

О Т Ч Е Т

**ОБ ИЗУЧЕНИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ПРЕПАРАТА СУХОЙ СБОР *ФЛОР*ЭССЕНС***

(Flor*Essence)

СОДЕРЖАНИЕ

1. ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО СБОРА ФЛОР*ЭССЕНС	4
1.1. Изучение иммуностимулирующей активности сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС	4
1.1.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на гуморальное звено иммунной системы	4
1.1.2. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на клеточное звено иммунитета	6
1.1.3. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на функциональную активность фагоцитов	8
1.1.3.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на фагоцитарную активность макрофагов	8
1.1.3.2. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на спонтанную и хемотаксическую подвижность нейтрофилов	9
1.2. Исследование адаптогенных свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС	9
1.2.1. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на физическую работоспособность и выносливость	9
1.2.2. Исследование влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на устойчивость к гипоксии	10
1.3. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на желчеотделение	11
1.4. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на моторно эвакуаторные функции пищеварительного тракта	11
1.4.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на моторно-эвакуаторную функцию пищеварительного тракта мышей	11
1.4.2. Изучение слабительного действия сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС	12
1.5. Изучение антиоксидантных свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС	12
1.6. Изучение анальгезирующих свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС	13
1.7. Изучение спазмолитических свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС	14
1.8. Изучение противовоспалительных свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС	14
1.9. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на процессы репарации в слизистой желудка	15
1.10. Изучение некоторых механизмов противовоспалительного действия сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС	16
1.10.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на проницаемость капилляров	16
1.10.2. Изучение антигистаминных свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС	17
1.11. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на диурез и показатели электролитного обмена	18
2. ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУХОГО СБОРА ФЛОР*ЭССЕНС	19
2.1. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на центральную нервную систему	19
2.1.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на спонтанную двигательную активность у мышей	19
2.1.2. Изучение характера влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на эффекты анализатора снотворного действия	20
3. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СУХОГО СБОРА ФЛОР*ЭССЕНС НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ	20
ЛИТЕРАТУРА	24

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	25
ВЫВОДЫ	26
РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ СУХОГО СБОРА ФЛОР*ЭССЕНС	27

Сухой сбор ФЛОР*ЭССЕНС представляет собой смесь из 7 видов лекарственного растительного сырья, высушенного и размельченного. На фармакологическое исследование препарат представлен расфасованным в пакеты по 21 г и упакованным в коробки. В коробках имеется инструкция по способу приготовления отвара из данной смеси растительного сырья и его применению. Для экспериментального фармакологического изучения ФЛОР*ЭССЕНС приготавливали его отвар из расчета 21 г (содержимое 1 пакета) на 1,25 л кипяченой воды, в соответствии с прилагаемой инструкцией. Готовый отвар после процеживания через фарфоровую цедилку использовали в день приготовления или после 1-5-ти дневного хранения в холодильнике (с соблюдением правил асептики). Отвар, используемый для введения животным, представлял собой бежево-коричневатую опалесцирующую киселевидную жидкость с легким своеобразным приятным запахом, практически не имеющую вкуса.

Дозы для введения отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС лабораторным животным подбирали, исходя из рекомендаций, представленных в инструкции по его применению в медицинской практике. При пересчете доз (с человека на животное) вводили соответствующие коэффициенты видовой устойчивости [15]. В экспериментах действие ФЛОР*ЭССЕНС изучалось в дозах, соответствующих максимальной разовой дозе для человека и в дозах, превышающих ее в 5 и 10 раз. Для введений в больших дозах отвар использовали в неразбавленном виде, для введений в малых дозах (при внутрибрюшинном введении) его разводили физраствором в 2-5-10 раз. Контрольные группы животных получали соответствующие объемы физиологического раствора (при внутрибрюшинном введении) или кипяченой водопроводной воды (при внутрижелудочном введении).

Статистическую обработку получаемых результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических методов [2,5,7].

1. ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО СБОРА ФЛОР*ЭССЕНС

1.1. Изучение иммуностимулирующей активности сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС

1.1.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на гуморальное звено иммунной системы

Для исследований использована широко известная модель тимус-зависимого иммунитета, в формировании которого принимают участие макрофаги, В - и Т - лимфоциты [14]. Эксперименты были проведены на мышах-самцах линии СВА массой 18 или 18-20 г. Модель воспроизводили внутрибрюшинным введением мышам 0,5 мл 4% взвеси эритроцитов барана. Показателями выраженности иммунного ответа служили количество антителообразующих клеток в селезенке (АОК) и титр антиэритроцитарных антител (гемагглютининов) в сыворотке крови. Количество АОК в селезенке определяли на 5-ый день после иммунизации, используя метод локального гемолиза [21]. Титр гемагглютининов определяли на 7 день после иммунизации, используя микротест гемагглютинации. Учет реакции гемагглютинации (РГА) проводили через 24 часа после ее постановки. Результаты выражали общепринятым способом в виде натуральных логарифмов степени разведения сыворотки: $A = \log_2 T$, где T — последнее из двукратных последовательных ее разбавлений физраствором, в котором еще выявляется присутствие антител.

Действие ФЛОР*ЭССЕНС на гуморальный иммунитет было изучено в 3-х сериях экспериментов. В первой серии отвар препарата вводили животным внутрибрюшинно в дозах 1,5; 7,5 и 15 мл/кг 4-х кратно: за 72, 48, 24 и 2 часа до иммунизации. Во второй серии опытов отвар вводили внутрижелудочно в дозах 5, 25 и 50 мл /кг 4-х кратно до иммунизации или 4-х кратно после введения антигена. В третьей серии опытов отвар ФЛОР*ЭССЕНС вводили внутрижелудочно в тех же дозах, но 14-ти кратно на протяжении 3-х недель: в течение 5-ти дней в первую неделю, затем после 2-х дневного перерыва еще в течение 5-ти дней и затем после 2-х дневного перерыва - 4-х кратно (за 72, 48, 24 и 2 часа до введения эритроцитов барана).

В экспериментах установлено, что отвар ФЛОР*ЭССЕНС при внутрибрюшинном введении вызывает увеличение количества АОК в селезенке на 27,9; 34,9 и 35,8 % (соответственно дозам). Титр гемагглютининов в сыворотке крови повышался под влиянием препарата на 50,0; 93,8 и 96,9 % (соответственно) - (Табл. 1).

Внутрижелудочное 4-кратное введение препарата в дозе 5 мл/кг до и после иммунизации не оказывало существенного влияния на количество АОК в селезенке и титр антител в сыворотке крови. В дозе 25мл/кг препарат при его введении до иммунизации вызывал увеличение количества АОК на 20% и титра антител - на 26,5 %. Введение препарата в той же дозе после иммунизации приводило к увеличению количества АОК на 15 % и титра антител на 21,4 %. В дозе 50 мл/кг препарат увеличивал число антителообразующих клеток в селезенке на 27,9% (введение до иммунизации) и 20,9 % (введение после иммунизации). При этом титр гемагглютининов повышался на 40,8 и 35,7%, соответственно (Табл. 2).

Внутрижелудочное 14-кратное введение препарата в дозах 5, 25 и 50 мл/кг вызывало увеличение количества АОК на 21,0; 25,2 и 25,8% и увеличение титра антител - на 28,3; 48,5 и 49,4 %, соответственно.

Таким образом в экспериментах установлено стимулирующее влияние отвара ФЛОР*ЭССЕНС на гуморальное звено иммунного ответа.

