

УДК 615.07:615.322

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ТИБЕТСКИХ ПРОПИСЕЙ

© 2005 г. К.Э.Кабишев

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Анализ рецептурных прописей содержащихся в трактатах, включающих в себя многовековой опыт традиционных медицинских систем, позволяет выбрать объекты, изучение которых представляет большой научный интерес. Экстракты из данного лекарственного растительного сырья, полученные по современной технологии, могут широко использоваться для создания новых эффективных лекарственных средств.

Традиционная медицина является одним из источников получения информации об использовании лечебных свойств растений. Систематизированный многовековой опыт, отраженный в тщательно разработанных схемах и методах лечения, зафиксирован в письменных руководствах (трактатах). Изучение рецептуры, содержащейся в трактатах, позволяет выбрать для разработки современных препаратов растения, эффективность применения которых доказана веками. Кроме этого, изучение схем лечения показывает, что очень часто одно и то же растение используется в терапии различных заболеваний, что позволяет разработать на основе этого растения серию препаратов для их лечения.

В качестве примера комплексного подхода к разработке препаратов на основе растений традиционной тибетской медицины можно назвать препараты с использованием полиэкстракта остролодочника остролистного, разработанные в Санкт – Петербургской государственной химико-фармацевтической академии.

При анализе рецептурных прописей тибетской медицины Забайкалья [1,2,3,4] было установлено, что к числу растений Забайкальской флоры широко применявшихся в традиционной тибетской, китайской, монгольской и бурятской медицине следует отнести представителей рода остролодочник – *Oxytropis* (DC.), сем. бобовых – Fabaceae (L.). Одно из ведущих мест (по частоте упоминания в рецептурных прописях) занимает остролодочник остролистный – *Oxytropis oxurhylla* (Pall.) DC., используемый (наиболее часто надземная часть) в различных составах для лечения инфекционных заболеваний, отравлений, заживления ран, а также в качестве анальгезирующего, гипотензивного и диуретического средства.

Так, в трактате тибетской медицины “Чжуд-ши”, отмечается применение его под названием “черного

тигриного мяса” и “белого тигриного мяса” при лечении ран и сращивании костей. Остролодочник входит в число прописей, рекомендуемых “для вытягивания гноя из ран и удаления инфильтрата”. Там же упоминается использование его в группе лекарств, излечивающих болезни “дуг”, т.е. все виды интоксикаций, как эндогенного, так и экзогенного характера [2]. В комментарии к трактату “Чжуд-ши” – “Вайдурья-онбо”, указывается на применение его как индивидуально, так и в составе различных прописей, используемых в качестве противовоспалительных средств, для лечения водянки, болезней селезенки, костного мозга и болезней “гниан” (к этой группе болезней в тибетской медицине относят острые инфекционные болезни, такие как перитонит, менингит, сибирская язва, чума, холера, оспа, туляремия) [4]. В руководстве тибетской медицины “Шел-пхрен” отмечены противовоспалительные и противоопухолевые свойства остролодочника. В трактате монгольской медицины “Дзейцхар-микчжан” указано на применение остролодочника (наряду с вышеперечисленными) в качестве средства для лечения гриппа [3,4].

В результате фитохимических исследований, проведенных на кафедрах СПХФА [4], было установлено наличие в растениях рода остролодочник таких групп БАВ, как алкалоиды, сапонины, флавоноиды, кумарины, фенолы– и аминокислоты, ситостерины. Далее, с целью изучения специфической активности остролодочника, была получена серия экстрактов с использованием различных экстрагентов, детально изучен их фитохимический состав и проведена фармакологическая оценка. Результаты зависимости фармакологической активности от химического состава экстрактов представлены в табл.1 [5,6].

