

ISSN 0367-3014



издается с 1952 года

ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

www.rusvrach.ru

FARMATSIYA

В номере:

- СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ – 95 ЛЕТ СПХФА
- ФОРМИРОВАНИЕ АПТЕЧНОЙ СЕТИ ПЕТЕРБУРГА
- ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПРИ СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВ
- ИЗУЧЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПЕРОКСИДАЗ

6
2014

3. Комплекс $\text{cis-}[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4 \text{ala-leu Cl}_2]\text{Cl}$ (1B) показал наибольшую антимикробную активность, а также меньшую острую токсичность по сравнению с препаратом «Цисплатин». Требуется дальнейшее изучение этого комплекса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринберг А.А. Введение в химию комплексных соединений. Л.: Химия. 1971; 631 с.
2. Екимов А.А., Алексеева Г.М., Захаров В.И. Получение и исследование строения комплексных соединений Pt(II) с D,L-аланил-D,L-ала-

- нином и D,L-аланил-глицином. Известия СПбГИ (ТУ). 2013;22. (48):7–8.
3. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки. Фармакология и токсикология. 1978; 4: 497.
 4. Синтез комплексных соединений металлов платиновой группы. Справочник. М.:Наука. 1964; 339.
 5. Iakovidis A., Hadjiliadis N. Complex compounds of platinum(II) and (IV) with amino acids, peptides and their derivatives. Coordination Chemistry Reviews. 1994; 135/136: 17–63.
 6. Rosenberg B., van Camp L., Trosko J.E., Mansur V.H. Platinum compounds a new class of potent antitumor agents. Nature. 1969; 222: 385–389.

Поступила 29 апреля 2014 г.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF PLATINUM COMPLEXES WITH DIPEPTIDES

A.A. Ekimov; G.M. Alekseeva, PhD; A.V. Karavaeva, PhD

Saint Petersburg State Chemopharmaceutical Academy; 14, Professor Popov St., Saint Petersburg 197022

SUMMARY

A procedure was developed to prepare dinuclear $\text{cis-}((\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2)$ (cis-dichlorodiammineplatinum) complexes with the dipeptides DL-alanyl-DL-alanine (Ala-Ala), DL-alanyl-glycine (Ala-Gly), DL-alanyl-L-leucine (Ala-Leu), and DL-alanyl-L-norleucine (Ala-nLeu). The obtained dinuclear complexes were isolated and studied by elemental analysis and a conductometric method. The antimicrobial activity and acute toxicity of the resultant compounds were investigated. The complex $\text{cis-}(\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4 \text{ala-leu Cl}_2)\text{Cl}$, which has shown this highest antimicrobial activity and less acute toxicity as compared to those of Cisplatin presently used in oncological practice, is of the greatest interest for further investigation.

Key words: platinum, complexes with dipeptides; antimicrobial activity; acute toxicity.

REFERENCES

1. Grinberg A. Introduction in coordination chemistry. L.: Chimiya. 1967; 631 (in Russian).
2. Ekimov A., Alekseeva G., Zaharov V. Obtaining and study of complex compounds structure of Pt (II) with D,L-alanyl-D,L-alaninana D,L-alanyl-glycine. Izvestiya SPbGTI (TU). 2013; 22 (48): 7–8 (in Russian).
3. Prozorovskiy V., Prozorovskiyaya M., Demchenko V. Rapid method of determining the median effective dose and its error. Pharmacologiya i toksikologiya. 1978; 4: 497 (in Russian).
4. Synthesis of the complex compounds of platinum group metals. Handbook. M.: Nauka. 1964; 339 (in Russian).
5. Iakovidis A., Hadjiliadis N. Complex compounds of platinum (II) and (IV) with amino acids, peptides and their derivatives. Coordination Chemistry Reviews. 1994; 135/136: 17–63.
6. Rosenberg B., van Camp L., Trosko J.E., Mansur V.H. Platinum compounds a new class of potent antitumor agents. Nature. 1969; 222: 385–389.

