



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101043** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

A61K 36/76 (2006.01)**A61K 129/00** (2006.01)**A61P 43/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2011 01330	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2004109896 А, 10.10.2005. Патов С.А. Выделение и встречный синтез гликозидов, обладающих адаптогенными свойствами: Автореф. дис. на соиск. уч. стоп. канд. хим. наук: 02.00.10 - биорганическая химия. М., 2006. - 19 с. [Знайдено 2012.08.07]. Знайдено в Internet: <URL: http://chemi.komisc.ru/pdf/disser/patov-sa_autoref.pdf >. RU 2401114 С1, 10.10.2010. Деркач Н.В. Протизапальна активність водного екстракту з кори осики: Автореф. дис. ... канд. біол. наук: 14.03.05 - фармакологія. - К., 2006. - 20 с. [Знайдено 2012-07-31]. Знайдено в Internet: <URL: http://www.nbuv.gov.ua/ard/2006/06dnveko.zip >. Ковальчук І.В., Рожковський Я.В. Особливості комплексного застосування фітосбору родіоли рожевої і діазепаму в умовах експериментальної стресової імуносупресії // Клінічна фармація. --2010.- Т.14, №13. - С. 60-65. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. - С.134-135. Лікарські рослини (енциклопедичний довідник) / За ред. академіка АН УРСР А. М. Гродзинського. - К.: Головна редакція Української Радянської енциклопедії ім. М. П. Бажана, 1991. - С.311-312.
(22) Дата подання заявки: 07.02.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2013	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2012, Бюл.№ 15	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2013, Бюл.№ 4	
(72) Винахідник(и): Луцак Ірина Василівна (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Ковальов Сергій Володимирович (UA), Бородин Наталія Валеріївна (UA)	
(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна (UA)	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ З КОРИ ОСИКИ ЯК ЗАСОБУ АДАПТОГЕННОЇ ДІЇ**(57) Реферат:**

Винахід належить до застосування екстракту з кори осики *Populus tremula* як засобу адаптогенної дії і може бути використаний для стимуляції захисних сил організму та фізичної витривалості, лікування порушень опірності до несприятливих факторів довкілля, зокрема здатності підвищувати опірність до впливу низьких температур.

UA 101043 C2

Винахід належить до фармації і медицини, а саме до засобів з адаптогенною дією, і може бути використаний для стимуляції захисних сил організму, підвищення його опірності до несприятливих факторів довкілля та фізичної витривалості.

Покращення адаптаційних можливостей організму є однією з актуальних задач сучасної медицини, оскільки вплив несприятливих умов навколишнього середовища на людину зростає [1]. Більшість сучасних адаптогенів має рослинне походження. Ареалом лікарських рослин, що виявляють адаптогенні властивості, як-от родіола рожева, елеутерокок, лимонник китайський, левзея сафлоровидна, переважно є Сибір, Дальній Схід, країни Південно-Східної Азії, а ресурси багатьох видів рослин - класичних адаптогенів - на теперішній час виснажені; в Україні вони практично не зустрічаються [2, 3, 4]. Тому існує необхідність пошуку нових видів лікарських рослин, які мають адаптогенні властивості.

Відомим препаратом з групи адаптогенів є екстракт родіоли рідкий. Він збільшує фізичну працездатність, формує стан неспецифічно підвищеної опірності організму до несприятливих чинників; застосовується при астеничних станах, підвищеній втомлюваності, при неврастенії, вегето-судинній дистонії, в періоді реконвалесценції тощо [2, 5, 6]. Але недоліком препарату є побічна дія - підвищена збудливість, безсоння, головний біль, підвищення артеріального тиску [5, 6].

Відомий засіб з протизапальною дією у формі сухого екстракту з кори осики [7]. Зазначений екстракт одержують шляхом екстракції гарячою водою з подальшим упарюванням та усушенням.

Задача винаходу полягає в розширенні переліку фітопрепаратів з адаптогенною дією за рахунок використання відомого засобу за новим призначенням.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування екстракту з кори осики (*Populus tremula*) як засобу з адаптогенною дією.

Осика (*Populus tremula*) поширена на всій території України. Препарати осики мають потогінні, жарознижувальні, протизапальні, знеболюючі, пом'якшувальні, в'язучі й сечогінні властивості. Їх використовують при поліартриті, подагрі, ревматизмі, геморої, гострому і хронічному запаленні сечового міхура, збільшенні простати і як жарознижуючий засіб при гарячці. Відвар кори рекомендується при гастриті, диспепсії й проносі, як засіб, що збуджує апетит і поліпшує травлення [8].

Адаптогенна активність екстракту з кори осики невідома з джерел інформації.