Установлено, что в экстрактах, полученных с использованием различных экстрагентов, содержатся

Зависимость фармакологической активности от химического состава экстракта

№ п/п	Объект	Химический состав	Фармакологическая активность
1	Экстракт, полученный с использованием 40% этанола	Флавоноиды: - рамнетин-3-0-β-D-глюкопиранозид; - изорамнетин-3-0-α-D-глюкопиранозид; - кверцетин-3-0-β-D-глюкопиранозид. Аминокислоты: - аспарагиновая к-та, аланин, аргинин, аспарагин, валин, гистидин, глицин, глутамин, глутаминовая кислота, лейцин, лизин, метионин, пролин, цистеин. Фенолокислоты: - п-оксибензойная; хлорогеновая. Сапонины – *	LD ₅₀ 7800 мг/кг; Антигипоксическое: ОГБГ ⁺ ОГТГ ⁺ Противовоспалительное: Экссудация ⁺⁺ Пролиферация ⁺⁺⁺ Депримирующее действие ⁺⁺
2	Экстракт, полученный с использованием 70% этанола	Флавоноиды: - кверцетин-3-0-β-D-глюкопиранозид*; - кемпферол; изорамнетин; рамнетин*; кверцетин; рамназин*. Аминокислоты: - аргинин, аспарагин, аспарагиновая к-та, глицин, треонин, триптофан, фенил-аланин. Фенолокислоты: - п-оксибензойная*; хлорогеновая*. Кумарины*.	LD ₅₀ 4800 мг/кг; Антигипоксическое: ОГБГ ⁺⁺⁺ ОГТГ ⁺⁺ Противовоспалительное: Экссудация ⁺⁺ Пролиферация ⁺⁺ Депримирующее действие ⁺⁺
3	Экстракт, полученный с использованием 96% этанола	Флавоноиды: - кемпферол; изорамнетин; рамнетин; кверцетин; рамназин. Аминокислоты: - гистидин, глутаминовая к-та, аргинин*, аспарагин*, аспарагиновая к-та*, глицин, фенилаланин. Фенолокислоты: - п-оксибензойная*; хлорогеновая*. Алкалоид: 2-фенил-изоиндол-1,3-дион	LD ₅₀ 2800 мг/кг; Антигипоксическое: ОГБГ ⁺⁺ ОГТГ ⁺⁺⁺ Противовоспалительное: Экссудация ⁺⁺ Пролиферация ⁺⁺ Анальгезирующее ⁺⁺⁺ Депримирующее действие ⁺⁺⁺
4	Поли-экстракт	Все группы БАВ	LD ₅₀ 3800 мг/кг; Полифункциональное
5	Трава остролодочника	Все группы БАВ	Полифункциональное

Примечание: * – следовые количества; + – выраженность эффекта.

различные группы БАВ, что влияет и на проявляемую фармакологическую активность – наличие или отсутствие тех или иных эффектов, а также степень их выраженности. Всеми видами фармакологичес-

кой активности, характерными для моноэкстрактов обладает полиэкстракт [5,6].

Таким образом, фитохимические исследования подтвердили идентичность полиэкстракта набору БАВ травы остролодочника, а фармакологические исследования показали, что при разработке лекарственных форм целесообразно применять именно полиэкстракт.

Основываясь на данных литературы и результатах собственных экспериментальных исследований, в качестве лекарственных форм, в которых могло наиболее полно реализоваться противовоспалительное, ранозаживляющее и противовирусное действие полиэкстракта, были выбраны дерматологическая мазь и интраназальные капли.

Разработку лекарственных форм осуществляли в следующей последовательности: выбор носителя (основы) → выбор эффективной концентрации экстракта → подбор вспомогательных веществ → изучение специфической активности → стандартизация → изучение сроков годности.

На первом этапе разработки мази были проведены исследования по подбору оптимальной основы. С этой целью было проанализировано ранозаживляющее действие мазей, полученных с использованием основ, относящихся по своим физико-химическим свойствам к трем различным группам: гидрофобным, гидрофильным и дифильным: (эмульсионным в/м и м/в) и абсорбционным, которые широко используются как в аптечной практике, так и в промышленности.

Концентрация экстракта в мазях во всех случаях была одинакова.

Исследования проводили в опытах "in vivo" на модели линейной кожной раны белых крыс самцов. Лечение мазями проводили в течение 7 суток, после чего измеряли прочность рубца с помощью тензиометра. В качестве контроля использовали как интактных животных, так и животных, на раны которых наносили только соответствующие мазевые основы. Установлено, что наиболее выражен ранозаживляющий эффект у мазей, приготовленных на эмульсионных основах – раны были чистые, прочность рубца по отношению к контролю составляла более 150%, а к интактным – более 200%. При этом следует отметить, что ранозаживляющее действие мази на основе консистентной эмульсии в/м незначительно превосходило таковое у мазей на основе типа м/в, что вероятно, можно объяснить большей "гидрофобностью" этой основы, благодаря которой она дольше удерживает влагу, мацерируя кожу, что приводит к улучшению проникновения действующих веществ к ее внутренним слоям. Исходя из этого, для дальнейших исследований (по подбору эффективной концентрации) была выбрана консистентная эмульсия в/м.