Таблица 1

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС при внутрибрюшинном введении на показатели гуморального иммунного ответа мышей СВА на внутрибрюшинное введение эритроцитов барана (n=7)*

Вариант опыта	Количество АОК (клеток/1 сел-ку)	Стимулирующий эффект, (%)	Содержание антител в сыворотке крови ($\log_2 T$)	Стимулирующий эффект, (%)
Контроль (физ.раствор)	21500±1700		3,2±0,21	
ФЛОР*ЭССЕНС, 1,5 мл/кг	27500±1290*	27,9	4,8±0,37*	50,0
ФЛОР*ЭССЕНС, 7,5 мл/кг	29025±1850*	34,9	6,2±0,58*	93,8
ФЛОР*ЭССЕНС, 15 мл/кг	29200±2500*	35,8	6,3±0,25*	96,9

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

Таблица 2

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС при внутрижелудочном введении на показатели гуморального иммунного ответа мышей СВА на внутрибрюшинное введение эритроцитов барана (n=7)*

Кратность и сроки введения	Дозы отвара, мл/кг	Количество АОК/сел-ку	Стимулирующий эффект, %	Содержание антител в сыворотке крови(log ₂ T)	Стимулирующий эффект, %
4х-кратно до иммунизации	5	26800±1320		5,2±0,42	
	25	30960±1700*	20,0	6,2±0,37*	26,5
	50	33000±1280*	27,9	6,9±0,32*	40,8
	Контроль	25800±1960*		4,9±0,38	
4х-кратно после иммунизации	5	30200±2100		6,1±0,59	
	25	34040±1420	15,0	6,8±0,60	21,4
	50	35790±1350*	20,9	7,6±0,62*	35,7
	Контроль	29600±2020		5,6±0,50	
14-ти кратно до иммунизации	5	42830±2200	21,0	8,72±0,68	28,3
	25	44320±2600	25,2	10,09±0,54*	48,5
	50	44530±3500	25,8	10,16±0,68*	49,4
	Контроль	35400±5100		6,80±0,69	

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

1.1.2. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на клеточное звено иммунитета

Исследования проведены на 2-х экспериментальных моделях: модели гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и модели трансплантационного иммунитета "Трансплантат-против хозяина" [18,19].

Модель ГЗТ воспроизводили на мышах-самцах СВА массой 18 - 20г. В качестве антигена использовали эритроциты барана. Сенсибилизирующую дозу эритроцитов (0,5 мл 4% взвеси) вводили однократно внутрибрюшинно. На 5-ый день после сенсибилизации субплантарно(в одну из задних лап) вводили разрешающую дозу антигена (0,1 мл 20% взвеси эритроцитов барана). В качестве контроля реакции служила вторая задняя лапа мыши, в которую вводили 0,1 мл физраствора. Реакцию учитывали через 24 часа после введения разрешающей дозы антигена. Степень выраженности воспалительной реакции определяли сопоставлением массы опытной и контрольной лап. Индекс реакции ГЗТ вычисляли по формуле: $ИР = M_o / M_k$, где M_o — масса опытной, M_k — масса контрольной лапы.

Действие отвара ФЛОР*ЭССЕНС на данной модели изучалось при его 4-х кратном внутрибрюшинном введении в дозах 1,5; 7,5 и 15 мл/кг до сенсибилизации, а также при его внутрижелудочном 4-х кратном и 14-ти кратном введении в дозах 5, 25 и 50 мл/кг до сенсибилизации.

В экспериментах установлено, что препарат Флор Эссенс при внутрибрюшинном введении во всех изученных дозах вызывает усиление реакции ГЗТ, причем его стимулирующий эффект наиболее отчетливо выражен в наименьшей из использованных доз (Табл.3).

При внутрижелудочном введении сбор также стимулировал реакцию ГЗТ, однако эффект был менее выражен, чем при его внутрибрюшинном введении (Табл.3). Реакцию "Трансплантат - против хозяина" (РТПХ) воспроизводили на мышах-гибридах FL(CBA x C57Bl), самцах массой 20-22 г. В одну из задних лап животных вводили сингенные, в другую — аллогенные имфоциты в количестве 1×10^6 клеток. В течение 3-х дней и за 1 час до введения лимфоцитов животным опытных групп вводили внутрижелудочно отвар ФЛОР*ЭССЕНС в дозах 5, 25 и 50 мл/кг. Контрольные животные получали воду. На 8-е сутки животных забивали и определяли степень выраженности РТПХ по сопоставлению массы контрольной и опытной лап. Индекс реакции вычисляли по формуле: $IP = Mo/Mk$, где Mo — масса опытной, Mk — масса контрольной лапы.

Таблица 3

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на реакцию ГЗТ у мышей линии СВА*

Кратность и сроки введения	Дозы отвара, мл/кг	Индекс реакций ГЗТ (ИР)	Эффект препарата (ИР преп./ИР контр.)
Внутрибрюшинное введение			
4х-кратно до сенсibilизации	1,5	15,84±2,40**	2,59
	7,5	11,38±1,70*	1,88
	15,0	12,90±2,11*	2,11
	Контроль	6,06±0,71	
Внутрижелудочное введение			
4х-кратно до сенсibilизации	5	12,2±1,55	1,16
	25	15,9±1,85*	1,51
	50	15,0±2,05	1,43
	Контроль	10,5±1,50	
14-ти кратно до сенсibilизации	5	10,45±2,04	1,23
	25	14,02±1,42*	1,65
	50	13,60±1,46*	1,60
	Контроль	8,50±1,02	

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

Результаты исследований (Табл.4) свидетельствуют о том, что отвар сбора ФЛОР*ЭССЕНС в интервале изученных доз повышает индекс реакции РТПХ, что свидетельствует об усилении под его влиянием эффекторного клеточного звена иммунной реакции.

Таким образом на основании проведенных исследований можно сделать заключение о том, что сбор ФЛОР*ЭССЕНС при его парентеральном и внутрижелудочном введении обладает иммуностимулирующей активностью. Более выражено его влияние на клеточное звено иммунной системы.

Таблица 4

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС при 4х-кратном внутривиселудочном введении на реакцию "Трансплантат — против хозяина" (РТПХ) у мышей линии СВА (n=7)*

Показатель	Вариант опыта			
	Контроль (вода)	ФЛОР*ЭССЕНС, 5 мл/кг	ФЛОР*ЭССЕНС, 25 мл/кг	ФЛОР*ЭССЕНС, 50 мл/кг
Индекс реакции РТПХ	2,38±0,25	2,68±0,28	3,50±0,32*	3,35±0,28*
%% от контроля	100	113	147	141

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

1.1.3. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на функциональную активность фагоцитов

1.1.3.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на фагоцитарную активность макрофагов

Изучалось влияние сбора при его внутривиселудочном и внутривиселудочном введении на фагоцитарную активность сесильных макрофагов. Опыты проводили на мышах-самцах СВА массой 20 г.

Для анализа фагоцитарной активности использовали широко известный "Carbon clearance" — тест [11,20]. Его воспроизводили, вводя внутривенно животным суспензию китайской туши "Золотой дракон", обработанной желатиной, в дозе 16 мг/100 г. Индекс реакции вычисляли на основании результатов спектрофотометрического определения (при длине волны 640 нм) содержания частиц туши в образцах крови, разведенных водой в соотношении 0,025:2. Образцы крови брали через 3, 6, 9, 12 и 15 минут после введения туши. Препарат вводили внутривиселудочно в дозе 1,5 мл/кг однократно, за 2 часа до введения туши. Внутривиселудочно препарат вводили в дозе 25 мл/кг 4х-кратно: за 72, 48, 24 и 2 часа до инъекции туши. Животные контрольных групп получали физраствор (внутривиселудочно) или кипяченую водопроводную воду (в желудок).

Результаты экспериментов приведены в таблице 5.

