

*Логойда Л. С.,*

*кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського*

*Коробко Д. Б.,*

*кандидат фармацевтичних наук, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського*

*Івануса І. Б.,*

*кандидат біологічних наук, асистент кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського*

*Зарівна Н. О.,*

*асистент кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського*

*Поляк О. Б.,*

*кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського*

## ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТАМИ ВАЛЕРІАНИ, МЕЛІСИ ТА ГЛІЦИНУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ВИВЧЕННЯ СТРЕСПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ

**Анотація.** Обгрунтовано склад активних фармацевтичних інгредієнтів та вивчено стреспротективну дію таблеток з екстрактами валеріани, меліси та гліцину. Доведено позитивну стреспротективну дію таблеток з екстрактами валеріани, меліси та гліцину та потенціювання ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів.

**Ключові слова:** стрес, таблетки, валеріана, меліса, гліцин.

**Постановка проблеми.** Одним з найбільш поширених в наші дні видів афектів є стрес. Він являє собою стан надмірно сильної і тривалої психологічної напруги, яка виникає у людини, коли її нервова система одержує емоційне перевантаження. Стрес дезорганізує діяльність людини, порушує нормальний хід його поведінки. Стреси, особливо якщо вони часті і тривалі, роблять негативний вплив не тільки на психологічний стан, але і на фізичне здоров'я людини. Вони являють собою головні «чинники ризику» при прояві і загостренні таких захворювань, як серцево-судинні і захворювання шлунково-кишкового тракту.

Валеріана лікарська та меліса лікарська широко і віддавна застосовуються у складі ЛЗ седативної дії. Традиційно їхній асортимент на вітчизняному ринку представлений монопрепаратами або лікарською рослинною сировиною, тоді як імпорتنі препарати є комбінованими. Одним із способів підвищення ефективності таких фітозасобів є створення комбінованих препаратів, які містять речовини, здатні потенціювати дію. Перспективним з цієї метою є комбінування валеріани та меліси з гліцином – нейромедіатором гальмівного типу дії та регулятором метаболічних процесів у центральній нервовій системі. Він зменшує психоемоційне напруження, підвищує розумову працездатність, виявляє нейропротекторну, антистресову, седативну дію, поліпшує метаболізм мозку, нормалізує

сон. Завдяки цьому поєднання валеріани, меліси та гліцину є фармакологічно «вигідною» композицією, яка потребує подальшого дослідження [1; 2; 3; 4; 8].

**Мета дослідження.** Обгрунтувати склад активних фармацевтичних інгредієнтів в таблетках з екстрактами валеріани, меліси та гліцину.

**Матеріали і методи дослідження.** Відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України, вивчення стреспротективної дії проводиться на моделі нервово-м'язового напруження за Сельє. Суть моделі нервово-м'язового напруження за Сельє полягає в тому, що тварин іммобілізують на операційному століку на спині, атравматично фіксуючи кінцівки [5; 6]. Тривалість іммобілізації – 3 год. Дослідження проводять через 2 год після завершення дії стресорного фактора. Стадія тривоги припадає на перші 12 год. від початку стресу, стадія резистентності – на період з 12 год. до 48 год.

Останні розробки седативних лікарських засобів з екстрактами валеріани та меліси містять значні їх кількості. Тому нами досліджувалася стреспротективна дія екстракту валеріани в дозах від 100 до 250 мг, екстракту меліси – 25-75 мг, гліцину – 75-125 мг.

Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях за методикою Сельє. Тварини вікової групи 23 місяці були розділені на 13 підгруп (по 6 щурів у кожній): 1 підгрупу складала інтактні тварини; 2 підгрупу – стресовані тварини; 3-6 підгрупи – стресовані тварини, які одержували екстракт валеріани у дозах 1,43; 2,14; 2,86; 3,57 мг/кг відповідно; 7-9 підгрупи – стресовані тварини, які одержували екстракт меліси у дозах 0,36; 0,71; 1,07 мк/кг відповідно; 10-12 підгрупи – стресовані тварини, які одержували гліцин у дозах 1,07; 1,43; 1,79 мг/кг відповідно; 13 підгрупу – стре-