© Коллектив авторов, 2014
УДК 615.322:582.734.4].015.4

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТРАВЫ ЛАПЧАТКИ СЕРЕБРИСТОЙ

В.Ц. Болотова, канд. фарм. наук, Н.В. Складневская, канд. фарм. наук, К.В. Попова

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 14

E-mail: nelly.sklyarevskaya@pharminnotech.com

Изучена седативная активность сухого экстракта травы лапчатки серебристой (*Potentilla argentea* L.). Экстракт получали методом двухступенчатой мацерации 70% этиловым спиртом. Установлено, что экстракт лапчатки серебристой снижал исследовательскую, поисковую, ориентировочную активность, эмоциональную лабильность и агрессивность мышей-самцов. По выраженности седативного эффекта экстракт лапчатки серебристой в дозах 70 и 700 мг/кг превосходил действие препарата сравнения «Персен» (48 мг/кг).

Ключевые слова: лапчатка серебристая, *Potentilla argentea* L., сухой экстракт, седативное действие.

Лекарственные растения и препараты на их основе занимают важное место в современной медицине для профилактики и лечения различных заболеваний. Фитопрепараты безрецептурного отпуска обладают большой биодоступностью, малой токсичностью и почти полным отсутствием нежелательных побочных эффектов. Особый интерес представляют растения семейства Розовые — *Rosaceae*, в том числе представители рода лапчатка. В официальной медицине используется лапчатка прямостоячая, в народной — лапчатка белая, гусиная, серебри-

стая и другие виды. Лапчатка серебристая – *Potentilla argentea* L. применяется в народной медицине в качестве вяжущего, противовоспалительного, кровоостанавливающего средства. Надземную часть этого растения используют при дизентерии, диарее, гастрите, энтерите, колите, гипертонии, подагре, ревматизме и других заболеваниях [1]. В эксперименте изучалось влияние водных экстрактов травы лапчатки серебристой на центральную нервную систему (ЦНС) и дезинтоксикационную функцию печени, имеются сведения об антимикробном и противоопухолевом действии растения [2–4]. Несмотря на широкое распространение в народной медицине, лапчатка прямостоячая почти не используется в научной медицине из-за неполноты сведений о ее химическом составе и биологической активности.

Цель настоящей работы – изучение центральных эффектов сухого экстракта травы лапчатки серебристой.

Экспериментальная часть

Исследование проводили на 90 белых нелинейных мышах-самцах массой тела 18–22 г, выращенных в питомнике «Рапполово» РАМН. Животные содержались в виварии при стандартном температурном и пищевом режиме со свободным доступом к еде и воде. Для фармакологических исследований использовали спирто-водный сухой экстракт лапчатки серебристой, полученный методом двухступенчатой мацерации 70% этиловым спиртом. Определение острой токсичности осуществляли по методу Миллера–Тейтнера [5]. При пероральном введении средняя летальная доза сухого экстракта лапчатки серебристой для белых беспородных мышей самцов составила 7,0 г/кг. Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте «открытого поля», устанавливая поисковую и ориентировочную активность, эмоциональную лабильность и агрессивность [6, 7]. Продолжительность 1 опыта составляла 3 мин.

Спиртоводный сухой экстракт лапчатки серебристой в дальнейшем – экстракт лапчатки серебристой (ЭЛС) вводили в дозах 1/10, 1/100, 1/1000 LD₅₀ от массы тела животного. В качестве референтного препарата использовали «Персен» в дозе 48 мг/кг от массы тела животного. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентных количествах. ЭЛС и «Персен», предварительно растворенные в воде, и воду очищенную вводили интрагастрально через желудочный зонд однократно за 50–60 мин до начала эксперимента. Статистическую обработку экспериментальных данных исследований (p=95%) проводили с помощью программ Stat Soft Statistica 6.0 и Microsoft Excel.