Адаптогенна дія характеризується комплексом ефектів, до яких належать зокрема стимулювальна дія на центральну нервову систему (ЦНС), підвищення фізичної витривалості, стійкості до несприятливих впливів довкілля [9]. З метою доведення адаптогенної дії вивчали вплив екстракту з кори осики на поведінку тварин в умовах стресу, на фізичну витривалість і опірність до впливу низьких температур.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

Вплив екстракту кори осики в дозах 1 г/кг і 5 г/кг на поведінку дослідних тварин в умовах стресу (емоційно-стресову реакцію) вивчали на мишах самцях масою 15-20 г за тестом відкритого поля [10]. Препарат порівняння - екстракт родіоли рідкий після відгону спирту етилового в дозах 1 мл/кг і 5 мл/кг [2] та досліджуваний екстракт з кори осики в дозах 1 г/кг і 5 г/кг вводили щодня 10 діб, останній раз за 30 хв. до початку дослідів. Тварин розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Контрольна група (n=10), що отримувала у шлунок розчинник (вода);
2. Екстракт кори осики сухий, 1 г/кг у вигляді водного розчину (n=13);
3. Екстракт кори осики сухий, 5 г/кг у вигляді водного розчину (n=14);
4. Екстракт родіоли рідкий, 1 мл/кг у вигляді водного розчину (n=11);
5. Екстракт родіоли рідкий, 5 мл/кг у вигляді водного розчину (n=12).

Рухову та дослідницьку активність, емоційні реакції та їх вегетативний супровід як показники емоційно-стресової реакції вивчали за тестом відкритого поля [10]. Статистичну значущість відмінностей оцінювали за критеріями Ст'юдента та Уайта. Дані дослідів наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вплив екстракту кори осики та екстракту родіюли на поведінку мишей у тесті відкритого поля, $M \pm m$

1 Показники (за 3 хв.)	Контроль (n=10)	Екстракт кори осики		Екстракт родіюли	
		1 г/кг (n=13)	5 г/кг (n=14)	1 мл/кг (n=11)	5 мл/кг (n=12)
Локомоторна активність (перетнуто квадратів)	26,3±4,52	37,6±3,32*	40,8±3,60*	44,5±6,65*	42,6±6,12*
Орієнтовно- дослідницька активність:					
- стійки	3,80±1,13	5,85±1,08	6,50±1,18	9,90±1,90*	8,33±1,41*
- обстежені отвори	12,7±2,47	17,8±2,16	19,6±1,49*	17,0±2,75	15,5±2,30
- сума	16,5±2,47	23,6±1,83*	26,1±2,51*	26,9±4,27*	23,8±2,48*
Емоційні реакції та їх вегетативний супровід:					
- дефекації	2,00±0,41	0,54±0,16*	0,71±0,24*	1,00±0,28	Д, 17±0,35
- уринації	0	0	0,14±0,08	0,18±0,09	0
- грумінг	1,00±0,51	0,84±0,16	0,71±0,16	1,00±0,28	1,17±0,26
- сума	3,00±0,92	1,38±0,33	1,57±0,39	2,18±0,57	2,33±0,35
Сума всіх активностей	45,8±6,58	62,6±4,41*	68,5±5,65*	73,6±10,6*	68,8±6,83*

Примітка. Статистично значущі відмінності з контролем: * - $p < 0,05$.

Результати (табл. 1) свідчать, що екстракт кори осики сухий в обох дозах чинить стимулювальний вплив на поведінку інтактних тварин. Стимуляція стосується рухової (кількість перетнутих квадратів збільшується в дозі 1 г/кг у середньому на 43 %, $p < 0,05$; у дозі 5 г/кг - на 55 %, $p < 0,05$) та орієнтовно-дослідницької активності (кількість вертикальних стійок має тенденцію до зростання на 54-71 %, а кількість обстежених отворів збільшується в дозі 1 г/кг на 40 %, в дозі 5 г/кг - на 54 %, $p < 0,05$; сума всіх проявів орієнтовно-дослідницької поведінки зростає на 43-58 %, $p < 0,05$). Особливістю впливу екстракту кори осики на емоційно-стресову реакцію є помірна седативна дія. Вона виявляється вірогідним зменшенням кількості дефекацій на 73 % в дозі 1 г/кг ($p < 0,01$) і на 65 % в дозі 5 г/кг ($p < 0,02$). Також має тенденцію до зменшення кількості актів грумінгу (на 16-29 %) та сума всіх проявів емоційних реакцій (на 48-54 %).

Сума всіх активностей тварин у тесті відкритого поля під впливом екстракту кори осики вірогідно збільшується на 37 % ($p < 0,05$) у дозі 1 г/кг і на 50 % у дозі 5 г/кг ($p < 0,02$).

