

К ФАРМАКОЛОГИИ «ТРАВЫ СВЯТОГО ДЖОНА» (ЗВЕРБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО *HYPERICUM PERFORATUM*)

СООБЩЕНИЕ ПЕРВОЕ

О.Д. Барнаулов

Институт мозга человека им Н.П. Бехтерева РАН (г. Санкт-Петербург)

Pharmacological properties of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). The first report

O.D. Barnaulov

N.P. Bechterev Human Brain Institute RAS (St-Petersburg, Russia)

РЕЗЮМЕ

Обобщив сведения о применении надземной части зверобоя при ряде заболеваний и синдромов неврологического профиля, а также при эпилепсии, исследовали общепринятыми методами влияние его настоя, выделенных из него флавоноидов гиперозида, кверцетина, кемпферола, рутина, суммы флавоноидов на судороги, вызванные коразолом, стрихнином, тиосемикарбазидом и максимальным электрошоком (МЭШ). Установив отсутствие противосудорожных свойств фитопрепаратов в сравнении с однократно введенными классическими антиконвульсантами седуксеном и депакином, зарегистрировали умеренное повышение толерантности к коразолу, тиосемикарбазиду и МЭШ на фоне курсового, но не однократного введения настоя травы зверобоя. Общепринятым методом регистрации утраты условного рефлекса пассивного избегания после МЭШ изучили способность фитопрепаратов препятствовать амнезии этого рефлекса. Эффективен был только настой травы зверобоя при курсовом энтеральном введении. Опыты проведены на самцах мышей линии SHR. Сделан вывод о том, что применение настоя зверобоя при судорожных синдромах базируется не на антиконвульсантных, но на церебропротективных свойствах его, проявляющихся в способности препятствовать повреждению базовых, рефлекторных форм поведения животных, обеспечивающих выживание особи и вида. Полученные данные согласуются с результатами наших экспериментальных исследований фармакологических свойств лекарственных растений, применяемых при эпилепсии и других психоневрологических заболеваниях, в которых у простых галеновых форм зарегистрирована церебропротективная, но не антиконвульсантная активность. Оба типа активности не обнаружены у флавоноидов, терпеноидов, кумаринов, фенолкарбоновых, прочих органических кислот и у других природных соединений, выделенных из этих растений.

Ключевые слова: фитотерапевтика, Зверобой продырявленный, церебропротективная активность.

RESUME

Data on the use of the aerial parts of *Hypericum* for treatment of diseases and syndromes of neurological profile as well as epilepsy was summarized. We investigated the effect of *Hypericum perforatum* infusion and isolated hyperoside flavonoids, quercetin, kaempferol, rutin, total flavonoids on convulsions caused by corazol, strychnine, thiosemicarbazide and maximal electroshock (MES). We did not establish of anticonvulsant properties of herbal remedies single use compared to a single injection of classical anticonvulsants Seduxenum and depakine, and registered a moderate increase in tolerance to corazol, thiosemicarbazide and MES after *Hypericum* therapy course. Using generally accepted method of recording the loss of passive avoidance after MES we studied the ability of herbal remedies to prevent amnesia of this reflex. Only course enteral administration of St. John's wort infusion was effective. Experiments were carried out on SHR male mices. It is concluded that the use of St. John's wort tincture for treatment of seizures is not based on anticonvulsant, but on cerebroprotective properties manifested in the ability to prevent damage to the base, reflex behaviors of animals to ensure the survival of the individual and the species.

These findings are consistent with the results of our experimental study of the pharmacological properties of medicinal plants used in epilepsy and other neuropsychiatric diseases which have shown that simple galenic forms have cerebroprotective but not anticonvulsant activity.

Both types of activity were not detected in flavonoids, terpenoids, coumarins, phenolcarboxylic and other organic acids and other natural forms isolated from these plants.

Keywords: phytopharmacology, *Hypericum perforatum*, cerebroprotective activity.

ВВЕДЕНИЕ

Названия многих высокоэффективных лекарственных растений связаны с представлениями о лечебной силе, данной им Богом, высшими силами: Божье дерево (Полынь лечебная), Богородская трава, фимиамник (Тимьян ползучий), Ангелика или Архангелика (виды Дягиля), Прутняк священный или Авраамово дерево или Витекс невинного агнца, трава Артемиды (Полынь обыкновенная), Символ страстей Христовых (Пассифлора инкарнатная), подарок девы Марии (Расторопша пятнистая), священная трава (Иссоп лекарственный – от евр. *esso*), божественный цветок или цветок Зевса (Гвоздика Фишера), Моисеев куст (терновник, Слива колючая), трава святого Джона (название Зверобоя продырявленного в англоязычных странах) [1,2]. Собственно название зверобой происходит от искаженного казахского «джербай» – целитель ран. Эти растения, показания к их применению заслуживают особого внимания, поскольку просто так названия неэффективным растениям не дают и легенд о них не слагают.