Таблица 5

*Влияние отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС на фагоцитарную активность сесильных макрофагов мышей СВА ("Carbon-clearance"- тест) (n=7)*

Группы животных в эксперименте		Фагоцитарный индекс (ФИ)	Эффект препарата (ФИ преп./ФИ контр.)
п/п	Вариант опыта		
1	ФЛОР*ЭССЕНС 1,5 мл/кг (в/бр)	0,63±0,07*	1,75
2	Контроль (физ. р-р — в/бр)	0,36±0,06	
3	ФЛОР*ЭССЕНС 25 мл/кг (в/жел)	0,48±0,05	1,55
4	Контроль (вода — в/жел)	0,31±0,06	

Примечание: в/бр - внутривиселудочное введение, в/жел - внутривиселудочное введение

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

Как это следует из приведенных данных, сбор ФЛОР*ЭССЕНС при обоих вариантах его введения вызывал повышение фагоцитарной активности макрофагов. Фагоцитарный индекс повышался под его влиянием в 1,75 (внутрибрюшинное введение) и в 1,55 (внутрижелудочное введение) раз.

1.1.3.2. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на спонтанную и хемотаксическую подвижность нейтрофилов

Эксперименты были проведены на мышах линии СВА. Действие отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС в этих экспериментах изучалось при его 2-у кратном внутрибрюшинном введении (за 24 и 2 часа до забоя животных) и 4-х кратном внутрижелудочном введении (за 72, 48, 24 и 2 часа до забоя). Для оценки локомоторной активности нейтрофилов использовали широко известный метод локомоции клеток под агарозой [22,23]. Клетки костного мозга мышей контрольных и опытных групп вносили в специальные лунки в агаровом слое и через 3 часа измеряли зоны клеточной миграции. Такой срок инкубации обусловлен тем, что в течение первых 3-х часов из пула клеток костного мозга в условиях данного метода мигрируют только нейтрофилы. Для оценки хемотаксической локомоции использовали известный хемотаксический пептид FMLP (10^{-7} М). Результаты исследований представлены в таблице 6.

Таблица 6

Влияние отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС на спонтанную и хемотаксическую миграцию нейтрофилов костного мозга мышей СВА (n=7)

Группы животных в эксперименте		Миграция нейтрофилов, мм	
п/п	Вариант опыта	Спонтанная	Хемотаксис
1	ФЛОР*ЭССЕНС 1,5 мл/кг (в/бр)	1,4±0,03*	1,94±0,12
2	Контроль (физ. р-р — в/бр)	0,7±0,02	1,55±0,13
3	ФЛОР*ЭССЕНС 25 мл/кг (в/жел)	1,2±0,01	1,87±0,12
4	Контроль (вода — в/жел)	0,7±0,03	1,54±0,11

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

Как видно из данной таблицы, отвар сбора ФЛОР*ЭССЕНС повышает спонтанную и хемотаксическую подвижность нейтрофилов костного мозга, т.е. стимулирует их функциональную активность.

1.2. Исследование адаптогенных свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС

1.2.1. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на физическую работоспособность и выносливость

Исследования проведены на белых беспородных мышах с массой тела 19-21г. В экспериментальных группах было использовано по 6 животных. Мышей заставляли плавать с грузом, составлявшим 5% от массы их тела, однократно в день до полного утомления (погружения на дно). На следующий день эксперимент продолжали, снова заставляя мышей плавать с тем же грузом до полного утомления. Критерием оценки физической работоспособности животных служила продолжительность плавания в первый день опыта, выносливости - соотношение продолжительности плавания во второй и первый день опыта [16]. Действие сбора ФЛОР*ЭССЕНС на данной модели изучали при его внутрижелудочном введении в дозах 5 и 50 мл/кг в течение 5-ти дней до

первого плавания. Контрольная группа животных получала соответствующие объемы кипяченой водопроводной воды.

Результаты исследований, представленные в таблице 7, свидетельствуют о том, что предварительное введение исследуемого сбора вызывает увеличение продолжительности плавания мышей с грузом в первый срок изучения в 1,42 и 1,52 раза, по сравнению с контролем (соответственно дозе). Эти данные позволяют заключить, что сбор ФЛОР*ЭССЕНС повышает физическую работоспособность животных.

Во второй день эксперимента продолжительность плавания животных в обеих опытных группах была также значительно выше, чем в контроле. Если в контроле она составляла 70-71 % от продолжительности плавания в 1-ый день, то в опытных группах она составляла 160 % (доза отвара сбора 5 мл/кг) и 150 % (доза 50 мл/кг). Полученные результаты свидетельствуют о выраженном повышении выносливости животных под влиянием исследуемого сбора (Табл.7).

Таким образом в экспериментах на мышах установлено, что отвар сбора ФЛОР*ЭССЕНС в интервале доз 5 — 50 мл/кг повышает физическую работоспособность и выносливость.

Таблица 7

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС при 5-ти кратном внутрижелудочном введении на продолжительность плавания мышей с грузом - 5 % от массы тела (n=6)*

Вариант опыта	Продолжительность плавания, сек	
	I день опыта	II день опыта
ФЛОР*ЭССЕНС, 5 мл/кг	865,8 510,2÷1221,4*	1383,3 1080,0÷1686,6*
Контроль (вода, 5 мл/кг)	608,3 356,7÷859,9	435,3 253,0÷618,3
ФЛОР*ЭССЕНС, 50 мл/кг	1039,5 710,5÷1368,5*	1549,2 1316,0÷1780,2*
Контроль (вода, 50 мл/кг)	683,4 479,6÷887,2	491,7 268,0÷715,4

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

1.2.2. Исследование влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на устойчивость к гипоксии

Для оценки антигипоксического действия сбора ФЛОР*ЭССЕНС использована модель гипоксии с гиперкапнией, рекомендованная Мз СССР для поиска антигипоксантов [10]. Эксперименты проводили на белых беспородных мышах-самцах массой 19-20 г. Животных помещали в герметически закрывающиеся банки объемом 0,5л (по 5 мышей в каждую). Определяли продолжительность жизни каждого животного в гермообъеме. Действие отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС в данных экспериментах изучалось при его внутрижелудочном введении в дозах 5 и 50 мл/кг четырехкратно: в течение 3-х дней и за 1 час до помещения животных в гермообъем.

Результаты, представленные в таблице 8, свидетельствуют о том, что сбор в обеих изученных дозах проявляет антигипоксическое действие в условиях гипоксии с гиперкапнией.

Таблица 8

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на выживаемость мышей в условиях гипоксии с гиперкапнией*

Вариант опыта	Продолжительность жизни, сек
ФЛОР*ЭССЕНС, 5 мл/кг	562,5 (424,2÷700,8)
Контроль (вода, 5 мл/кг)	564,5 (424,2÷704,0)
ФЛОР*ЭССЕНС, 50 мл/кг	663,3 (530,0÷852,7)*
Контроль (вода, 50 мл/кг)	557,5 (419,9÷695,5)

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

1.3. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на желчеотделение

Исследования проведены в острых опытах на белых беспородных крысах-самках массой 200-220 г с использованием метода канюлирования общего желчного протока [17]. Препарат в виде отвара вводили животным внутрижелудочно в дозах 6 и 30 мл/кг непосредственно перед дачей наркоза (уретан, 1,5 г/кг, в/бр). Контрольные животные получали в те же сроки соответствующие объемы воды. После выведения желчного протока животные оставались в покое в течение 20 минут, после чего у них в течение 3-х часов проводили почасовое измерение выделяемой желчи.

Таблица 9

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС при внутрижелудочном введении на интенсивность желчеотделения у крыс (n=7)*

Дозы отвара мл/кг	Объем выделенной желчи, мл			
	В 1-й час	Во 2-й час	В 3-й час	За 3 часа опыта
6	0,24±0,05	0,23±0,03	0,22±0,04	0,69±0,05
30	0,24±0,04	0,22±0,04	0,22±0,03	0,68±0,06
Контроль	0,22±0,05	0,21±0,02	0,21±0,02	0,64±0,03

Результаты исследований, представленные в таблице 9, свидетельствуют о том, что препарат в интервале доз 6-30мл/кг внутрижелудочно не оказывает выраженного влияния на интенсивность желчеотделения у крыс. После его введения отмечалась лишь слабая тенденция к ее увеличению.