Влияние ЭЛС на поведение мышей-самцов изучали в тесте «открытое поле». У животных, получавших «Персен» и ЭЛС в дозах 7, 70 и 700 мг/кг, наблюдали снижение поисковой активности на 41, 40, 63

и 74% соответственно по сравнению с группой контрольных животных (табл. 1). Максимальный эффект, превосходивший действие препарата сравнения «Персен» в дозе 48 мг/кг, наблюдался в группе животных, получавших ЭЛС в дозе 700 мг/кг. В зависимости от вводимой дозы наблюдалось также снижение эмоциональной лабильности на 12, 25, 38 и 49% (табл. 2). Максимальный эффект, который был выше чем у препарата сравнения «Персен», также был отмечен в группе животных, получавших ЭЛС в дозе 700 мг/кг.

Кроме того, у животных, получавших ЭЛС, наблюдалось снижение ориентировочной активности на 49, 33, 59 и 74% (табл. 3), агрессивности на 23, 77

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЛАПЧАТКИ СЕРЕБРИСТОЙ НА ПОИСКОВУЮ АКТИВНОСТЬ ЖИВОТНЫХ (n=7)

Препарат	Доза, мг/кг	M±m	% к контролю
Контроль (вода очищенная)	–	2,99±0,63	100
Персен	48	1,76±0,24	58,9
Экстракт лапчатки серебристой	7	1,81±0,21	60,5
	70	1,11±0,23*	37,1
	700	0,78±0,17*	26,1

Примечание. Здесь и в табл. 2–5 * – отличия от контроля во всех группах статистически значимы (p≤0,05).

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЛАПЧАТКИ СЕРЕБРИСТОЙ НА ЭМОЦИОНАЛЬНУЮ ЛАБИЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ (n=7)

Препарат	Доза, мг/кг	M±m	% к контролю
Контроль (вода очищенная)	–	1,14±0,24	100
Персен	48	1,0±0,22	87,7
Экстракт лапчатки серебристой	7	0,86±0,14	75,4
	70	0,71±0,13	62,3
	700	0,58±0,12*	50,87

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЛАПЧАТКИ СЕРЕБРИСТОЙ НА ОРИЕНТИРОВОЧНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖИВОТНЫХ (n=7)

Препарат	Доза, мг/кг	M±m	% к контролю
Контроль (вода очищенная)	–	3,49±0,25	100
Персен	48	1,77±0,26*	50,7
Экстракт лапчатки серебристой	7	2,35±0,23	67,3
	70	1,43±0,15*	41,0
	700	0,93±0,12*	26,6

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛАПЧАТКИ СЕРЕБРИСТОЙ НА АГРЕССИВНОСТЬ ЖИВОТНЫХ (n=7)

Препарат	Доза, мг/кг	M±m	% к контролю
Контроль (вода очищенная)	—	3,14±0,43	100
Персен	48	2,0±0,24*	63,7
Экстракт лапчатки серебристой	7	2,43±0,35	77,4
	70	0,72±0,21*	23,0
	700	0,28±0,06*	9,0

и 91% (табл. 4) и исследовательской активности – на 56, 68, 80 и 92% (табл. 5). Максимальные эффекты также наблюдались в группе животных, получавших ЭЛС в дозе 700 мг/кг.

По развитию седативного эффекта препараты *Potentilla argentea* можно расположить по степени его уменьшения: экстракт лапчатки серебристой 700 мг/кг > экстракт лапчатки серебристой 70 мг/кг > Персен 48 мг/кг > экстракт лапчатки серебристой 7 мг/кг.

Таким образом, у мышей-самцов всех групп, получавших сухой экстракт лапчатки серебристой, наблюдали снижение поисковой и ориентировочной активности, эмоциональной лабильности и агрессивности.

Выводы

1. Экстракт лапчатки серебристой оказывает выраженное седативное действие. Его введение снижает исследовательскую, поисковую, ориентировочную активности, эмоциональную лабильность и агрессивность животных.