За вираженістю стимулювального впливу на поведінку екстракт кори осики не поступається екстракту родіюли, який в тесті відкритого поля демонструє типову стимулювальну дію (табл. 1). При майже однаковій вираженості даного ефекту обох рослинних екстрактів мають місце особливості дії кожного з них. Препарат родіюли значніше впливає на кількість стійок (на відміну від екстракту кори осики, він збільшує їх вірогідно), але меншою мірою збільшує кількість обстежених отворів, яка не сягає статистично значущих відмінностей з контролем. Крім того, показники емоційної реакції тварин на тлі екстракту родіюли, на відміну від екстракту кори осики, не мають вірогідних відмінностей з контролем, тобто супутня седативна дія в препараті родіюли відсутня.

Таким чином, екстракт кори осики стимулює рухову активність та орієнтовно-дослідницьку поведінку тварин на рівні класичного адаптогенного засобу - екстракту родіюли рідкого.

Приклад 2

Вивчення впливу екстракту кори осики на фізичну витривалість проводили за тестом плавання мишей з навантаженням [9]. Вантаж 10 % від маси тіла закріплювали на корені хвоста. Екстракт з кори осики вводили в дозах 1 г/кг і 5 г/кг, препарат порівняння екстракт родіюли рідкий - у дозах 1 мл/кг і 5 мл/кг, обидва засоби протягом 10 діб, останнє введення за 30 хв. до тестування. Лабораторних тварин розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Контрольна група (n=23), що отримувала у шлунок розчинник (вода);
2. Екстракт кори осики сухий, 1 г/кг у вигляді водного розчину (n=14);
3. Екстракт кори осики сухий, 5 г/кг у вигляді водного розчину (n=12);
4. Екстракт родіюли рідкий, 1 мл/кг у вигляді водного розчину (n=10);

5. Екстракт родіюли рідкий, 5 мл/кг у вигляді водного розчину (n=12).
Реєстрували час плавання. Критерієм виснаження тварин слугувала неможливість спливати на поверхню води протягом 10 с [9]. Результати наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Вплив екстракту кори осики та екстракту родіюли на фізичну витривалість мишей у тесті плавання з навантаженням

Група та кількість тварин	Тривалість плавання до виснаження, хв.		Зміні відносно контролю, %
	M±m	Межі коливань	
Контроль (n=23)	2,00±0,23	0,53-6,00	-
Екстракт кори осики сухий, 1 г/кг (n=14)	3,45±0,65*	1,25-10,75	+72,5
Екстракт кори осики сухий, 5 г/кг (n=12)	2,15±0,30	1,08-4,42	+7,5
Екстракт родіюли рідкий, 1 мл/кг (n=10)	4,42±2,30	- 1,13-23,5	+121
Екстракт родіюли рідкий, 5 мл/кг (n=12)	4,93±0,88*	1,33-11,25	+146,5

Примітка. Статистично значущі відмінностей з контролем: * - p<0,05.

5

Аналіз результатів демонструє, що екстракт кори осики в дозі 1 г/кг підвищує фізичну витривалість, оскільки вірогідно (в середньому на 72,5 %) збільшує час плавання мишей з навантаженням (табл. 2). При збільшенні дози до 5 г/кг стимулювальний ефект втрачається. Екстракт родіюли в дозі 1 мл/кг сприяє зростанню часу плавання до виснаження - в однієї з тварин до 23,5 хв., завдяки чому досягнуто суттєве зростання середнього часу (на 121 %), але в більшості мишей показник знаходиться в межах 2-3,5 хв., і через великі коливання часу відмінність від контролю не сягнула статистично значущого рівня. Це означає, що ефект зазначеної дози екстракту родіюли не є добре відтворюваним. При збільшенні дози до 5 мл/кг екстракт родіюли вірогідно, майже в 1,5 рази збільшив час плавання мишей. Час плавання тварин, що отримували екстракт кори осики в дозі 1 г/кг, хоча й поступається показникам на тлі обох доз екстракту родіюли в середньому на 1-1,5 хв., не має статистично значущих відмінностей з ними.

10

15

Таким чином, екстракт кори осики (1 г/кг) вірогідно підвищує фізичну витривалість мишей відносно контролю, причому ефект не має статистично значущих відмінностей від дії екстракту родіюли.