1.4. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на моторно-звакуаторные функции пищеварительного тракта

1.4.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на моторно-звакуаторную функцию пищеварительного тракта мышей

Для исследований использован метод "меток" [25]. В качестве метки использовали 10% взвесь активированного угля [27,28].

Опыты были проведены на 28-и беспородных белых мышках-самках массой 16-17 г. Животным вводили внутрижелудочно взвесь угля и через 10 минут определяли скорость продвижения "метки" по пищеварительному каналу, измеряя длину окрашенной углем части кишечника. Действие препарата на данной модели изучали в дозах 5 и 25мл/кг при его внутрижелудочном введении за 2 часа до введения метки. Контрольные группы животных получали соответствующие объемы воды.

Как показали результаты эксперимента (Табл.10), препарат в дозе 5 мл/кг не оказывает существенного влияния на моторику кишечника, в дозе 25 мл/кг незначительно усиливает ее.

Таблица 10

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на моторно-эвакуаторную функцию кишечника мышей (n=7)*

Группы животных в эксперименте		Скорость продвижения метки, см/10 мин
п/п	Вариант опыта	
1	Контроль (вода — 5 мл/кг)	25,3±2,4
2	ФЛОР*ЭССЕНС — 5 мл/кг	26,4±2,0
3	Контроль (вода — 25 мл/кг)	27,2±2,6
4	ФЛОР*ЭССЕНС — 25 мл/кг	32,4±1,8

1.4.2. Изучение слабительного действия сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС

Исследование слабительного действия сбора ФЛОР*ЭССЕНС проведено по методу Fuhner [22] на крысах массой 180-200 г. Животных выдерживали в течение суток на сухом корме. Препарат вводили в дозах 6,0; 30,0 и 60,0 мл/кг внутрижелудочно. Каждая доза испытывалась на 5 крысах. Животных рассаживали под большие стеклянные воронки, подстилали фильтровальную бумагу и в течение 6-ти часов проводили наблюдение за дефекацией, регистрируя появление кала и его консистенцию. Через 18 часов снова в течение часа проводили наблюдение. Результаты изучения показали, что отвар сбора в дозах 6 и 30 мл/кг не влияет на характер стула животных. Через 18 часов после его введения в дозе 60 мл/кг отмечалось появление каловых масс жидкой консистенции, что позволяет заключить о небольшом послабляющем действии препарата в большой дозе.

1.5. Изучение антитоксических свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС

Для исследований использована модель токсического поражения печени тетрахлорметаном [8]. Опыты проведены на 32 крысах-самках массой 180-200 г. Животные были распределены в 4 равные группы. Одну группу составили интактные крысы, вторую-животные, которым в течение 3-х дней ежедневно однократно вводили подкожно тетрахлорметан в дозе 0,3 мл/100г в виде разведения в подсолнечном масле 1:1. Третью и четвертую группы составили животные, которым в течение 3-х дней одновременно с тетрахлорметаном и затем в течение еще 4-х дней вводили внутрижелудочно отвар сбора ФЛОР*ЭССЕНС в дозах 6 и 60 мл/кг. На 7-ой день от начала опыта всем животным вводили внутривенно гексенал в дозе 65 мг/кг и регистрировали продолжительность его снотворного действия как критерия оценки степени токсического поражения печени.

Результаты исследований показали, что продолжительность сна у животных обеих опытных групп меньше, чем в группе, не получавшей препарат. Если в контроле повреждающий агент вызывал достоверное увеличение продолжительности гексеналового сна, по сравнению с группой интактных крыс, то различия обеих подопытных групп с интактной были менее выражены и недостоверны (Табл.11).

Таким образом на данной модели установлено, что сбор ФЛОР*ЭССЕНС в интервале изученных доз обладает антитоксической активностью.

Таблица 11

Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС при 4х-кратном внутривенном введении на продолжительность гексеналового сна у крыс с острым токсическим поражением печени, вызванным четыреххлористым углеродом (CCl₄)

Показатель	Вариант опыта			
	Интактные крысы	Контроль (CCl ₄)	Опыт I (CCl ₄ +отвар, 6 мл/кг)	Опыт II (CCl ₄ +отвар, 30 мл мл/кг)
Длительность гексеналового сна, мин	14,0 12,0÷16,0	22,8* 19,8÷25,8	19,6 16,4÷22,8	17,4*

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

• - достоверность отличий от интактной группы при $p < 0.05$

1.6. Изучение анальгезирующих свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС

Анальгетическую активность сбора ФЛОР*ЭССЕНС изучали на белых беспородных крысах массой 100-120 г с использованием общепринятого метода "горячей пластинки", позволяющего выявлять анальгетики с центральным механизмом действия. Эксперименты проводили на приборе фирмы "Ugo Basile", предназначенном для исследований по данному методу. С целью выявления порога болевой чувствительности животных, их помещали на металлическую пластинку, нагретую до 54° С, и регистрировали время до проявления первых признаков дискомфорта (отдергивание лап, вертикальная стойка, "умывание"). Действие отвара сбора на данной модели изучали в дозах 6 и 30 мл/кг при внутривенном введении за 30, 60, 90, 120 и 240 минут до помещения животных на горячую пластинку. Контрольная группа животных получала в те же сроки кипяченую водопроводную воду.

Таблица 12

Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС при однократном внутривенном введении на порог болевой чувствительности у крыс в условиях модели "горячая пластинка" (n=7)

Дозы отвара сбора (мл/кг)	Сроки наступления реакции дискомфорта (сек)					
	До введения	После введения				
		30	60	120	150	240
Контроль (вода)	28,8 24,4÷33,2	30,3 25,3÷35,3	24,3 20,2÷28,3	29,5 25,0÷34,0	25,7 22,5÷28,9	24,9 22,9÷26,9
6	29,8 25,2÷34,5	27,4 25,0÷29,9	24,1 20,9÷27,4	25,6 23,5÷29,6	26,6 22,5÷30,3	23,6 22,5÷25,0
30	29,0 25,0÷33,0	20,8 18,8÷22,8	22,3 20,2÷24,4	27,8 23,4÷32,2	26,6 23,5÷29,7	27,3 23,1÷31,5

Результаты исследования (Табл.12) показали, что через 30 и 60 минут после введения сбора наблюдается тенденция к снижению порога болевой чувствительности животных, что свидетельствует об отсутствии у сбора анальгезирующего действия.

1.7. Изучение спазмолитических свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС

Эксперименты проведены на изолированных отрезках подвздошной кишки морских свинок (масса тела 300-350 г, самки), на установке для изолированных органов фирмы Ugo Basile (Италия). Отрезки кишки помещали в специальный резервуар, заполненный раствором Тироде [4], для аэрации раствора использовали сжатый воздух. Один конец отрезка кишки закрепляли на дне сосуда, второй - соединяли с изотоническим трансдюсером. Графическую запись тонуса и сокращений кишки осуществляли с помощью универсального самописца той же фирмы в условиях исходной нагрузки 1 г.

Активность ФЛОР*ЭССЕНС (отвара) испытывалась при его разведениях раствором Тироде 1:100, 1:200, 1:500 и 1:1000. Изучалось влияние сбора на спазм, вызываемый хлоридом бария (10^{-4} г/мл). С этой целью вначале определяли величину спазма, вызываемого хлоридом бария в отсутствие исследуемого сбора (контроль), затем - при одновременном воздействии хлорида бария и препарата (опыт). Каждый эксперимент (со всеми дозами сбора) повторялся 3-хкратно на отрезках кишки, взятых от разных животных (в соответствии с методическими рекомендациями — [4]).