Сравнение эффективности мазей с различной концентрацией экстракта проводилось на основании анализа уровня их ранозаживляющей активности, а также противовоспалительного и анальгезирующего действия.

В результате исследований, проведенных ранее [4], было показано, что экстракт эффективен и в малых дозах. Исходя из этого, для определения концентрации экстракта в мази были использованы концентрации от 0,02% до 5,0%.

В первой серии экспериментов изучалась ранозаживляющая активность мазей (5 вариантов в указанном диапазоне концентраций) на модели линейной кожной раны белых крыс. Во второй серии экспериментов сравнение ранозаживляющего действия мазей проводилось с использованием модели плоскостных кожно-мышечных ран.

В результате проведенных исследований была установлена наиболее эффективная концентрация экстракта в мази, которая обеспечивала максимальный ранозаживляющий эффект на модели линейных ран (прирост ранозаживления составил по отношению к интактным животным около 200%), а на модели плоскостных ран на тридцатые сутки – полное заживление ран. Далее была проведена оценка противовоспалительной активности мазей. Антипролиферативную активность мазей оценивали на модели ватной гранулемы. Опыты проводили на белых крысах. Об антиэкссудативных свойствах препарата судили по разнице между массой высушенной до постоянной массы ватной гранулемы. В экспериментах приведенных выше была установлена выраженная противовоспалительная активность мазей с экстрактом остролодочника. Проверку обезболивающей активности проводили на двух группах животных: белых нелинейных мышцах (модель "уксусные корчи") и белых крысах (модели "tail-flick" и порог вокализации при электростимуляции корня хвоста). В опытах на мышцах мази наносили на депилированный живот. Через два часа проверяли обезболивающую активность, оценивая количество "корчей", наблюдаемых в течение 20 мин. Для проверки обезболивающего действия на крысах, мази также наносили на депилированный живот, измеряя латентный период отдергивания хвоста при локальном термическом раздражении и порог вокализации при электростимуляции корня хвоста. Проверку местноанестезирующей активности проводили на крысах путем определения латентного периода, непосредственно после нанесения препарата. В результате проведенных исследований была установлена эффективная концентрация экстракта в мази.

Оценку специфической активности проводили также “in vivo”, в сравнении с наиболее часто используемыми отечественными и зарубежными препаратами аналогичного действия.

Так, при разработке дерматологической мази, оценку противовоспалительного и ранозаживляющего действия проводили в сравнении с мазями: Флуцинар, Лоринден, Солкосерил (мазь и желе), Индометациновая, Календулы и линимент Вишневского. Оценку обезболивающего действия проводили в сравнении с бутадионовой мазью. Установлено, что разработанная мазь по ранозаживляющему действию (модели линейной и плоскостной раны – в 2-4 раза) и противовоспалительной активности (1,5-2 раза) достоверно превышает препараты сравнения, обладая, в отличие от них, обезболивающей активностью (модели “укусные корчи” и “tail flick”), которая на 30-40% выше аналогичного эффекта бутадионовой мази. Кроме того, следует отметить, что при гистологическом изучении тканей при лечении мазью “Оксифил” на 9-е сутки наблюдается практически полное замещение грануляционной ткани молодыми эпителиальными клетками и происходит образование густой сети кровеносных сосудов.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработана высокоэффективная мазь, обладающая ранозаживляющим, противовоспалительным и обезболивающим действием.

При разработке интраназальной лекарственной формы решался ряд взаимосвязанных задач: выбор носителя, концентрации экстракта, вспомогательных веществ, консерванта и проведение фармакологических исследований. Биофармацевтические исследования по подбору концентрации проводились с использованием методов “in vivo” путем постановки серии экспериментов, позволяющих определить влияние концентрации экстракта на слизистую оболочку носа (по разработанному нами методу оценки противовоспалительной активности назальных препаратов на модели острого катарального ринита). Опыты проводили на нелинейных крысах самцах. Были проведены гистологические исследования слизистой оболочки носа и головного мозга животных, получавших лечение каплями с различной концентрацией. Водные растворы вводили интраназально по 2 капли 2 раза в день. Первую инстилляцию производили через 2 часа после развития формалинового отека. Забор гистологического материала производили на 1-е, 7-е и 12-е сутки.