совані тварини, які одержували комбінацію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) (екстракту валеріани (2,86 мг/кг), екстракту меліси (0,36 мг/кг) та гліцину (1,07 мг/кг) відповідно). Нами досліджувався вплив різних доз екстрактів валеріани і меліси та гліцину на динаміку стреспротективної дії. Тварин утримували у стандартному лабораторному раціоні при природному режимі освітлення. Усі експерименти на тваринах проводили згідно з «Положенням про використання тварин в біомедичних дослідках». Перед відтворенням гострого стресу застосовували харчову деривацію, не обмежуючи тварин водою [7]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (тіопентал-натрію у дозі 50 мг/кг маси тіла, внутрішньочеревинно). Досліджувалися загально-соматичні по-

казники, а саме визначення маси наднирникових залоз і тимусу. Про стан наднирникових залоз і тимусу судили за величиною коефіцієнта їх маси, перерахованої у відсотках до загальної маси щурів. Досліджуваний засіб вводили тваринам внутрішньошлунково у вигляді суспензії. Увесь фактичний матеріал оброблений методами варіаційної статистики з використанням коефіцієнта Ст'юдента та непараметричних методів аналізу. Комбінація з екстрактами валеріани, меліси та гліцину захищена патентом України на корисну модель № 62461, бюлетень № 16 від 25.08.2011 року.

**Викладення основного матеріалу.** Значення коефіцієнтів мас наднирникових залоз та тимусу в умовах гострого іммобілізаційного стресу та при його медикаментозній корекції наведені в таблиці 1.

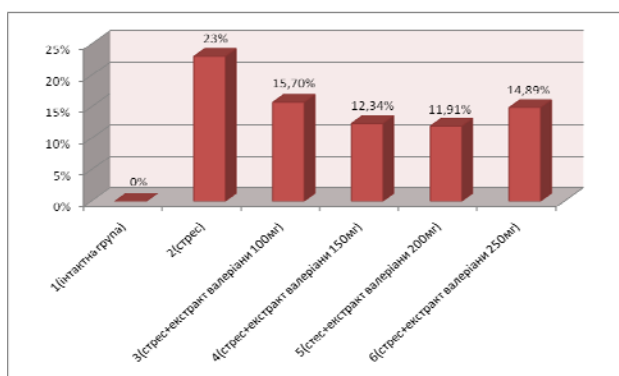
Таблиця 1

**Значення коефіцієнтів мас наднирникових залоз та тимусу в умовах гострого іммобілізаційного стресу і при його медикаментозній корекції**

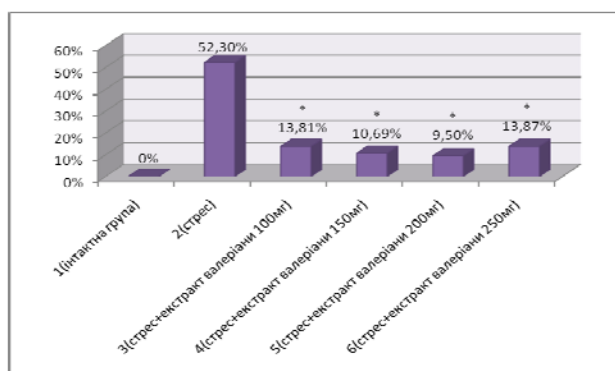
Група тварин	Коефіцієнт маси наднирникових залоз,%	Коефіцієнт маси тимусу,%	
1.	Інтактні тварини (контроль)	0,0235 ± 0,0010	0,0673 ± 0,0050
2.	Стресовані тварини	0,0289 ± 0,0050	0,0321 ± 0,0090
3.	Стресовані тварини, які отримували екстракт валеріани в дозі 100 мг	0,0272 ± 0,0005	0,0580 ± 0,0010*
4.	Стресовані тварини, які отримували екстракт валеріани в дозі 150 мг	0,0264 ± 0,0004	0,0601 ± 0,0040*
5.	Стресовані тварини, які отримували екстракт валеріани в дозі 200 мг	0,0263 ± 0,0004	0,0609 ± 0,0010*
6.	Стресовані тварини, які отримували екстракт валеріани в дозі 250 мг	0,0270 ± 0,0002	0,0591 ± 0,0050*
7.	Стресовані тварини, які отримували екстракт меліси в дозі 25 мг	0,0263 ± 0,0009	0,0596 ± 0,0030*
8.	Стресовані тварини, які отримували екстракт меліси в дозі 50 мг	0,0273 ± 0,0004	0,0558 ± 0,0030*
9.	Стресовані тварини, які отримували екстракт меліси в дозі 75 мг	0,0274 ± 0,0006	0,0520 ± 0,0040*
10.	Стресовані тварини, які отримували гліцин в дозі 75 мг	0,0263 ± 0,0005	0,0594 ± 0,0030*
11.	Стресовані тварини, які отримували гліцин в дозі 100 мг	0,0272 ± 0,0004	0,0520 ± 0,0030*
12.	Стресовані тварини, які отримували гліцин в дозі 125 мг	0,0274 ± 0,0005	0,0511 ± 0,0030*
13.	Стресовані тварини, які отримували комбінацію АФІ (екстракт валеріани 200 мг, екстракт меліси 25 мг, гліцин 75 мг)	0,0248 ± 0,0005	0,0670 ± 0,0030*