В экспериментах установлено, что сбор в изученных дозах не влияет на величину спазма, вызываемого хлоридом бария (Табл.13), т.е. не проявляет спазмолитических миотропных свойств.

Таблица 13

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на спазм изолированных отрезков подвздошной кишки морских свинок, вызываемый хлоридом бария*

Показатель	Концентрации (разведения) отвара				Контроль (BaCl ₂)
	1:100	1:200	1:500	1:1000	
Максимальная амплитуда спазма, см	8,70±0,31	8,70±0,21	8,80±0,24	8,85±0,24	8,85±0,23

1.8. Изучение противовоспалительных свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС

Противовоспалительное действие сбора ФЛОР*ЭССЕНС изучалось на моделях экспериментального артрита и перитонита. опыты проводили на крысах массой 100 г. Артрит вызывали субплантарным введением 0,2 мл 1% раствора формалина, перитонит - внутрибрюшинным введением 0,2% раствора азотнокислого серебра в дозе 1 мл на 100 г массы тела [10, 9]. На обеих моделях активность препарата изучалась при его внутрижелудочном введении в дозах 6 и 30 мл/кг.

На модели формалинового артрита препарат вводили за 1 час до введения формалина. Величину воспалительного отека определяли через 3 и 24 часа после введения флогистика. С этой целью сопоставляли объем лапы животного перед инъекцией флогистика и в указанные сроки после его введения. Измерение объемов лап производили с помощью плетизмографа. На модели перитонита препарат вводили через 1 час после инъекции азотнокислого серебра. Определение степени выраженности воспалительной реакции проводили через 5 часов после инъекции провоцирующего агента (AgNO₃), критерием оценки служил объем серозной жидкости в брюшной полости [9].

В результате исследований установлено, что отвар сбора Флор Эссенс подавляет развитие формалинового артрита у крыс: у животных опытных групп отек лап через 3 часа после инъекции формалина был на 39,2 и 56,9 %, а через 24 часа - на 22,9 и 60,0% меньше, чем у животных контрольной группы (Табл.14).

На модели перитонита также выявлено выраженное противовоспалительное действие сбора: он вызывал в дозе 6 мл/кг снижение объема серозного экссудата в брюшной полости крыс на 27,6 %, в дозе 30 мл/кг - на 54,4% (Табл.15).

Таким образом на экспериментальных моделях артрита и перитонита выявлена высокая противовоспалительная активность сбора ФЛОР*ЭССЕНС, вводимого внутривентрикулярно (в виде отвара) в интервале доз 6-30 мл/кг.

Наличие у препарата высокой противовоспалительной активности обусловило необходимость изучения его влияния на репаративные процессы в желудке, т.к. известно, что многие препараты данного направления действия могут подавлять процессы репарации в слизистой желудочно-кишечного тракта и, при определенных условиях, оказывать ulcerogenicное действие [26].

Таблица 14

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на отек лап у крыс в условиях модели формалинового артрита (n=7)*

Доза, мл/кг	Величина отека в мл через 3 ч	Противовосп. эффект, %%	Величина отека в мл через 24 ч	Противовосп. эффект, %%
6	0,31±0,04	39,2	0,27±0,04	22,9
30	0,22±0,03	56,9	0,14±0,03*	60,0
Контроль (вода)	0,51±0,11		0,35±0,06	

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

Таблица 15

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на образование серозного экссудата в брюшной полости крыс в условиях модели перитонита (n=7)*

Доза отвара	Объем экссудата в брюшной полости, мл	Противовоспалительный эффект, %%
6 мл/кг	1,00±0,07	27,6
30 мл/кг	0,63±0,12*	54,4
Контроль (вода)	1,38±0,22	

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

1.9. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на процессы репарации в слизистой желудка

Эксперименты были проведены на 23 белых беспородных крысах-самках массой 160-200 г. Животные были распределены в 3 группы. Контрольной группе вводили в течение 10-ти дней натошак кофеино-мышьяковистую смесь, вызывающую деструктивные изменения в слизистой желудка [12]. Крысы 2-х опытных групп в течение 10 дней за 1 час до введения этой смеси получали внутривентрикулярно сбор Флор Эссенс в дозах 6 и 30 мл/кг. На следующие сутки после окончания введений животных забивали и проводили макроскопическую ревизию слизистой желудка. Определяли процент

животных, у которых выявлены язвенные дефекты, подсчитывали количество таких дефектов, измеряли площадь каждого из них. На основании этих данных вычисляли средние показатели степени распространения и выраженности патологии в данной группе животных.

Таблица 16

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС при 10-ти дневном внутрижелудочном введении на развитие язвенных дефектов в слизистой желудка крыс, вызываемое кофеиново-мышьяковистой смесью (n=8)*

Вариант опыта	Гибель крыс, %%	Крысы с язвами, %%	Среднее количество язв	Эффект отвара, %%	Средняя площ. язв. поражений	Эффект отвара, %%
Отвар, 6 мл/кг	0	100	7,75±1,33*	21	19,01±3,2	43
Отвар 30 мл/кг	0	100	5,43±0,84	73	11,53±2,1*	135
Контроль (вода)	0	100	9,38±1,6		27,10±3,1	

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0,05$

Результаты исследований показали, что под влиянием сбора степень повреждения слизистой уменьшается. Так у животных опытных групп количество визуально выявляемых дефектов было на 17,4 и 42,0 % меньше, чем у контрольных, а средняя площадь дефектов - на 29,9 и 57,5 % меньше, чем в контроле (Табл.16).

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат в диапазоне изученных доз не только не подавляет репаративные процессы в слизистой желудка, но и способствует их усилению, т.е. проявляет гастропротективные свойства.

1.10. Изучение некоторых механизмов противовоспалительного действия сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС

1.10.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на проницаемость капилляров

Присутствие в препарате ФЛОР*ЭССЕНС флавоноидов и других природных фенольных соединений позволило предположить, что его противовоспалительное действие может быть связано с так называемой "Р-витаминной" капилляропротекторной активностью. В понятие "капилляропротекторное действие" включают, как способность биологически активных веществ уменьшать проницаемость капилляров, так и их способность повышать механическую прочность капилляров [1]. При исследовании сбора ФЛОР*ЭССЕНС изучалось его влияние на проницаемость капилляров [13]. Эксперименты были проведены на 30 белых беспородных мышах массой 17-18 г. Критерием оценки степени проницаемости капилляров служили показатели скорости выхода красителя (0,25 мл 1% раствора трипанового синего), введенного внутривентриально, из сосудов депиллированных участков кожи животных, обработанных 0,05 мл ксилола.

Действие отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС на данной модели изучали при его внутрижелудочном введении в дозах 5 и 25 мл/кг четырехкратно: в течение 3-х дней и за 1 час до введения красителя. Контрольная группа животных получала в те же сроки водопроводную воду.

Эксперименты показали, что препарат замедляет выход красителя из сосудистого русла. После его введения время от момента введения красителя до появления окрашенного пятна на поверхности кожи животных увеличивалось, по сравнению с контролем, на 15,9 % и 35,8%, соответственно дозе (Табл.17). Полученные данные свидетельствуют о наличии у препарата капилляропротекторных свойств.