Во многих источниках зверобой считают показанным не только при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, при ранах и травмах, но и при ряде заболеваний и синдромов неврологического профиля: неврастения, истерия, депрессия, фобии, невралгии, ишиас, цефалгии, нарушения сна, ночной энурез [1, 3, 4, 5], при судорогах, эпилепсии [6]. Высоко оценивая лечебную значимость зверобоя, М.А. Носаль и И.М. Носаль [7] отнюдь не гипертрофировали ее: «Это самое главное растение из всех нам известных. Люди называют его «травой от девяносто девяти болезней». Как без муки нельзя испечь хлеба, так без зверобоя нельзя лечить многие болезни людей и животных». Утвердившаяся репутация зверобоя как общеукрепляющего, противоастенического, умеренно тонизирующего (не стимулирующего), антидепрессивного («трава от тоски» – одно из народных указаний применения зверобоя), но одновременно мягкого седативного средства, собственный позитивный опыт включения его в поликомпонентные персонифицированные сборы больным с различными болезнями неврологического профиля [8] определили **цель исследований**: экспериментально изучить противосудорожные свойства его настоя в сравнении с выделенными из него флавоноидами и влияние этих фитопрепаратов на утрату условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Надземная часть зверобоя собрана в период цветения в пойме р. Оять Подпорожского р-на Ленинградской обл. Настой 1:10 приготавливали по Государственной фармакопее *ex tempore* в день энтерального через зонд введения (0,5 мл/10 г. или 5 г/кг в пересчете на воздушно сухое сырье) самцам мышей 20–25 г линии SHR. Спектрографически чистые флавоноиды предоставлены канд. хим. наук Кожиной И.С. и другими сотрудниками группы фитохимии Ботанического Института им. В.Л. Комарова РАН. Флавоноиды (гиперозид, рутин, кверцетин, кемпферол, сумму флавоноидов зверобоя) эмульгировали в 10 % эмульсии Tween-80, такое же количество эмульгатора использовали в контроле, а также добавляли к настою зверобоя для уравнивания условий опыта. Эмульсии флавоноидов и их суммы вводили также в желудок в разовых дозах 10, 50, 100 мг/кг в течение 7 дней. Неправомомерность инъекционного, в частности внутривентриального, введения настоев, отваров из растений была продемонстрирована мною ранее: болевой перитонеальный синдром имитирует мощное депримирующее действие, искажающее реакцию на антиконвульсанты, подавляет не только условно-, но и безусловно-рефлекторное поведение животных [9].

При сравнении противосудорожных свойств препаратов использовали общепринятый метод «титрования» DL100 коразола при медленном (0,1 мл/20 сек.) введении 0,5 % раствора его в хвостовую вену мыши до наступления судорог [10]. Полной защитой считается отсутствие судорог после инъекции 1 мл за 3 мин. 20 сек. (250 мг/кг коразола). Метод максимального электрошока (МЭШ) [11] использовали в разработанной нами модификации с применением пероральных электродов [9], гарантирующих получение судорог у всех мышей в контроле и позволяющих более чем вдвое снизить параметры тока до 20–30 мА (50 Гц, 0,1 сек.). В опытах подсчитывали количество мышей без судорог, поскольку пероральные электроды позволяют почти полностью предупредить летальность. Тиосемикарбазид, блокатор синтеза ГАМК, инъектировали мышам внутривенно в дозе 17 мг/кг, а стрихнин (2 мг/кг) – внутривентриально (супрамаксимальные тесты), регистрировали латентный период судорог и время жизни мышей.