На 1-е сутки у животных всех групп были отмечены выраженные проявления острого катарального ринита (отек и гиперемия слизистой оболочки носа, слущивание эпителия, наличие в полостях носа экс-

судата). У животных, получавших плацебо наблюдали гиперемию слизистой оболочки, скудный экссудат, содержащий лейкоциты и слизь, а также примесь эритроцитов. Слизистая оболочка носа животных, получавших капли в различных концентрациях, была утолщена преимущественно за счет отека и гиперемии: в полостях носа экссудат был очень обильным с незначительной примесью лейкоцитов и слизи. В препаратах головного мозга животных всех групп наблюдали морфологические признаки отека (расширение перикапиллярных пространств).

На 7-е и 12-е сутки у животных, получавших плацебо, наблюдали остаточные явления острого катарального ринита, проявляющиеся наличием в полостях носа экссудата, содержащего слизь с примесью лейкоцитов. В некоторых участках слизистая была отечна, с признаками гиперемии и лейкоцитарной инфильтрации. По сравнению с группой плацебо на 7-е сутки количество экссудата в опытной группе, гиперемия и отек не были отмечены. В препаратах головного мозга морфологических изменений обнаружено не было. На 12-е сутки у животных, получавших капли в виде раствора, признаков острого воспаления не наблюдали.

В результате сравнения эффективности (уменьшение отека, количества экссудата) и выраженности побочных эффектов (гиперемии, геморрагии) от применения капель, для дальнейшего исследования с целью создания интраназальной лекарственной формы была выбрана оптимальная концентрация, при применении которой уже на 5-7-е сутки лечения признаки острого воспаления были минимальны, а к концу срока наблюдения полностью отсутствовали.

Так как экстракт остролодочника представляет собой субстанцию, малорастворимую в холодной воде, то экстракт в лекарственную форму вводили по типу суспензии.

Для повышения седиментационной устойчивости капель и обеспечения пролонгированного действия в состав суспензий вводили высокомолекулярные вещества – ВМС. На основе анализа литературы и составов капель, выпускаемых в настоящее время отечественными и зарубежными производителями, для исследований были выбраны следующие ВМС: метилцеллюлоза-100 (МЦ), Na-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ). Производные МЦ были выбраны в связи с тем, что их растворы нетоксичны, фармакологически инертны, снижают раздражающее действие некоторых лекарственных веществ на мерцательный эпителий [7,8], легко смешиваются с секретами слизистых оболочек, что способствует лучшему контактированию действующего вещества с пораженным участком [9].

При выборе концентрации ВМС руководствовались оценкой седиментационной устойчивости.

На современном рынке существует также ряд эмульсионных интраназальных препаратов. В связи с этим были проведены исследования по определению возможности использования эмульсионной основы для интраназальных капель. Готовили эмульсии типа в/м, м/в и в/м/в, экстракт вводили по типу суспензии, в связи с этим важным критерием оценки, помимо седиментационной устойчивости, являлась стабильность эмульсионной системы (коллоидная стабильность).

Для проведения дальнейших фармакологических исследований были выбраны капли двух составов: с использованием раствора ОПМЦ (суспензия на гидрофильной основе) и суспензия на эмульсионной основе в/м/в.

Параллельно была проведена серия опытов, направленная на возможность применения разработанной ранее мази в ЛОР – практике.

Оценку противовоспалительной активности проводили на модели острого катарального ринита с использованием гистологических методов. На слизистую оболочку носа крыс через 2 часа после развития формалинового отека наносили препарат в исследуемых лекарственных формах. Гистологический материал забирали через одну неделю после начала лечения.

Через одну неделю после применения капель на эмульсионной основе у животных воспалительные изменения слизистой носа были выражены значительно меньше, чем у животных, не получавших лечения. Так, в полости носа имелось умеренное количество экссудата, который содержал небольшую примесь лейкоцитов. В слизистой были обнаружены отдельные участки гиперемии, эпителий был местами слущен.