Таблица 17

*Влияние отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС при его 4-х кратном внутривенном введении на проницаемость капилляров у мышей (n=10)*

Группы животных в эксперименте		Время от момента введения красителя до его выхода из капилляров (сек.)	Эффект препарата (%)
п/п	Вариант опыта		
1	Контроль (вода — 5 мл/кг)	138,0±15,5	
2	ФЛОР*ЭССЕНС — 5 мл/кг	159,9±10,8	15,9
3	ФЛОР*ЭССЕНС — 25 мл/кг	187,4±13,2*	35,8

* - достоверность отличий от контроля при $p < 0.05$

1.10.2. Изучение антигистаминных свойств сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС

Антигистаминные свойства сбора исследовались известным методом [4] по его влиянию на спазм изолированных отрезков подвздошной кишки морских свинок, вызываемый гистамином (10^{-8} г/мл). Для экспериментов использовали морских свинок обоего пола массой 350-400 г. Опыты проводили на установке для изолированных органов фирмы "Ugo Basile". Отрезки кишки помещали в сосуд, заполненный раствором Тироде, один конец отрезка жестко закрепляли на дне сосуда, второй - соединяли с изотоническим трансдюсером. Графическую запись тонуса и сокращений отрезков кишки осуществляли с помощью универсального самописца в условиях исходной нагрузки - 1г. Определяли величину максимальной амплитуды спазма в контроле (один гистамин) и в опыте (гистамин и препарат). Препарат вносили в сосуд с отрезками кишки за 2 минуты до гистамина. Действие препарата испытывали при его концентрациях (разведениях исходного отвара) 1:100, 1:200, 1:500 и 1: 1000.

В экспериментах установлено, что препарат в диапазоне изученных концентраций не оказывает влияния на спазмогенный эффект гистамина (Табл.18), т.е. не проявляет антигистаминных свойств.

Таблица 18

*Влияние отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС на спазм изолированных отрезков подвздошной кишки морских свинок, вызываемый гистамином*

Показатель	Концентрация (разведения) отвара				Контроль (гистамин)
	1:100	1:200	1:500	1:1000	
Максимальная амплитуда спазма, см	7,1±0,2	7,0±0,2	7,5±0,6	7,6±0,3	7,4±0,5

1.11. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на диурез и показатели электролитного обмена

Исследования проведены на белых беспородных крысах-самках массой 180-200г по методу Берхина [3]. Отвар сбора вводили животным однократно внутривентрикулярно в дозах 6 и 30 мл/кг, дополнительно животным вводили кипяченую водопроводную воду до общего объема введенной жидкости - 5 мл/100 г (5% от массы тела). Животные контрольной группы получали только воду в объеме 5мл/100 г. Таким образом во всех группах эксперимента общий объем введенной жидкости составлял 5% от массы тела. Сразу после введения животных помещали в чешские обменные клетки и каждый час измеряли объем выделенной мочи. Через 5 часов определяли общий объем 5-ти часового диуреза, в суммарной моче определяли концентрацию ионов натрия и калия на приборе "Микролит" финской фирмы " Kone". Общее количество выделенных ионов вычисляли, перемножая их концентрацию на общий объем выделенной за 5 часов мочи. Результаты исследований представлены в таблицах 19 и 20.

Данные, приведенные в таблице 19, свидетельствуют о том, что сухой сбор ФЛОР*ЭССЕНС, введенный перорально в виде отвара, повышает интенсивность мочеотделения у крыс. Через 1 час после его введения в дозе 30 мл/кг объем выделенной мочи был на 45 % больше, чем в контроле. Пятичасовой диурез увеличивался под его влиянием на 9,7 и 20 %, соответственно дозе.

Сбор способствовал выведению с мочей ионов натрия и калия, причем экскреция ионов натрия увеличивалась в значительно большей степени, чем ионов калия (Табл. 20).

Таким образом, отвар сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС обладает умеренной диуретической активностью, положительно влияет на баланс K^+/Na^+ в организме.

Таблица 19

*Влияние отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС при его однократном внутривентрикулярном введении на мочеотделение у крыс (n=7)*

Сроки определения (в часах от момента введения водной нагрузки)	Диурез (в % к водной нагрузке)		
	Контроль (вода)	ФЛОР*ЭССЕНС 6 мл/кг	ФЛОР*ЭССЕНС 30 мл/кг
1	19,9±1,7	22,7±2,1	28,8±4,0
2	25,3±2,0	28,7±2,4	32,7±4,1
3	9,4±1,6	12,8±1,8	14,1±2,0
4	6,3±0,9	6,0±1,4	4,7±1,39
5	4,3±0,9	4,7±0,8	4,7±1,44
Выделение жидкости за 5 часов	65,2%	74,9%	85,0%

Таблица 20

*Влияние отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС на экскрецию ионов калия и натрия с мочей (n=7)*

Вариант опыта	Экскреция ионов, ммоль/4 часа		Выведение K ⁺ /Na ⁺
	Калия	Натрия	
Контроль (вода)	0,158±0,02	0,125±0,03	1,26
ФЛОР*ЭССЕНС (30 мл/кг)	0,179±0,04	0,188±0,01	0,96

2. ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУХОГО СБОРА ФЛОР*ЭССЕНС

2.1. Изучение влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на центральную нервную систему

2.1.1. Влияние сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на спонтанную двигательную активность у мышей

Эксперименты проводили на белых беспородных мышках-самцах массой 19-21г. Спонтанную двигательную активность определяли в актометре фирмы "Ugo Basile" (Италия). В каждую камеру актометра одновременно помещали по 6 контрольных и 6 опытных мышей. Измерения производили в течение 5 минут через 30,60,90,120 минут после однократного введения в желудок отвара сбора ФЛОР*ЭССЕНС в дозах 5 и 50 мл/кг или воды (контроль). Полученные результаты представлены в таблице 21.

Цифры, приведенные в таблице 21, представляют собой суммарные показатели двигательной активности группы из 6-ти мышей, зарегистрированные прибором. Т.к. контрольные и подопытные группы мышей находились в камерах актометра одновременно, все возможные шумовые помехи отражались на их двигательной активности в равной мере. До начала эксперимента животные находились в одинаковых условиях вивария.

Из таблицы 21 видно, что динамика спонтанной двигательной активности у мышей, получивших препарат в дозе 5 мл/кг, и у контрольных неодинакова. В контроле наблюдается значительное угасание активности за период 30 - 120 минут после введения воды. В опытной группе отмечено более чем двукратное повышение двигательной активности животных через 60 и 120 минут после введения сбора, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Повышение двигательной активности мышей, по сравнению с контролем, зарегистрировано и через 90 и 120 минут после введения сбора в дозе 50 мл/кг.

Таким образом, по тесту спонтанной двигательной активности, сухой сбор ФЛОР*ЭССЕНС оказывает активирующее влияние на поведение животных.

Таблица 21

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на спонтанную двигательную активность мышей*

Вариант опыта	Спонтанная двигательная активность, усл. ед.			
	Время после введения, мин			
	30	60	90	120
Контроль (вода — 5 мл/кг)	58	42	17	29
ФЛОР*ЭССЕНС (5 мл/кг)	59	134	58	139
Контроль (вода — 5 мл/кг)	151	86	37	9
ФЛОР*ЭССЕНС (50 мл/кг)	144	95	58	70

2.1.2. Изучение характера влияния сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на эффекты анализатора снотворного действия

Для анализа влияния сбора ФЛОР*ЭССЕНС на ЦНС использован хлоралгидрат, снотворный эффект которого обусловлен торможением специфических нейрофизиологических процессов в коре головного мозга. Эксперименты проводили на белых беспородных мышах массой 18-20 г по стандартной методике, каждая группа эксперимента состояла из 6 мышей. Настой сбора вводили внутривенно в дозах 5 и 50 мл/кг за 30 минут до введения анализатора (хлоралгидрат 350 мг/кг, в/бр). Регистрировали латентный период сна (время засыпания) и продолжительность сна.