Общепринятым методом утраты условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) после МЭШ сравнили церебропротективные

свойства фитопрепаратов. Этим методом были впервые обнаружены церебропротективные свойства препаратов элеутерококка [12]. Мышей помещали на ярко освещенную площадку, которой они сразу же предпочитали площадку затененную, где получали болевое раздражение лапок током. После этого животные затененную площадку более не посещали, избегая опасного для них помещения. Этот УРПИ вырабатывается за 1 раз и в последующие дни сохраняется. В большинстве опытов все животные контрольной группы утрачивают УРПИ после МЭШ, не демонстрируя его на следующий день. Подсчитывали количество мышей, не утративших УРПИ после МЭШ на фоне изучаемых препаратов. Результаты обработаны статистически по критериям χ^2 , t и признаны достоверными в случаях различия с контролем при $p \leq 0,05$. В тексте приведены значения средних \pm доверительный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При «титровании» DL₁₀₀ коразола в контроле она была равна $58,0 \pm 8,0$ мг/кг ($100 \pm 13,7$ %). После 7-дневного энтерального введения настоя зверобоя она достоверно повысилась до $71,9 \pm 7,2$ мг/кг (124 ± 12 %). В связи с неэффективностью флавоноидов и их суммы в приведенных дозах как при однократном, так и при курсовом введении цифровой материал опускаем. Результаты для курсового введения настоя травы зверобоя многократно воспроизведены. К примеру, при энтеральном введении настоя без эмульгатора в той же дозе в течение 7 дней DL₁₀₀ коразола достоверно повышалась с $87,0 \pm 8,0$ до $99,0 \pm 6,5$ мг/кг (со $100 \pm 9,2$ до $114 \pm 7,5$ %). Однократное введение настоя перед «титрованием» DL₁₀₀ коразола не приводило к ее снижению, что свидетельствует о необходимости курсового введения его. В то же время однократное энтеральное введение седуксена (5 мг/кг) или депакина (20 мг/кг) полностью защищало мышей от судорог и гибели. В опытах со стрихнином ни один из изучаемых препаратов не был эффективен. Судорожное действие тиосемикарбазида препараты не предупреждали в отличие от седуксена, но настоем травы зверобоя при курсовом введении удлинил

латентный период судорог с 32 ± 4 до 48 ± 5 , а время жизни с $63,5 \pm 5,4$ до $73,5 \pm 6,2$ мин. Сумма флавоноидов надземной части зверобоя в дозе 100 мг/кг продлила только латентный период судорог до 50 ± 6 мин. Результаты опытов с тиосемикарбазидом менее воспроизводимы в связи со значительными колебаниями показателей в контроле. В целом для настоя трав зверобоя их удалось подтвердить в 2 из 3 опытов, а для суммы флавоноидов в 1 из 3, что позволяет зарегистрировать повышение толерантности животных к тиосемикарбазиду на фоне настоя. Седуксен в дозе 5 мг/кг однократно энтерально полностью предупреждал судороги, вызванные тиосемикарбазидом, в связи с чем антиконвульсантную активность фитопрепаратов можно отвергнуть.

В табл. 1 приведены результаты изучения влияния препаратов зверобоя на судороги, вызванные МЭШ и их способность обеспечивать сохранение УРПИ. Ограничение судорог заключалось в отсутствии тонических сокращений, но кратковременные (несколько секунд) элементы клонуса наблюдали у всех мышей, так что, строго говоря, такое действие нельзя назвать антиконвульсантным, поскольку седуксен в дозах 5–10 мг/кг энтерально однократно демонстрировал полную защиту у 7 и 10 из 10 животных, соответственно. Как следует из табл. 1, отсутствие тонических судорог на фоне настоя трав зверобоя не было гарантией сохранения УРПИ, равно как их наличие не приводило к его утрате. Отсутствие корреляции антиконвульсантных и антиамнестических

Таблица 1

Сравнительная оценка антиконвульсантной активности препаратов зверобоя при максимальном электрошоке (МЭШ) и их влияния на сохранение условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ)

Препарат, доза	количество мышей		
	в группе	без тонических судорог	не утративших УРПИ после МЭШ
Настой травы зверобоя 1:10 – 0,5 мл/10 г (5 г/кг)	20	11*	15*
Сумма флавоноидов 100 мг/кг	20	5*	4
Кверцетин 100 мг/кг	20	3	2
Гиперозид 100 мг/кг	20	2	0
Кемпферол 100 мг/кг	20	2	0
Рутин 100 мг/кг	20	2	1
Контроль 10 %-ная эмульсия Tween-80	30	0	0

Примечания: 1) звездочкой обозначены результаты, достоверно отличающиеся от контроля по непараметрическому критерию χ^2 при $p \leq 0,05–0,01$; 2) меньшие дозы флавоноидов опущены в связи с отсутствием эффекта.