Выраженные признаки воспаления наблюдались при применении мази. Через одну неделю после лечения имела место выраженная геморрагия, слизистая оболочка была резко гиперемирована.

У животных, получавших капли на ОПМЦ, через одну неделю в полости носа было немного слизи и слущенных эпителиальных клеток. Отек, гиперемия и инфильтрация лейкоцитами слизистой не были отмечены. Просветы желез были узкие. В пласте мерцательного эпителия иногда встречались группы гипертрофированных бокаловидных клеток, а так же эпителиоциты с признаками вакуолярной дистрофии.

В результате проведенных исследований установлено, что капли на эмульсионной и гидрофильной основах эффективны для лечения острого ринита, т.к. при их применении признаки воспаления практически отсутствовали, а применение мази для ЛОР-практики – нецелесообразно.

Влияние препаратов на транспортную функцию реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа проводили на 20 кроликах массой тела 2,5-3,0 кг. Рассчитывали коэффициент ускорения движения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки носа. Препараты наносили на неповрежденную слизистую оболочку, и на слизистую оболочку после формалинового отека. В последнем случае коэффициент определяли после нанесения препарата, а также через три дня после лечения.

Анализ данных свидетельствует о том, что применение капель на гидрофильной основе и эмульсионной основе приводит к значительному увеличению коэффициента, а значит и ускорению очищения слизистой оболочки носа. При использовании капель обоих составов, применяемых на фоне формалинового отека, по сравнению с контрольными животными, происходило восстановление транспортной функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носа. Если при введении капель на гидрофильной основе имело место быстрое и полное восстановление транспортной функции мерцательного эпителия, то при применении капель на эмульсионной основе восстановление подвижности ресничек мерцательного эпителия носило плавный характер.

Так как предложено два состава капель – капли на гидрофильной и на эмульсионной основах, оценку специфической активности проводили в отношении препаратов “Санорин” и “Пиносол”. Эксперимент проводили на моделях острого катарального ринита и влияния на транспортную функцию мерцательного эпителия. Кроме этого, изучено противоаллергическое и противовирусное действие препаратов. Установлено, что капли с экстрактом остролодочника проявляют выраженный противовоспалительный эффект, обладают иммуностропной и противоаллергической активностью, улучшают транспортную функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки носа, не вызывая при длительном применении (в отличие от препаратов сравнения) атрофии и гипертрофии слизистой. Доказана интерфероногенная активность препаратов и наличие противовирусного действия в отношении вируса герпеса первого типа.

Таким образом, капли, приготовленные на гидрофильной основе, являются более эффективными в острую фазу воспалительного процесса, когда преобладают явления альтерации. Капли на эмульсионной основе предпочтительны на более поздних стадиях воспаления.

Таким образом, капли, приготовленные на гидрофильной основе, являются более эффективными в острую фазу воспалительного процесса, когда преобладают явления альтерации. Капли на эмульсион-

ной основе предпочтительны на более поздних стадиях воспаления.

Среди наружных лекарственных средств популярных в традиционной медицине, следует отметить бальнеологические. Бальнеологический метод лечения широко применяется в народной медицине и различных традиционных медицинских системах. Он характеризуется доступностью, практической безвредностью, эффективностью. Растения используются как в индивидуальном виде, так и в виде различных сборов. Использование различных растений для бальнеологической практики из арсенала тибетской медицины привлекает особое внимание, так как накоплен большой опыт применения и показана высокая эффективность последних. Таким образом, представляется актуальной разработка современных лекарственных форм на их основе. Систематизированное описание использования целебных вод содержится во многих руководствах тибетской медицины (“Чжуд-ши”, “Кунсал-Нанзад”) и более поздних источниках [1,2,3].

Во многих странах проводятся исследования по замене растительного сырья водорастворимыми экстрактами. Ванны, приготовленные с использованием таких экстрактов, должны обладать не меньшей фармакологической активностью, чем при использовании растительного сырья.

Использование ЛРС для ванн имеет ряд существенных недостатков: длительность и трудоемкость приготовления, неизбежное неполное извлечение БАВ, отсутствие возможности стандартизации и контроля получаемых извлечений, трудность в дозировании, сырье занимает много места, соответственно – неудобство в транспортировке и требует больших площадей при хранении, в случае сборов возможно расслоение при хранении, что приведет к нарушению соотношения и дозирования.