Таблица 22

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на параметры хлоралгидратного сна у мышей (n=6)*

Вариант опыта	Параметры сна	
	Латентный период (мин)	Длительность сна (мин)
Контроль (вода — 5 мл/кг)	7,6	146,0
ФЛОР*ЭССЕНС (5 мл/кг)	5,6÷10,0	115,9÷176,1
Контроль (вода — 5 мл/кг)	7,5	120,7
ФЛОР*ЭССЕНС (50 мл/кг)	6,6÷8,4	65,8÷175,6
Контроль (вода — 5 мл/кг)	4,8	194,0
ФЛОР*ЭССЕНС (50 мл/кг)	4,4÷5,2	157,0÷231,0
	2,8*	191,7
	2,0÷3,6	163,0÷220,4

Результаты исследований, представленные в таблице 22, свидетельствуют о том, что препарат в дозе 5 мл/кг не оказывает выраженного влияния на снотворный эффект хлоралгидрата. В дозе 50 мл/кг сбор на 41 % укорачивает латентный период сна (т.е. способствует засыпанию), но не влияет на длительность сна.

3. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СУХОГО СБОРА ФЛОР*ЭССЕНС НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самках массой 230-250 г. Действие отвара сбора на сердечно-сосудистую систему изучали при его

внутрижелудочном введении в дозах 6 и 30 мл/кг. Характер влияния определяли по показателям электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД). Показатели ЭКГ записывали на электрокардиографе Элкар-4 в 3-х стандартных отведениях. Систолическое артериальное давление измеряли у бодрствующих крыс бескровным методом на хвостовых артериях с помощью аппаратуры фирм "Ugo Basile" и "W+W electronic". На хвостовые артерии накладывали специальный манжет, измерение АД производили дважды : при нарастании давления в манжете и при его убывании. Данные обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

Результаты исследований показали, что через 30 и 60 минут после введения препарата существенных изменений на ЭКГ, по сравнению с исходными данными, не наблюдается (Табл.23).

Анализ данных, полученных при изучении АД, показал, что препарат ФЛОР*ЭССЕНС не оказывает существенного влияния на данный показатель у нормотензивных крыс (Табл.24).

Таблица 23

Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на электрокардиографические (ЭКГ) показатели у крыс (n=7)

Вариант опыта	Сроки регистрации ЭКГ	ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ														Ритм, уд./мин.
		Продолжительность периода сердечного цикла, мс							Амплитуда зубцов, (mV)*10 ³							
		RR	P-Q	QRS	QT	TR	P	Q	R	S	T					
Контроль (вода)	До введения	135±4	44±1,4	21±0,7	52±2	18±1,8	135±6	122±6	369±8	150±35	280±33	465±14				
	Через 30 мин	136±5	43±1,6	22±1,0	54±2	17±1,0	135±5	115±8	370±3	160±24	260±40	455±12				
	Через 60 мин	136±3	43±1,8	22±2,0	53±3	17±2,0	132±4	125±8	375±2	158±23	250±20	460±13				
Отвар, 6 мл/кг	До введения	138±2	43±1,6	22±2,0	57±3	16±3,0	132±4	124±5	371±9	148±28	250±50	449±12				
	Через 30 мин	139±2	43±2,0	22±2,0	56±2	17±2,0	134±3	116±5	373±2	150±23	270±20	450±8				
	Через 60 мин	138±4	43±2,0	22±1,5	56±3	16±2,0	133±3	125±5	372±2	151±23	250±30	453±10				
Отвар, 30 мл/кг	До введения	137±4	44±1,7	22±2,0	53±3	17±1,0	136±4	123±7	369±2	152±22	290±40	462±82				
	Через 30 мин	139±2	44±2,0	23±2,0	56±3	19±2,0	135±2	126±3	371±3	160±24	270±30	450±10				
	Через 60 мин	137±2	43±1,6	22±2,0	54±4	17±2,0	136±2	127±4	369±4	138±28	280±40	455±7				

Таблица 24

*Влияние отвара сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС на показатели систолического артериального давления у нормотензивных крыс*

Вариант опыта	Значения артериального давления (мм рт. ст.)		
	В исходном состоянии	Через 30 мин после введения	Через 60 мин после введения
Контроль (вода)	<u>112 (108÷120)</u>	<u>115 (110÷122)</u>	<u>115 (108÷122)</u>
	118 (110÷124)	129 (115÷132)	122 (113÷124)
ФЛОР*ЭССЕНС, 6 мл/кг	<u>121 (111÷125)</u>	<u>116 (112÷120)</u>	<u>124 (116÷129)</u>
	115 (113÷119)	125 (115÷127)	127 (117÷129)
ФЛОР*ЭССЕНС 30 мл/кг	<u>117 (108÷122)</u>	<u>120 (115÷125)</u>	<u>124 (117÷127)</u>
	120 (112÷123)	122 (115÷125)	120 (113÷123)

Примечание: в числителе представлены данные, полученные при нарастании давления в манжете, в знаменателе - при его убывании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.//Киев, 1976.
2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.//Л., 1963.
3. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водного обмена.//Барнаул, 1972.
4. Блаттнер Р., Классен Х. и др. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц.//М., Мир, 1983.
5. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.//М., 1974.
6. Венчиков А.В., Венчиков В.А. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии.//М., Медицина, 1974.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологического процесса.//Л., Медицина, 1978.
8. Левшин Б.И.//Патол. физиол. и экспер. терапия.-1972- Т.16.-N2. - С.66-67.
9. Либерман С.С., Кутчак С.Н. и др.//Фармакол. и токсикол.-1972.-Т.35.-N 3.- С.333-334.
10. Лукьянова Л.Д. и др. Методические рекомендации МЗ СССР по поиску антигипоксантов.//М., 1991.
11. Никитин В.М. Справочник методов иммунологии.// Кишинев, 1982.
12. Мещерская К.А.//Фармакол. и токсикол.-1954.-Т.17.-N.5.-С.26.
13. Ойвин И.А., Монахова К.Н. //Фармакология и токсикология.-1953.-Т.16.- № 6.-С.50-51.
14. Петров Р.В., Хаитов Р.М. и др. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому) и клиническому испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств.//М., 1984.
15. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. //ДАН СССР.-1976.-Т. 247.-N 6.
16. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных акторов среды.//Л., 1964.
17. Скакун Н.И., Олейник А.И //Фармакология и токсикология.-,1967.-N 3.- С.334.
18. Тринус Ф.П. Методы скрининга и фармакологического изучения ротивовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих веществ. //Киев, 1974.
19. Фримель Г. (ред.) Иммунологические методы.//М., Медицина, 1987.
20. Bauer R., Reniger F., Wagner H. //Phytother.-1989.-N 10.-P. 43-48.
21. Cunningham A. //Nature.-1965.-V. 207.-P.1106.
22. Fuhner H. //Arch. Exptl. Pathol. a Pharmakol.-1925.-V.105.-P.249.
23. Hoff F. //Wien. Klin. Wochenschr.-1960.-V.72.-P.495-500.
24. Jerne N.K., Nordin A.A. //Science.-1963.-V.140.-P.405.
25. Koopman J.P., Kennis H.M. //Z. Versuchstiere. -1977. -V.19. -N5. -P.298-303.
26. Rainsford K.D. Prostaglandins and Inflammation. Conf. //London, 1979, Basel, 1979.- P.193-212.
27. Setnicar J., Ravasi M. // Arzneimitt. Forsch. -1959, N 9. -P. 693-697.
28. Stickney J.S., Vanhicle E.J., Warthup D.W. //Amer. J. Physiol.-1951.-V.167.-N 2.- P. 399-402.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено экспериментальное изучение фармакологической активности препарата "Сухой сбор Флор*Эссенс", представляющего собой смесь из семи видов сухого размельченного лекарственного растительного сырья : конского щавеля, коры побегов вяза, корня репейника, корня турецкого ревеня, ламинарии, красного клевера, кресса водяного, цветов чертополоха. Сбор изучался в виде отвара, приготовленного по прописи, представленной в инструкции по способу его использования, в дозах, соответствующих однократной, пятикратной и десятикратной максимальной разовой лечебной дозе для человека. Для пересчета доз использовали принятые коэффициенты, учитывающие видовую устойчивость животных, по сравнению с человеком. Отвар сбора вводили мышам в дозах 5-25-50 мл/кг внутривентрально и 1,5-7,5-15 мл/кг внутривентрально, крысам - в дозах 6 и 30 мл/кг внутривентрально.