Примітка:

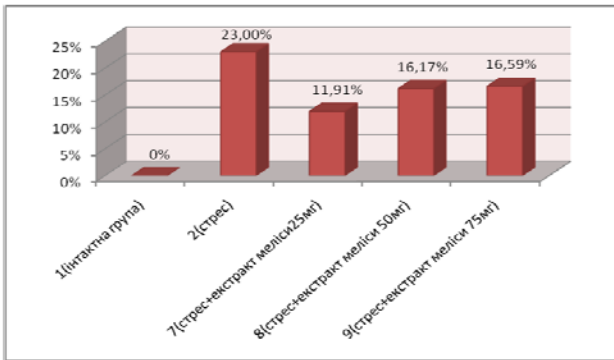
\* Відмінності достовірні при рівні значущості  $p \leq 0,05$ , порівняно з групою стресованих тварин.



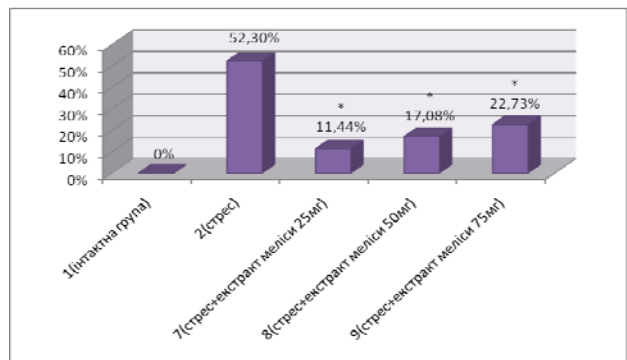
**Рис. 1. Залежність гіпертрофії надниркових залоз від дози екстракту валеріани в умовах іммобілізаційного стресу**