Объектом исследований выбрана череда трехраздельная, относящаяся к древнейшим народным средствам, применяемым в виде настоя для ванн при лечении золотухи, подагры, диатеза, фурункулеза и ряда других заболеваний. Ее использовали для подсушивания поверхности и ускорения заживления пораженных участков кожи. В тибетской медицине череда трехраздельная под названием “А-чжаг-сэр-чхом” использовалась в бальнеотерапии для лечения диатезов и гнойничковых заболеваний кожи [9,10].

В состав БАВ череды входят полисахариды, эфирное масло, дубильные вещества, каротин, флавоноиды, микроэлементы (в т.ч. марганец). На долю дубильных веществ приходится около 66% полифенолов, которые оказывают более выраженное бактерицидное действие, чем дубильные вещества типа танина.

Создание таблетированной формы водорастворимого экстракта позволит быстро и легко приготовить ванны, причем возможно осуществлять точную дозировку, что особенно важно для грудных детей.

Нами разработана технология сухого водорастворимого экстракта, стандартизацию которого было предложено проводить по полисахаридам, как показателю, заложенному в статью ГФ XI на траву череды. Фармакологическими исследованиями установлена LD_{50} экстракта при внутрибрюшинном введении (около 6000 мг/кг), выявлено его ранозаживляющее и противовоспалительное действие, а также умеренная антигипоксическая активность.

Несмотря на все удобство применения сухих экстрактов, оптимальным является придание им формы – гранул или таблеток. Это, кроме всего прочего обеспечит и точность дозирования.

Нами разработаны два состава таблеток с экстрактом череды: с морской солью и быстрорастворимые таблетки.

Для оценки эффективности применения ванн с таблетками содержащими экстракт череды необходимо было разработать методику проведения принятия ванн крысами. Было предложено использовать в качестве ванн для животных керамические химические стаканы вместимостью 2,5 л. В стакан наливают 2 л воды температурой 37-38°C и вносят таблетки. В приготовленный таким образом раствор помещают крысу на 10 минут. Стакан сверху закрывают решеткой. По истечении времени процедуры крысу вынимают, вытирают и помещают в клетку, которая обогревается с помощью лампы или устанавливается вблизи батареи отопления (радиатора). Процедуру проводят один раз в день.

Оценку психотропного действия препаратов проводили в опытах на 120 белых беспородных крысах-самцах массой 140-160 г, разделенных на группы. В контрольную и опытные группы методом “открытого поля” подбирали животных с близкими психофизиологическими профилями. В течение 7-ми дней крысы помещались в ванны, содержащие для контрольной группы воду, для группы №1 разведение таблеток с морской солью, для группы №2 – быстрорастворимые таблетки, для группы №3 раствор экстракта хвойного. На 8-й день проводили исследование методом “открытого поля”. Полученные данные свидетельствуют о том, что психотропным действием изучаемые препараты не обладают. Однако препарат сравнения показал снижение эмоциональной лабильности на 95%.

При более детальном изучении полученных результатов было выявлено, что исследуемые препараты оказывают различное влияние на психофизиоло-

гический статус животных разных типов. Было проведено исследование психотропного действия препаратов на крысах-самцах высокоустойчивой и низкоустойчивой группы. Влияние исследуемых бальнеологических препаратов водорастворимого экстракта череды на ориентировочную, поисковую активность, эмоциональную лабильность и агрессивность зависит от исходного психофизиологического статуса крыс-самцов. Проведенные исследования показали, что более выраженные изменения показателей были в группах животных следующих типов – высокоустойчивые (тип I) и низкоустойчивые (тип IV).

При проведении бальнеологических процедур наблюдалось увеличение ориентировочной активности относительно контроля у высокоустойчивых животных при применении быстрорастворимых таблеток (на 35%) и экстракта хвойного (на 66%). У низкоустойчивых животных наблюдается снижение ориентировочной активности при применении препарата (таблетки с солью – на 20%). При применении хвойного экстракта и быстрорастворимых таблеток ориентировочная активность низкоустойчивых животных оставалась на прежнем уровне.

Поисковая активность у животных I и IV типов изменялась под действием препаратов по-разному, так у высокоустойчивых животных при применении быстрорастворимых таблеток она уменьшалась, в среднем, на 19%, а у животных IV типа на 24%. Таблетки с солью и хвойный экстракт в случае животных первого типа незначительно увеличивали поисковую активность, а у животных IV типа снижали ее на 27%.