Результаты исследования показали, что сбор Флор Эссенс в интервале изученных доз обладает фармакологической активностью в нескольких направлениях.

На модели тимус-зависимого иммунитета установлено, что сбор при введении в течение 4-х дней до иммунизации в дозах 1,5 - 7,5 - 15 мл/кг внутривентрально и 5, 25, 50 мл/кг внутривентрально существенно усиливает гуморальный и клеточный иммунный ответ у мышей СВА на гетерологичные эритроциты (эритроциты барана) : на 20-36 % увеличивает количество антителообразующих клеток в селезенке, на 27-96% повышает титр антиэритроцитарных антител в сыворотке крови, на 50 - 159 % увеличивает индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа. В дозах 5 и 25 мг внутривентрально сбор на 13-47% увеличивает клеточный иммунный ответ у мышей СВА в условиях модели "Трансплантат-против хозяина".

В дозах 1,5 мл/кг (внутривентрально) и 25 мл/кг (внутривентрально) сбор стимулирует функциональную активность фагоцитов у неиммунизированных мышей СВА : на 55 - 75 % повышает индекс фагоцитарной реакции сенсибилизированных макрофагов, на 24 - 71 % увеличивает спонтанную и хемотаксическую подвижность нейтрофилов. Повышение под влиянием сбора функциональной активности макрофагов и нейтрофилов у интактных животных свидетельствует о его влиянии на системы, регулирующие формирование иммунного ответа.

По основным тестам, принятым для оценки адаптогенных свойств препаратов, выявлена высокая адаптогенная активность сбора Флор Эссенс. Установлено, что при внутривентральном введении в течение 5-ти дней в дозах 5 и 50 мл/кг он повышает физическую работоспособность и выносливость мышей : увеличивает продолжительность принудительного плавания с 5%-ным от массы тела грузом в первый день опыта (работоспособность) - на 42-52 % и повторного плавания во второй день опыта (выносливость) - в 2,33 и 2,25 раза. При четырехкратном введении в дозе 50 мл/кг сбор проявляет антигипоксическое действие, на 19 % повышает продолжительность жизни мышей в условиях гипоксии с гиперкапнией.

В условиях моделей острого воспаления сбор проявляет значительную противовоспалительную активность. При однократном внутривентральном введении в дозах 6 и 30 мл/кг сбор на 30 - 60 % уменьшает воспалительный отек лап у крыс на модели формалинового артрита и на 27,6 - 54,4 % подавляет образование серозного экссудата в брюшной полости крыс на модели перитонита, вызываемого введением азотнокислого серебра. При внутривентральном введении в дозах 5 и 25 мл/кг в течение 3-х дней сбор на 15,9 - 35,% уменьшает проницаемость капилляров кожи у мышей.

Капилляропротекторное действие сбора - один из возможных механизмов противовоспалительной активности сбора.

Выраженная противовоспалительная активность сбора сочетается с его отчетливым защитным действием на слизистую желудка. При введении в течение 10-ти дней в дозах 6 и 30 мл/кг сбор на 43 - 135 % подавляет развитие язвенных дефектов в слизистой желудка крыс, вызываемое введением кофеиново-мышьяковистой смеси .

Сбор обладает диуретической активностью. При однократном внутривентриальном введении крысам в дозах 6 и 30 мл/кг он на 12,3-45 % увеличивает диурез в первый час после водной нагрузки и на 20% увеличивает 5-ти часовой диурез. Сбор способствует выведению с мочой ионов натрия и практически не влияет на выведение ионов калия. Экскреция натрия за 5 часов увеличивается на 50 %.

Сбор проявляет антитоксические свойства. При введении в течение 3-х дней в дозах 6 и 30 мл/кг он на 16-31 % уменьшает токсическое повреждение печени у крыс, вызываемое четыреххлористым углеродом (по показателям гексеналового теста).

Сбор Флор Эссенс оказывает активирующее влияние на поведение, по показателям спонтанной двигательной активности мышей.

В наибольшей из изученных доз сбор ускоряет засыпание, но не влияет на продолжительность хлоралгидратного сна.

Сбор незначительно повышает эвакуаторно-моторную функцию кишечника у мышей, в наибольшей из изученных доз оказывает небольшое послабляющее действие.

В диапазоне изученных доз не выявлено влияния сбора на желчеотделение, спазмолитических и антигистаминных свойств а также центрального анальгезирующего действия.

Сбор в изученных дозах не влияет на электрокардиографические показатели и артериальное давление у бодрствующих крыс.

При длительном (3-х недельном) введении мышам в дозах 5-25-50 мл/кг отвар сбора не вызывает каких-либо признаков интоксикации.

Таким образом, препарат "СУХОЙ СБОР ФЛОР*ЭССЕНС" обладает иммуностимулирующим, адаптогенным, противовоспалительным, гастропротекторным, антитоксическим и диуретическим действием. В изученных дозах хорошо переносится животными.

Зав. отделом медицины НПО "ВИЛАР",
кандидат медицинских наук

В.К.Колхир

ВЫВОДЫ

1. Сухой сбор ФЛОР*ЭССЕНС обладает иммуностимулирующей активностью с более выраженным влиянием на клеточное звено иммунной системы.
2. Сбор ФЛОР*ЭССЕНС повышает функциональную активность макрофагов и нейтрофилов.
3. Сбор ФЛОР*ЭССЕНС повышает физическую работоспособность и выносливость, способствует восстановлению физического состояния после истощающих нагрузок.
4. Сбор ФЛОР*ЭССЕНС повышает устойчивость организма к воздействию повреждающих факторов различной направленности: обладает антитоксическим, гастропротекторным, антигипоксическим действием.
5. Сбор ФЛОР*ЭССЕНС обладает капилляропротекторным действием, подавляет развитие острого воспаления, вызываемого химическими агентами.
6. Сбор ФЛОР*ЭССЕНС способствует поддержанию гомеостаза, увеличивая экскрецию ионов натрия, практически не влияет на выведение ионов калия.
7. Сбор ФЛОР*ЭССЕНС, по параметрам спонтанной двигательной активности, обладает активирующим действием на поведение.
8. Сбор ФЛОР*ЭССЕНС, в изученном диапазоне доз, не оказывает влияния на параметры электрокардиограммы и уровень артериального давления.
9. Сбор ФЛОР*ЭССЕНС при 3-х недельном внутривенном введении в диапазоне доз, соответствующих однократной, пятикратной и десятикратной максимальной разовой лечебной дозе, не вызывает признаков интоксикации у мышей.

Зав. отделом медицины НПО "ВИЛАР",
кандидат медицинских наук

В.К.Колхир

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ СУХОГО СБОРА ФЛОР*ЭССЕНС

В соответствии с данными, полученными при экспериментальном фармакологическом изучении, целесообразно провести клиническое изучение сухого сбора ФЛОР*ЭССЕНС в качестве иммуностимулирующего и адаптогенного средства для лечения заболеваний, характеризующихся снижением иммунного статуса, физическим истощением, нарушением антитоксической функции печени и диуретической функции почек. В частности, сбор может быть использован как дополнительное средство в комплексном лечении онкологических заболеваний, как восстанавливающее средство после химио- и радиотерапии.

Кроме того, сочетание у сбора выраженной противовоспалительной активности с антитоксическим, гастропротективным действием и умеренной диуретической активностью позволяет рекомендовать его применение в качестве противовоспалительного средства для лечения острых гастритов, заболеваний мочевыводящих путей и половой сферы воспалительного характера и др.