свойств препаратов общеизвестно. Даже животные без тонических судорог претерпевали повреждающее действие МЭШ, что проявлялось в полной адинамии после электротравмы. В связи с достоверной эффективностью настоя травы зверобоя, опыты с подготовкой им животных к МЭШ воспроизводили. Сохранность УРПИ после МЭШ зарегистрировали у 7, 8 и 10 мышей из 20 в последующих опытах. В последнем случае тест проводили на самках, подтвердив, что проявление церебропротективных свойств не зависит от пола животных. Однократное и даже двукратное введение настоя 1:10 травы зверобоя в максимальной дозе (5–10 г/кг в пересчете на воздушно-сухое сырье соответственно) только в день эксперимента не приводило к защите от тонических судорог и утраты УРПИ, что согласуется с теорией состояния неспецифически повышенной сопротивляемости организма, вызываемого классическими адаптогенами [9, 12] и рядом других растений, но не достигаемом при однократном введении их препаратов [8, 9].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Некоторое небрежение к простым галеновым формам, акцент на выделении «действующих» веществ, носителей эффекта приводит к тяжелым ошибкам в стратегии и тактике поиска эффективных средств оздоровления людей. На протяжении веков, тысячелетий в народных и традиционных медицинах при наличии многих лекарственных форм («зверобойное масло», порошок растения, настойка, т.е. водка, настоянная на зверобое) доминировал и доминирует настой, точнее чай. Именно вода была и остается главным экстрагентом в системах традиционных медийн стран Азии. Традиция профилактического потребления чаев из трав (таволочный, липовый, курильский, капорский, калмыцкий, ежевичный и другие чаи), угасает и о многих из названных чаев, тем более о возможностях их общеукрепляющего действия, знают лишь некоторые специалисты. Зверобой всегда считали суррогатом чая, который пили не только с лечебными, но и с профилактическими целями. Популярность его на разных континентах является косвенным подтверждением высокой эффективности. Однако даже в скрининговых тестах его влияние на повреждающие воздействия относительно функций ЦНС не исследовано, порою изучено эклектически или не систематизировано.

Поставив задачу изучения влияния препаратов зверобоя на судорожно-смертельное

действие четырех стандартно используемых при поиске антиконвульсантов судорожных агентов (коразол, стрихнин, тиосемикарбазид) и воздействий (МЭШ), хотели оценить мотивацию использования его при конвульсивных формах эпилепсии. Полученные результаты не позволяют отнести в разряд антиконвульсантов препараты зверобоя, в частности настой травы, проявивший некоторую минимальную активность в тестах с МЭШ, коразолом и еще меньшую в тесте с тиосемикарбазидом. Классические антиконвульсанты холинолитик депакин и блокатор NMDA рецепторов седуксен полностью защищали животных в трех из четырех использованных нами моделях судорог при однократном введении, чего не наблюдали ни для одного изученного фитопрепарата. Снижение DL₁₀₀ коразола на фоне 7-дневного введения настоя правильное всего расценить как повышение резистентности животных к токсическому действию конвульсанта. Таким же образом можно трактовать и весьма умеренную активность настоя при воздействии МЭШ и тиосемикарбазидом. Собственно судорожный компонент полностью не был купирован при МЭШ (единичные клонусы) и тем более при инъекции тиосемикарбазидом. Неэффективность флавоноидов и не имеющую практической значимости умеренную детоксикационную активность их суммы следует учесть при критической оценке клинической значимости ряда препаратов из зверобоя (Гиперфорин, Флористен, Пейфлавит, Деprim, Лайф 600, Простанорм...), в той или иной мере нарушающих целостность комплекса природных соединений его. Впрочем, обилие препаратов из зверобоя – еще одно свидетельство популярности, эффективности этого растения и попыток выделить из него атидепрессанты, антиконвульсанты, сравнимые по активности с синтетическими медикаментами.

Полученные нами результаты подтверждают значимость теории неспецифического повышения сопротивляемости организма. Имея опыт экспериментальной оценки отсутствия антиконвульсантных свойств галеновых препаратов, ряда природных соединений из растений, применяемых в традиционных медицинах при «падучей» [8, 9], подкрепляемый приведенными выше результатами, можно с достаточной гарантией предполагать, что фитотерапия больных эпилепсией в народных и традиционных медицинах базировалась не на отсутствующем у них противосудорожном действии, способности устранять симптом, а на каких-то других, более существенных свойст-

вах. Гипотетически можно предположить их способность корригировать метаболизм, баланс эндогенных конвульсантов и антиконвульсантов [13], что не может быть достигнуто при разовом приеме препарата. Именно коррекцию баланса медиаторов, пептидов, нейроактивных кислот, энергетически активных субстанций (оценка практически невозможна) следует подзревать как один из основных механизмов церебропротективного эффекта растений. Эклектическое изучение какого-то одного звена не дает уверенности в клинической значимости результата. Поэтому возрастает значимость обнаружения этих церебропротективных свойств методами установления способности растений сохранять, уберечь основные, базовые формы поведения животных.