Снижение эмоциональной лабильности у животных I типа по отношению к контролю наблюдалось при применении всех трех препаратов, причем наибольший эффект достигался при использовании экстракта хвойного, приблизительно равные значения агрессивности получались при использовании таблеток с морской солью и быстрорастворимых таблеток (снижение на 25%). У животных низкоустойчивой группы, напротив, наблюдалось увеличение агрессивности при применении таблеток с морской солью (на 31%) и таблеток быстрорастворимых (на 38%) при применении экстракта хвойного наблюдалось значительное снижение эмоциональной лабильности (на 63%).

При применении всех трех препаратов наблюдалось увеличение агрессивности у низкоустойчивых животных таблеток с солью на 100%; быстрорастворимых таблеток – 67%; хвойного экстракта – 54%.

При изучении ранозаживляющего действия (на модели линейной кожной раны у крыс) и противовоспалительной активности (модель ватной гранулемы) вышеуказанных препаратов установлено, что по ранозаживляющей активности таблетки с экст-

рактом череды превосходят на 50% (с солью) и 90% (быстрорастворимые) препарат сравнения – хвойный экстракт. Противовоспалительная активность препаратов также выше, чем у хвойного экстракта, причем у быстрорастворимых таблеток она более выражена (превышает препарат сравнения на 65% и на 30% таблетки с солью соответственно).

Таким образом в результате проведенных исследований нами были предложены быстрорастворимые таблетки с экстрактом череды. Их преимуществом является высокая скорость растворения (3-5 минут) в отличие от таблеток с морской солью (скорость растворения около 15 мин.) Кроме того, наличие кислоты в составе таблеток приводит к созданию в ванне величины pH ≈ 5,5, являющегося оптимальным для здоровой кожи, положительно сказывающегося на барьерной и регенерационной функции последней.

Длительный срок хранения, наличие методов качественной и количественной оценки, удобство при транспортировке и хранении являются очевидным преимуществом перед экстемпоральными извлечениями из ЛРС.

Таким образом, на основании анализа рецептурных прописей тибетской медицины, разработана современная технология ряда экстрактов и – серия новых эффективных и безопасных препаратов на их основе в виде различных лекарственных форм, которые сочетают в себе все виды активности лекарственного сырья, описанные в трактатах, отвечают современным требованиям к лекарственным препаратам и обладают высокими потребительскими свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Данзин-Пунцог* “Кунсал-назод”. Тибетский медицинский трактат по приготовлению лекарственных эликсиров.– Улан-Удэ: Ассоциация литераторов Бурятии.-1991, Часть 2.-48 с.
2. “Чжуд-ши” – памятник средневековой тибетской культуры.-Новосибирск, 1989.-352 с.
3. *Позднеев А.* Учебник тибетской медицины.– СПб, 1908.-498 с.
4. *Саканян Е.И.* Фармакогностическое исследование некоторых растений рода остролодочник – *Oxytropis* (DC.), применяемых в тибетской медицине. Автореф. канд. дисс., Л.: 1983. 20 с.
5. *Кабиев К.Э., С.М.Бахтина, Е.Е.Лесиовская, Е.И.Саканян* “Разработка лекарственных препаратов на основе остролодочника остролистного” //Актуальные проблемы фармации: сб. науч. Статей, Барнаул: Алтайский Гос. Мед. Университет, 1995.-с.295-299.
6. *Саканян Е.И.* Разработка составов, технологии и методов анализа лекарственных препаратов из растительного сырья.. Автореф. докт. дисс., СПб.: 1996. 48 с.

7. *Варпаховская И.* Лекарственные препараты для интраназального введения. // Ремедиум. – 1999. – №9. – С.56-59.

8. *Пискунов С.З., Пискунов Г.З.* Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1991. – 184 с.

9. *Naclerio R.M.* Allergic rhinitis. N. Engl. J. Med. 1991; 325; p 860-869

10. Лекарственные растения в научной и народной медицине. – Саратов, 1978. – Изд. 5. – 359 с.

11. Раны и их лечение в тибетской медицине (под ред. *Э.Г. Базарон*) – Новосибирск: Наука, 1990. – 192 с.