**Рис. 2. Залежність інволюції тимусу від дози екстракту валеріани в умовах іммобілізаційного стресу**



**Рис. 3. Залежність гіпертрофії надниркових залоз, викликаній іммобілізаційним стресом, від дози екстракту меліси**

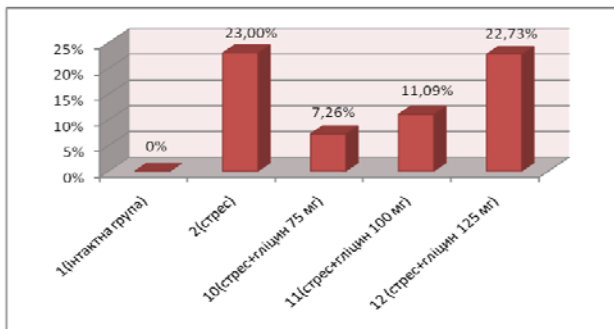


**Рис. 4. Залежність інволюції тимусу, викликаній іммобілізаційним стресом, від дози екстракту меліси**

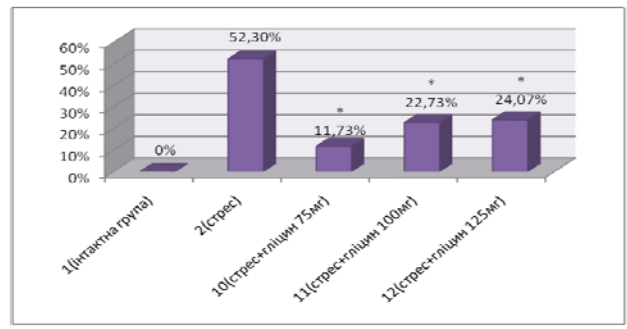
На рис. 1-2 представлені залежності впливу різних доз екстракту валеріани на динаміку гіпертрофії надниркових залоз та інволюцію тимусу. Нами встановлено, що застосування екстракту валеріани в дозах 100-250 мг у щурів віком 23 місяці дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз на 7,3-11,09% та інволюцію тимусу на 38,43-42,8% (рис. 1-2). Так, кращий результат показав екстракт валеріани в дозі 200 мг. Дана доза екстракту валеріани дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз на

11,09% та інволюцію тимусу на 42,8%. Менший вплив на гіпертрофію надниркових залоз мав екстракт валеріани в дозі 100 мг. Дана доза дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз тільки на 7,3%. На інволюцію тимусу найгірший результат мав екстракт валеріани в дозі 100 мг (38,43%).

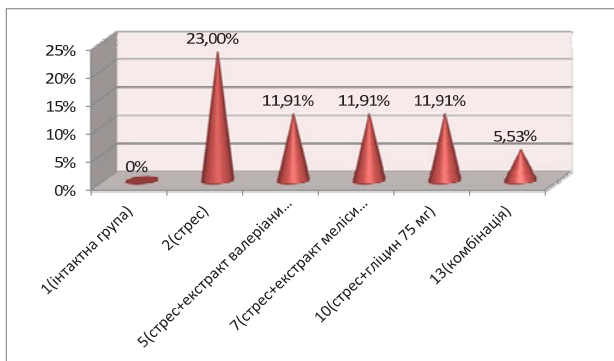
Застосування екстракту меліси в дозах 25-75 мг у щурів віком 23 місяці дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз на 6,41-11,09% та інволюцію тимусу на



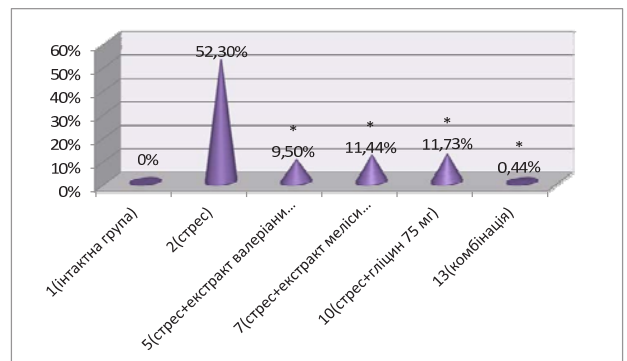
**Рис. 5. Залежність гіпертрофії надниркових залоз, викликаній іммобілізаційним стресом, від дози гліцину**



**Рис. 6. Залежність інволюції тимусу, викликаній іммобілізаційним стресом, від дози гліцину**



**Рис. 7. Залежність гіпертрофії надниркових залоз, викликаній іммобілізаційним стресом, від дози АФІ**



**Рис. 8. Залежність інволюції тимусу, викликаній іммобілізаційним стресом, від дози АФІ**

29,57-40,86% (рис. 3-4). Так, найкращий результат показав екстракт меліси в дозі 25 мг. Він дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз на 11,09%, а інволюцію тимусу – на 40,86%. Найменший вплив мав екстракт меліси в дозі

75 мг. Він дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз тільки на 6,41%, а інволюцію тимусу – на 29,57%.

Встановлено, що застосування гліцину в дозах 75-125 мг у щурів віком 23 місяці дозволяє зменшити гіпертро-

фію надниркових залоз на 6,41-11,09% та інволюцію тимусу на 28,23-40,57% (рис. 5 - 6). Найбільший вплив мав гліцин в дозі 75 мг. Він дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз на 11,09% та інволюцію тимусу на 40,57%. Найменший вплив мав гліцин в дозі 125 мг. Він дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз тільки на 6,41% та інволюцію тимусу на 28,23%.