Таблица 5

ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛАПЧАТКИ СЕРЕБРИСТОЙ НА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЖИВОТНЫХ (n=7)

Препарат	Доза, мг/кг	M±m	% к контролю
Контроль (вода очищенная)	10	5,0±0,34	100
Персен	48	2,2±0,15*	44
Экстракт лапчатки серебристой	7	1,6±0,25*	32
	70	1,0±0,12*	20
	700	0,4±0,08*	8

2. Экстракт лапчатки серебристой в дозе 700 мг/кг по выраженности седативного действия превосходит препарат сравнения «Персен» (48 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дикорастущие полезные растения России (отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская). – СПб.: Издательство СПХФА. 2001; 481–482.
2. Сухомлинов Ю.А., Пичугин В.В., Гримова Т.А. Некоторые фармакологические свойства вытяжек из надземной части *Potentilla argentea* L. Растительные ресурсы. 1994; 30.(1–2): 98–100.
3. Tomczyk M., Leszczyńska K., Jakoniuk P. Antimicrobial activity of *Potentilla* species. Fitoterapia. 2008; 79. (7–8): 592–594.
4. Tomczyk M. et al. The potential mechanism of filiroside-dependent inhibition of t-butylhydroperoxide-induced oxidative stress in endometrial carcinoma cells. Planta Medica. 2010; 76 (10): 963–968.
5. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медицина. – 1963; 81–117.
6. Лесиовская Е.Е., Веселова И.Б. Усовершенствованный способ оценки психофизиологического профиля животных. Удостоверение на рационализаторское предложение №337 от 15.11.1989 г. Л., ЛХФИ.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (под ред. Р.У. Хабриева). М.: Медицина. – 2005; 832 с.

Поступила 10 июля 2014 г.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF SILVER CINQUEFOIL (POTENTILLA ARGENTEA)

V.Ts. Bolotova, PhD; N.V. Sklyarevskaya, PhD; K.V. Popova

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy; 14, Professor Popov St., Saint Petersburg 197376

SUMMARY

Some types of the biological activity of hydroalcoholic extracts from the above-ground parts of silver cinquefoil (*Potentilla argentea* L.) were investigated. Its dry extract was obtained by two-stage maceration using 70% ethyl alcohol. The acute toxicity of the extract was determined by the method described by Miller and Tainter. When the dry silver cinquefoil extract (SCE) was orally administered, its mean lethal dose was 7.0 g/kg for outbred albino male mice. When using an open field model, SCE (700 mg/kg) reduced their investigatory, trying, and orientative activities, emotional lability, and aggression. According to the development of their sedative effect, *Potentilla argentea* preparations may be arranged in its descending order: silver cinquefoil extract 700 mg/kg > silver cinquefoil extract 70 mg/kg > Persen 48 mg/kg > silver cinquefoil extract 7 mg/kg. The sedative effect of SCE (700 mg/kg) is superior to that of the comparison drug Persen (48 mg/kg).

Key words: silver cinquefoil (*Potentilla argentea* L.), dry extract, sedative effect.

REFERENCES

1. The wild useful plants Russia (A.L. Budantsev, E.E. Lesiovskaya eds). SPb.: Publisher SPCPA. 2001; 481–482 (in Russian).
2. Sukhomlinov Yu.A., Pichugin V.V., Grimova T.A. Some pharmacological properties of extracts from the aerial parts of *Potentilla argentea* L. Rast. resources. 1994; 30 (1–2): 98–100 (in Russian).
3. Tomczyk M., Leszczyńska K., Jakoniuk P. Antimicrobial activity of *Potentilla* species. Fitoterapia. 2008; 79. (7–8): 592–594.
4. Tomczyk M. et al. The potential mechanism of filiroside-dependent inhibition of t-butylhydroperoxide-induced oxidative stress in endometrial carcinoma cells. Planta Med. 2010; 76. (10): 963–968.
5. Belenky M.L. The elements of quantitative assessment of pharmacological effect. L.: Medicine. 1963; 81–117 (in Russian).
6. Lesiovskaya E.E., Veselova I.B. An improved method of estimating the psychophysiological profile animals. Certificate for rationalization proposal №337 from 15.11.1989 L., LCPI (in Russian).
7. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances (R.U. Khabriev ed.). M.: Medicine. 2005; 832 p (in Russian).