20

Приклад 3

Вивчення впливу екстракту кори осики сухого на опірність до впливу низьких температур, яка також є складовою адаптогенної дії, вивчали на мишах на моделі гострого загального охолодження. Для її відтворення тварин вміщували до морозильної камери з постійною температурою -18 °C [11]. Досліджуваний препарат, як і в попередніх дослідях, вводили у вигляді водного розчину внутрішньошлунково в дозах 1 г/кг і 5 г/кг, препарат порівняння екстракт родіюли - в дозах 1 мл/кг і 5 мл/кг протягом 10 діб. Останнє введення виконували за 30 хв. до початку досліду. Лабораторних тварин розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

25

30

1. Контрольна група (n=17), що отримувала у шлунок розчинник (вода);
2. Екстракт кори осики сухий, 1 г/кг у вигляді водного розчину (n=7);
3. Екстракт кори осики сухий, 5 г/кг у вигляді водного розчину (n=8);
4. Екстракт родіюли рідкий, 1 мл/кг у вигляді водного розчину (n=5);
5. Екстракт родіюли рідкий, 5 мл/кг у вигляді водного розчину (n=5).

35

Критерієм опірності до впливу низьких температур слугувала тривалість життя тварин в умовах гострого загального охолодження. Результати наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Вплив екстракту кори осики сухого та екстракту родіюли рідкого на час виживання мишей в умовах гострого загального охолодження, $M \pm m$

Група та кількість тварин	Час виживання, хв.	Зміні відносно контролю, %
Контроль (n=17)	44,6 \pm 3,71	-
Екстракт кори осики сухий, 1 г/кг (n=7)	56,4 \pm 4,12*	+26,5
Екстракт кори осики сухий, 5 г/кг (n=8)	54,0 \pm 5,99	+21,0
Екстракт родіюли рідкий, 1 мл/кг (n=5)	49,0 \pm 3,26	+9,9
Екстракт родіюли рідкий, 5 мл/кг (n=5)	48,2 \pm 6,80	+8,1

Примітка. Статистично значущі відмінностей з контролем: * - $p < 0,05$.

Як демонструють дані табл. 3, екстракт кори осики у дозі 1 г/кг вірогідно підвищує опірність до впливу низької температури, що виявляється збільшенням тривалості життя в середньому на 26, % ($p < 0,05$). У дозі 5 г/кг ефект виражено дещо менше (21 %), він не сягає статистичної значущості. Екстракт родіюли в обох досліджених дозах не збільшує опірність до впливу низьких температур - час виживання мишей має лише тенденцію до зростання на 8,1-9,9 %.

Отже, екстракт кори осики здатен підвищувати витривалість організму до впливу низьких температур, що є важливим компонентом його адаптогенної дії.

Проведені дослідження свідчать, що за сукупністю виявлених фармакологічних властивостей, які складають адаптогенну дію, екстракт кори осики не тільки не поступається відомому класичному адаптогенному препарату - екстракту родіюли рожевої, але й має переваги перед ним, оскільки підвищує опірність до впливу низьких температур. Таким чином, екстракт з кори осики може бути рекомендований до застосування як засобу адаптогенної дії безпосередньо або у складі лікарського засобу.

Джерела інформації:

1. Ковальчук І.В., Рожковський Я.В. Особливості комплексного застосування фітосбору родіюли рожевої і діазепаму в умовах експериментальної стресової імуносупресії // Клінічна фармація.-2010. - Т. 14, №13. - С. 60-65.

2. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая - ценное лекарственное растение (золотой корень).-3-е изд., испр. и доп. - Томск, 1987: Изд-во Томского университета.-254 с.

3. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / Под ред. П.С. Чикова, Л.Н. Зайко, А.И. Шретер. - М., 1983.-340 с.

4. Практикум по фармакогнозии / В.Н. Ковалев, Н.В. Попова, В.С. Кисличенко и др. - Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003.-512 с.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 1.-14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2000. - С. 134-135.

6. Компендиум 2008 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2008. - Т.П. - С.-212.

7. Деркач Н.В. Протизапальна активність водного екстракту з кори осики: Автореф. дис. ... канд. біол. наук: 14.03.05 - фармакологія. - К., 2006.-20 с.

8. Лікарські рослини (енциклопедичний довідник) / За ред. академіка АН УРСР А. М. Гродзинського. - К.: Головна редакція Української Радянської енциклопедії ім. М. П. Бажана, 1991. - С. 311-312.

9. Яковлева Л.В., Міщенко О.Я., Лар'яновська Ю.Б. та ін. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів: Методичні рекомендації. - К., 2009.-37 с

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001.-528 с

11. Дрозд Ю.В., Бондаренко СВ., Яснецов В.В. и др. Увеличение продолжительности жизни мишей при остром охлаждении под воздействием препарата, выделенного из *Laminaria sacchara* // Бюл. эксперим. биол. и мед.-1991. - ТЛИ, №4. - С. 383-384.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Застосування екстракту з кори осики як засобу адаптогенної дії.

5

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601