

10. Carpentieri, A. New perspectives in melatonin uses / A. Carpentieri, G. Díaz de Barboza, V. Areco [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2012. – Vol. 65, № 4. – P. 437–444.
11. Jesky, R. Are herbal compounds the next frontier for alleviating learning and memory impairments? An integrative look at memory, dementia and the promising

### Referenses

1. Anisimov V. N. Melatonin: rol v organizme, primeneniye v klinike. SPb.: «Sistema»; 2007. 40 p.
2. Arushanyan E. B. Unikalny melatonin. Stavropol; 2006. 400 p.
3. Arushanyan E. B. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat.* – *Journal of Higher Nervous Activity.* 2011;61(6):645-654.
4. Arushanyan E. B., Beyer E. V. Rastitelnye adaptogeny. Stavropol; 2009. 231 p.
5. Arushanyan E. B., Beyer E. V. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* – *Advances of Physiological Sciences.* 2012;43(3):82-100.
6. Ovanesov K. B. Modifikatsiya operativnogo podkhoda pri udalenii epifiza u kryss. – Aktualnye problemy khirurgii. Stavropol; 1987. P. 173-175.
7. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Moscow: «Meditsina»; 2005. 832 p.
8. Spasov A. A., Mandrikov V. V., Mironova I. A. *Eksper. i klin. farmakol.* – *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2000;63(1):76-79.
9. Yaremenko K. V. Optimalnoye sostoyaniye organizma i adaptogeny. Moscow: «Elbi»; 2008. 129 p.
10. Carpentieri A., Díaz de Barboza G., Areco V. et al. *Pharmacol Res.* 2012;65(4):437-444.
11. Jesky R., Hailong C. *Phytother Res.* 2011;25(8):1105-1118.
12. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience.* Ed. Buccafusco J.J. Boca Raton (FL): CRC Press. 2009. 360 p.

### ВЛИЯНИЕ УДАЛЕНИЯ ЭПИФИЗА НА ПСИХОТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ АДАПТОГЕННЫХ СРЕДСТВ У КРЫС

Э. В. БЕЙЕР, А. А. СКОРНЯКОВ,  
Э. Б. АРУШАНЯН

Адаптогенные средства гормонального (мелатонин 0,1 мг/кг) и растительного (женьшень 100 мг/кг и билобил 50 мг/кг) происхождения снижают тревожность крыс в тестах «открытое поле» и приподнятый крестообразный лабиринт, а также улучшают память при выработке условной реакции пассивного избегания. При этом мелатонин оказывает наиболее сбалансированное и выраженное влияние на поведение животных. После удаления эпифиза эффекты веществ существенно ослабевают, что позволяет предполагать участие этой мозговой железы в происхождении лекарственного адаптогенного действия.

**Ключевые слова:** адаптогенные средства, эпифиз, поведение

### THE INFLUENCE OF PINEALECTOMY ON PSYCHOTROPIC EFFECT OF ADAPTOGENIC DRUGS IN RATS

BEYER E. V., SKORNYAKOV A. A.,  
ARUSHANIAN E. B.

After administration of adaptogenic drugs of hormonal (melatonin 0,1 mg/kg) and vegetable origin (ginseng 100 mg/kg and bilobil 50 mg/kg) decrease of anxiety in open field and elevated plus maze and also improvement of memory in conditional passive avoidance test were observed. Melatonin had the most expressed optimizing effect on behavior of animals. After removal of pineal gland adaptogenic action of investigated drugs has been weakened.

**Key words:** adaptogenic drugs, pineal gland, behavior

© Е. В. Симонян, Ю. В. Шикова, 2014  
УДК 615.322+615.015.5/6  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2014.09072>  
ISSN – 2073-8137

## ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТОГЕННОГО ЭФФЕКТА СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТУ ГЛУТАМИНОВУЮ И ЭКСТРАКТ ПРОПОЛИСА

Е. В. Симонян<sup>1</sup>, Ю. В. Шикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Симонян Елена Владимировна, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой химии фармацевтического факультета Южно-Уральского государственного медицинского университета, Челябинск;  
тел.: 89193581436; e-mail: elenasimonian@yandex.ru

Шикова Юлия Витальевна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа;  
тел.: 89033121820; e-mail: shikmann@mail.ru

**По определению Всемирной организации здравоохранения, к группе ноотропных препаратов относят лекарственные средства, способные оказывать прямое активизирующее влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям. Поскольку в**

**ряде стран почти треть взрослого населения принимает ноотропы, их с полным основанием можно отнести к группе жизненно важных лекарственных средств [1].**

Основная область применения ноотропов у здоровых людей – профилактика стрессогенных состояний и поддержание работоспособности в критических ситуациях, при естественном старении, снижении общего уровня жизнедеятельности человека, возникающем при таких состояниях, как интоксикация, переутомление, депривация сна, болевые синдромы, стресс, в качестве адаптогенного действия при повышенных физических и интеллектуальных нагрузках [4].