Отже, згідно з результатами проведених досліджень, впливає, що оптимальним складом АФІ є комбінація екстракту валеріани 200 мг, екстракту меліси 25 мг, гліцину 75 мг. Нами досліджувалися дані дози АФІ в комплексі, тобто при сумісній присутності.

Нами встановлено, що застосування комбінації з екстрактом валеріани в дозі 200 мг, екстрактом меліси в дозі 25 мг, гліцином в дозі 75 мг у щурів віком 23 місяці дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз на 17,47% та інволюцію тимусу на 51,86% (рис. 7-8) [8]. Це дає нам можливість говорити про потенціювання ефектів АФІ, а також про позитивну стреспротективну дію комбінації з екстрактами валеріани, меліси та гліцину.

#### Висновки:

1. Досліджено стреспротективну дію різних поєднань АФІ таблеток з екстрактами валеріани, меліси та гліцину і встановлено їхнє оптимальне співвідношення: 200 мг сухого екстракту валеріани, 25 мг сухого екстракту меліси і 75 мг гліцину.

2. Застосування комбінації у вказаному співвідношенні дозволяє зменшити гіпертрофію надниркових залоз та інволюцію тимусу практично до рівня показників інтактної групи.

#### Література:

1. Бурчинський С. Г. Комбіновані засоби фармакотерапії неврогічних і неврозоподібних розладів / С. Г. Бурчинський // Український медичний часопис. – 2003. – № 6(38). – С. 45-48.
2. Бутенко Г. М. Стресс и иммунитет / Г. М. Бутенко, О. П. Терешина // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 91-93.
3. Алесіна М. Ю. Стан ендокринної системи щурів різного віку в умовах іммобілізаційного стресу і вплив адаптогену біомосу / М. Ю. Алесіна, О. О. Сукачова, С. Ц. Зільберман, О. О. Коноваленко, Г. О. Нестеренко, О. М. Бескровний // Физиол. журн. – 1993. – Т. 39, № 1. – С. 78-83.
4. Богдашин И. В. Роль тимуса в регуляции синтеза цитокинов клет-

ками костного мозга при стрессе / И. В. Богдашин, А. М. Дыгай, Е. Ю. Шестобоев, В. П. Шахов, Е. Д. Гольдберг // Иммунология. – 1991. – № 5. – С. 30-32.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [методичні рекомендації / ред. Стефанова О.В.] – К.: Вид-дім «Авіцена», 2002. – 527 с.
6. Ведяев Ф. П. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. / Ф. П. Ведяев, Т. М. Воробьева. – Харьков: Здоров'я, 1983. – 134 с.
7. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В.]. – [3 – е изд., перераб. и доп.]. Киев: Вища школа, 1983. – 383 с.
8. Логойда Л. С. Розробка і стандартизація седативного фармакологічного засобу з екстрактами валеріани, меліси та гліцину в таблетках: автореф. дис. канд. фарм. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» / Логойда Л. С. – Харків, 2013. – 24 с.

**Логойда Л. С., Коробко Д. Б., Ивануса И. Б., Заривна Н. О., Поляк О. Б. Обоснование состава активных фармацевтических ингредиентов таблеток с экстрактами валерианы, Melissa и глицина по результатам изучения стресспротективного действия**

**Аннотация.** Обоснован состав активных фармацевтических ингредиентов и изучены стресспротективное действие таблеток с экстрактами валерианы, Melissa и глицина. Доказано положительное стресспротективное действие таблеток с экстрактами валерианы, Melissa и глицина и потенцирование эффектов активных фармацевтических ингредиентов.

**Ключевые слова:** стресс, таблетки, валериана, Melissa, глицин.

**Logoyda L., Korobko D., Ivanusa I., Zarivna N., Polyak O. Justification of the active pharmaceutical ingredients in tablets of valerian, lemon balm and glycine on the results of the studying stressprotective action**

**Summary.** Proved composition of active pharmaceutical ingredients and studied stressprotective action of tablets with extracts of valerian, lemon balm and glycine. Proven positive stressprotective action of tablets with extracts of valerian, lemon balm and glycine and potentiation of effects of active pharmaceutical ingredients.

**Key words:** stress, pills, valerian, lemon balm, glycine.