревожность — у 40 %, головные боли — у 30 %, головокружения — у 25 %. Применение иридола в течение 4-х недель привело к выраженному снижению названных неврологических нарушений. Так, нарушения сна регистрировались лишь у 20 % пациентов, эмоциональная лабильность — у 15 %, тревожность — у 10 %, головные боли — у 10 %, головокружения — у 5 %. Характерно, что на фоне улучшения психоэмоционального состояния пациентов, получавших иридол, увеличилась эффективность гипотензивной терапии и в 25 % случаев была снижена доза гипотензивного препарата. Действие настойки пустырника было менее выраженным. Полученные данные указывают на перспективность применения иридола в комплексной терапии психоэмоциональных нарушений. В отличие от настойки пустырника, отсутствие спирта в составе иридола делает его перспективным для применения у пожилых лиц и детей.

Таблица 1. Спектр двигательной активности, проявления признаков тревожности и ориентировочно-исследовательской активности животных в тесте “открытое поле”

Показатель	Группы животных				
	интактные	контроль (АР)	АР + иридол, 0,6 мг/кг	АР+иридол, 1,2 мг/кг	АР + диазепам, 1 мг/кг
Локомоция, с	27,5 ± 2,5	19,3 ± 1,6 [#]	27,7 ± 2,1*	31,3 ± 3,0*	36,2 ± 3,4*
Неподвижность (“сидит”), с	7,3 ± 0,6	40,5 ± 3,9 [#]	10,5 ± 1,2*	13,2 ± 1,5*	8,5 ± 0,7*
Количество переходов	167,0 ± 10,7	128,1 ± 8,6 [#]	165,0 ± 9,5*	177,8 ± 13,2*	178,4 ± 15,4*
<i>Спектр ориентировочно-исследовательской активности</i>					
“Норки”, с	7,1 ± 0,6	4,6 ± 0,3 [#]	6,2 ± 0,15*	5,5 ± 0,4	4,9 ± 0,35
Стойки с упором, с	6,7 ± 0,5	3,3 ± 0,2 [#]	3,4 ± 0,3	2,7 ± 0,08*	3,5 ± 0,25
Вертикальные стойки, с	4,1 ± 0,35	2,5 ± 0,17 [#]	3,8 ± 0,21	2,9 ± 0,07*	3,6 ± 0,25*
<i>Спектр проявления тревожности</i>					
Грумминг, с	16,4 ± 1,2	7,9 ± 0,6 [#]	10,6 ± 0,7*	14,7 ± 1,2*	10,8 ± 0,8*
Фризинг, с	5,5 ± 0,4	1,6 ± 0,1 [#]	3,6 ± 0,21*	3,1 ± 0,27*	1,9 ± 0,15
Болносы	0,9 ± 0,08	3,0 ± 0,2 [#]	1,5 ± 0,08*	2,0 ± 0,16	1,9 ± 0,15*

Примечание. Здесь и в табл. 2 различия достоверны при сравнении: [#] — с 1-й группой; * — со 2-й группой. АР — акустический раздражитель, продолжительность теста 3 мин. В каждой группе 12 животных.

Таблица 2. Структура поведения крыс в тесте “приподнятый лабиринт” (средние значения по группам)

Показатель	Группы животных				
	интактные	контроль (AP)	AP + иридол, 0,6 мг/кг	AP+иридол, 1,2 мг/кг	AP + диазепам, 1 мг/кг
Локомоция в светлом рукаве, с	0,7 ± 0,06	0,2 ± 0,01 [#]	0,3 ± 0,02*	0,4 ± 0,03*	0,3 ± 0,01*
Свешивание из светлого рукава, с	7,0 ± 0,55	1,2 ± 0,1 [#]	2,8 ± 0,17*	4,1 ± 0,3*	3,9 ± 0,35*
Суммарное время в светлом рукаве, с	17,5 ± 1,4	12,5 ± 0,7 [#]	24,7 ± 1,85*	25,5 ± 2,1*	34,5 ± 3,0*
Выглядывания из темного рукава, с	54,6 ± 4,0	57,0 ± 3,7	65,5 ± 5,2	64,4 ± 4,8	105,7 ± 8,6*
Количество переходов из рукава в рукав	2,0 ± 0,09	0,8 ± 0,07	0,6 ± 0,04	1,0 ± 0,07*	3,7 ± 0,2*

Примечание. Продолжительность теста — 5 мин.

ВЫВОДЫ

1. Иридол в условиях индуцированного тревожного состояния крыс, оказывает анксиолитическое действие, сопоставимое с эффектом диазепама.

2. Применение иридола в комплексном лечении пациентов с артериальной гипертензией I – II степени, сопровождающейся психоэмоциональными расстройствами, способствует снижению тревожности, нарушений сна, эмоциональной лабильности, головных болей, раздражительности и увеличивает эффективность гипотензивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Буреш, Бурешова Д. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высшая школа, Москва (1994).

2. Т. А. Воронина, *Психофармакол. Биол. наркол.*, 1(1), 2 – 12 (2001).
3. В. М. Косман, О. Н. Пожарицкая, А. Н. Шиков, В. Г. Макаров, *Хим.-фарм. ж.*, 36(2), 43 – 45 (2002).
4. В. Н. Краснов, *Medical Market. Межд. мед. ж.*, 3(1), 22 – 24 (1999).
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, изд. 13, Торсинг, Харьков (1998).
6. А. И. Пименов, И. Г. Зенкевич, В. М. Косман и др., *V Межд. Съезд, “Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения”*, Санкт-Петербург, (2001), сс. 346 – 353.
7. *National Institute of Mental Health*, Maryland, 1976.
8. D. Nutt, *Understanding Mental Health*, Octopus Ltd., Bristol, 1 – 3 (2001).
9. R. D. Porsolt, *Life Sci. Res. Rept.*, 26(2), 313 – 323 (1983).
10. N. Singewald, *Brain Res.*, 704 (1995).

Поступила 13.05.05

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF PREPARATION IRIDOL ACTION ON THE CENTRAL NEVROS SYSTEM

V. G. Makarov¹, A. E. Alexandrova¹, A. N. Shikov¹, L. V. Chiler², and V. E. Ryzhenkov¹

¹ Interregional Centrum “Adaptogen”, Piskarevsky pr., 47/5, Saint-Petersburg, 195067, Russia

² Research Laboratory of drugs creation, study, introduction Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

In experiment on adult rats male the anxiolytic action of new plant origin drug Iridol, enriched with compounds iridoids, is shown. This effect of Iridol was approximately the same as by diazepam. In patients with arterial hypertension I – II degree, accompanied by psychoemotional disturbances, the use of Iridol in complex treatment increases efficacy of therapy.