Кислота глутаминовая (КГ), выбранная в качестве объекта исследования, синтезируется в организме человека, то есть относится к заменимым аминокислотам. Будучи принята в дополнительном количестве КГ активизирует обмен веществ, в частности обмен аминокислот, являясь поставщиком азота (аминогрупп), участвует в стимулировании окислительно-восстановительных процессов, способствует обезвреживанию и выводу из организма аммиака, синтезу аденозинтрифосфорной кислоты, является передатчиком возбуждения между клетками центральной нервной системы.

В настоящее время КГ применяется в основном в виде таблеток. Однако известно, что предпочтительным является ректальный способ введения. При этом лекарственное вещество, всасываясь через слизистую оболочку прямой кишки, попадает в геморроидальные вены, из них – в нижнюю полую вену и затем в общий кровоток, минуя печень. По скорости наступления эффекта лекарственные средства в форме суппозитория не только не уступают, но в некоторых случаях превосходят препараты для приема внутрь или парентерального введения. В связи с этим разработка новых лекарственных форм КГ является актуальной задачей. При этом целесообразно ее использовать в сочетании с природными биологически активными веществами комплексного действия, к числу которых относится прополис, богатый природными соединениями различной химической структуры. Известно, что прополис обладает выраженным бактерицидным, противовоспалительным действием; являясь антиоксидантом, замедляет процессы старения, гниения, снижает вредное воздействие ионизирующей радиации, обладает противоопухолевым, иммуномодулирующим действием, нормализует обменные процессы в организме человека [5].

Целью настоящего исследования является экспериментально-теоретическое обоснование состава и изучение адаптогенного действия суппозитория, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса.

**Материал и методы.** Первым этапом исследования было определение оптимального

состава основы. Были выбраны гидрофильные, липофильные и дифильные основы, в состав которых входили различные по своей природе вспомогательные вещества. Суппозитории готовили массой 3,0–3,5 г с содержанием КГ 1,0 и спиртового экстракта прополиса – 0,4 мл. Выбор оптимального состава проводили в несколько этапов. Качество основ оценивали визуально по времени полной деформации или растворения согласно методикам, приведенным в Государственной фармакопее [2]. Изучение фармацевтической доступности проводили методом диффузии в агар и диализа через полупроницаемую мембрану. На основании предварительных исследований установили, что максимальное высвобождение действующих веществ наблюдается из липофильных основ. Были рассмотрены различные композиции (табл. 1).

Таблица 1  
Составы суппозиторных основ из расчета на 10 суппозитория

№ основы	Масло какао	Твердый жир	Лутрол F-68	Кремофор RH-40	Эмульгатор T2	Твин 80
1	20,0				2,0	
2	20,0					2,0
3	20,0		1,0	1,0		
4	20,0			2,0		
5	20,0				1,0	1,0
6		20,0			2,0	
7		20,0				2,0
8		20,0	1,0	1,0		
9		20,0		2,0		
10		20,0			1,0	1,0

Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГк) у мышей вызывали помещением каждого животного в аптечный штанглас из прозрачного стекла с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл. Стеклянную пробку штангласа смазывали вазелином.

Острую гипобарическую гипоксию (ОГБГ) вызывали в электровакуумной печи путем «поднятия» животных на «высоту» 10000 м со средней скоростью 50 м/с. Об антигипоксической активности испытуемой лекарственной формы судили по продолжительности жизни мышей в минутах в течение 20-минутного пребывания на заданной высоте, а также по количеству выживших мышей в контрольной и опытных группах после окончания этого срока. Контроль и опыт производили одновременно. Регистрировали время потери позы и продолжительность жизни [3].

Влияние суппозитория с КГ и экстрактом прополиса изучали при ректальном введении животным из расчета 100 мг/кг, сравнивая с субстанцией в дозе 100 мг/кг, которую вводили перорально путем принудительного зондирова-

ния, растворив в физиологическом растворе. Критерием эффективности антигипоксического действия веществ была выживаемость животных в течение 72 часов.

**Результаты и обсуждение.** Было установлено, что суппозитории, приготовленные на твердом жире, неоднородны с заметным разделением фаз, имеют вязкую и зернистую структуру. Лекарственные формы, приготовленные с использованием масла какао, представляют собой однородную плотную массу, поэтому дальнейшие исследования проводили с составами 1–5 (табл. 1). При определении времени полной деформации было установлено, что для всех суппозиториях оно находится в пределах от 8 до 13 минут, что полностью соответствует требованиям общей статьи Государственной фармакопеи XI издания.

Для определения фармацевтической доступности методом диффузии в агар предварительно подобрали оптимальный индикатор, который будет введен в агаровый гель. Наиболее яркое изменение окраски наблюдалось при использовании бромтимолового синего, который впоследствии вводили в агар в количестве 5 %.

Кроме того, определяли процесс высвобождения методом диализа через полупроницаемую мембрану. Определение концентрации проводили на спектрофотометре СФ-56 в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. Расчет проводили с помощью второй производной спектрофотометрии по методу численного дифференцирования.

Максимальное высвобождение кислоты глутаминовой наблюдалось из суппозиториях, изготовленных по прописи 4 (за 30 минут – 85 %). Для усиления процесса высвобождения было предложено использовать в качестве пентратора полиэтиленгликоль (ПЭГ) 400. На основании проведенных исследований установили, что оптимальной композицией можно считать состав: КГ – 1,0; экстракта прополиса – 0,4 мл; масло какао – 2,0; кремофора RH 40 – 0,15; ПЭГ 400 – 0,1.

Нормобарическая гипоксия, или гипоксия с гиперкапнией, развивается при нормальном общем барометрическом давлении, понижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (помещение испытуемых животных в склянки с притертыми крышками малого объема). Определение проводили в сравнении с субстанцией кислоты глутаминовой. В эксперименте участвовали 2 группы животных. У одних оценивали эффективность при однократном введении, у других – при пятидневном введении. Введение веществ осуществляли за 30 минут до эксперимента. Контрольным животным вводили физиологический раствор (2 мл/100 г массы тела). Регистрировали время потери позы и продолжительность жизни (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние суппозиториях с кислотой глутаминовой и экстрактом прополиса на выживаемость крыс при гипоксии с гиперкапнией**

Исследуемые вещества	Однократное введение		Пятидневное введение	
	кол-во животных	время жизни животных, мин	кол-во животных	время жизни животных, мин
Контроль (физиологический раствор)	10	119,5±14,1	10	117,6±12,7
Субстанция кислоты глутаминовой в дозе 100 мг/кг	10	189,3±10,4	10	196,5±10,3
Суппозиториях с кислотой глутаминовой и экстрактом прополиса в дозе 100 мг/кг	10	192,1±9,8	10	204,8±8,5

Было установлено, что однократное введение кислоты глутаминовой ректально или перорально значительно повышает продолжительность жизни животных по сравнению с контролем. Наблюдается достоверное увеличение жизни животных по отношению к физиологическому раствору. При многократном введении наблюдается увеличение продолжительности жизни животных, получавших кислоту глутаминовую в виде субстанции и суппозиториях.

При острой гипобарической гипоксии критерием эффективности антигипоксического действия веществ была выживаемость животных в течение 72 часов. За 30 минут до эксперимента всем животным вводили испытуемый препарат или контрольный раствор (табл. 3).

Таблица 3

**Выживаемость животных при острой гипобарической гипоксии**

Исследуемые вещества	Кол-во животных	Выживаемость животных через					
		24 часа		48 часов		72 часа	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контроль (физиологический раствор)	10	4	40	2	20	2	20
Субстанция кислоты глутаминовой в дозе 100 мг/кг	10	9	90*	8	80*	8	80*
Суппозиториях с кислотой глутаминовой и экстрактом прополиса в дозе 100 мг/кг	10	9	90*	90	90*	90	90*

Примечание: \* – достоверно относительно физиологического раствора.

Установлено, что суппозитории с кислотой глутаминовой и экстрактом прополиса увеличивают время и продолжительность жизни при гипоксии различного генеза. Выживаемость животных в условиях острой гипербарической гипоксии достоверно увеличивается по сравнению с контрольной группой, получавшей изотонический раствор натрия хлорида.

#### Литература

1. Ахапкина, В. И. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила / В. И. Ахапкина, Т. А. Воронина // Фарматека. – 2005. – № 13. – С. 19–25.
2. Государственная фармакопея СССР/МЗ СССР. – Изд. XI, доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 397 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В. П. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – С. 18–22.
4. Семина, И. Г. К вопросу о мембранных механизмах действия ноотропных препаратов / И. И. Семина, Н. М. Азанчеев, Е. В. Шиловская, Р. И. Тарасова [и др.] // Биологические мембраны. – 2001. – Т. 18, № 5. – С. 363–369.

#### References

1. Akhapkina V. I., Voronin T. A.. *Farmateka*. – *Farmateka*. 2005;(13):19-25.
2. Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR/MZ SSSR. M.: «Medicina»; 1990 (2). 397 p.
3. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv / Pod red. V.P. Fisenko. M.: «Medicina»; 2000. P. 1-34.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТОГЕННОГО ЭФФЕКТА СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТУ ГЛУТАМИНОВУЮ И ЭКСТРАКТ ПРОПОЛИСА Е. В. СИМОНЯН, Ю. В. ШИКОВА

Произведено экспериментально-теоретическое обоснование состава и изучение адаптогенного действия суппозиторий, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса.

Для выбора оптимального состава суппозиторий использовали гидрофильные, липофильные и амфифильные основы с добавлением вспомогательных веществ. Определение биодоступности проводили методом диффузии в агаровый гель и диализа через полупроницаемую мембрану. Острую гипоксию с гиперкапнией у мышей вызывали помещением каждого животного в аптечный штанглас из прозрачного стекла с притертой пробкой объемом 250 мл. Острую гипобарическую гипоксию вызывали в электровакуумной печи путем «поднятия» животных на «высоту» 10000 м со средней скоростью 50 м/с.

Введение кислоты глутаминовой ректально или перорально повышает продолжительность жизни животных по сравнению с контролем. Выживаемость животных в условиях острой гипербарической гипоксии достоверно увеличивается по сравнению с контрольной группой, получавшей изотонический раствор натрия хлорида.

**Ключевые слова:** гипоксия, гиперкапния, кислота глутаминовая, прополис, суппозитории

#### Выводы

1. Разработана технология получения суппозиторий с кислотой глутаминовой и экстрактом прополиса.

2. При моделировании гипоксии с гиперкапнией суппозитории с кислотой глутаминовой оказывают защитное действие.

на, Н. М. Азанчеев, Е. В. Шиловская, Р. И. Тарасова [и др.] // Биологические мембраны. – 2001. – Т. 18, № 5. – С. 363–369.

5. Шикова, Ю. В. Влияние продуктов пчеловодства на процесс образования активных форм кислорода. Возможность их применения в составе лекарственных средств / Ю. В. Шикова, В. А. Лиходед, Р. Р. Фархутдинов, Е. В. Симонян [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 151–153.

4. Semina I. G., Azancheev E. V., Shilovskaya N. M., Tarasova R. I. *Biologicheskie membrany*. – *Biological membranes*. 2001;18(5):363-369.

5. Shikova Y. V., Likhoded V. A., Farkhutdinov R. R., Simonian E. V. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. – *Medical Journal of Bashkortostan*. 2013; 8(6):151-153.

#### STUDY ADAPTOGENIC EFFECT OF SUPPOSITORIES COMPRISING GLUTAMIC ACID AND A PROPOLIS EXTRACT SIMONIAN E. V., SHIKOVA YU. V.

The experimental and theoretical justification of suppositories containing glutamic acid and propolis extract and study of its adaptogenic effect was performed.

To select the optimal composition of suppository we have studied hydrophilic, lipophilic and amphiphilic base and added the excipients. Detection of bioavailability was carried out by the diffusion in the agar gel and dialysis through a semipermeable membrane. Acute hypoxia with hypercapnia in mice was induced by placing each animal in the pharmacy shtanglas of clear glass 250 ml in volume and with friction lid. Acute hypobaric hypoxia was induced in the electric-furnace by «raising» animals on the «height» of 10,000 m with an average speed of 50 m/sec.

Rectal and oral administration of the glutamic acid has increased the life expectancy in the animals of the main group compared to controls. Survival of animals in acute hyperbaric hypoxia significantly increased in comparison with the control group treated by isotonic sodium chloride solution.

**Key words:** hypoxia, hypercapnia, glutamic acid, propolis, suppositories