Одним из таких методов, применяемых при тестировании ноотропных свойств препаратов, является метод сохранения УРПИ после МЭШ. Трактовка результатов, приведенных в табл. 1, незатруднительна. Только настоей травы зверобоя позволил животным сохранить УРПИ, что в последующем было воспроизведено. Опыт тестирования церебропротективных свойств фитопрепаратов различными методами позволил ранее отметить, что ни одно из многих десятков природных соединений из класса флавоноидов, терпеноидов, кумаринов, фенолкарбоновых кислот, азуленов этими свойствами не обладает в отличие от суммарных водных и спиртовых извлечений. С этими результатами согласуются и те, что получены в данном исследовании. Очевидно, что выработка и осуществление рефлексов пассивного и активного избегания лежит в основе выживания особи и сохранения вида. Понимание, изучение позитивного влияния растений на сохранение базовых форм поведения животных, их роли в поддержании постоянства биогеоценоза, в репродукции представителей фауны является одним из перспективнейших направлений поиска эффективных методов профилактики и лечения заболеваний нервного профиля и прочих с помощью лекарственных растений и их сочетаний. Практическое подтверждение правильности такого подхода к методам фитотерапии, основанного на знании и учете биологических законов, приведено нами в монографии «Фитотерапия в неврологии» [8].

ВЫВОДЫ

1. Применение надземной части зверобоя при эпилепсии и ряде других заболеваний неврологического профиля не основано на отсутствующих у него антиконвульсантных

свойствах. В отличие от классических антиконвульсантов препараты зверобоя неэффективны при однократном введении. При курсовом введении настоей зверобоя также не защищал полностью животных от судорог, но повышал толерантность к коразолу, электро травме, тиосемикарбазиду. Флавоноиды зверобоя были неэффективны, незначительная эффективность их суммы не имеет практического значения.

2. Сохранение условного рефлекса пассивного избегания после максимального электрошока обеспечивал только настоей трав зверобоя, что свидетельствует о наличии у него церебропротективных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

- Grieve M. A Modern herbal. – N. Y., 1983, V. 2. – 902 p.
- Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения. – Ред. Г.П. Яковлев, К.Ф. Блинова. – СПб., 1999. – 407 с.
- Амасаи А. Ненужное для неучей. – М., 1990. – Научное наследство, Т. 13. – 880 с.
- Ковалева Н.Г. Лечение растениями. *Очерки по фитотерапии*. – М., 1971. – 351 с.
- Кароматов И.Д. Простые лекарственные средства (опыт применения лекарственных средств натурального происхождения в древней, современной народной и научной медицине). – Бухара, 2012. – 888 с.
- Анастасова-Шопова С., Русинов К.С. Фармакологично проучване на наши растения с Е.А., Radhakrishnan S., Goodman L.S. Effect of brief restraint in the convulsive threshold in mice. – J. Pharmacol. Exp. Therap., 1962. – V. 138, P.337–342.
- Ильющенок Р.Ю., Чаплыгина С.Р. Влияние препаратов элеутерококка на память у мышей. – Лекарственные средства Дальнего Востока. – Владивосток, 1972. – Вып. 2, С.83–85.
- Рыжов Л.Ф., Лапин И.П. Эндогенные конвульсанты (обзор) // Журн. невропатол. и психиатр., 1986, вып. 1. – С.123–131.
- Огляд на антиконвульсивното им действие. – Изв. ин-та физиологии Бълг. АН, 1984. – №8. С.154–163.
- Носаль М.А., Носаль И.М. Лекарственные растения и способы применения их в народе. – Киев, 1958. – 256 с.
- Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л. Фитотерапия в неврологии. – СПб., 2009. – 320 с.
- Барнаулов О.Д. Поиск и фармакологическое изучение фитопрепаратов, повышающих резистентность организма к повреждающим воздействиям, оптимизирующих процессы репарации и регенерации. – Дисс. ... докт. мед. наук. – Л., 1988. – 487
- Turner R.A. Screening methods in pharmacology. – N. Y. – London, 1965. – 332 p.

Адрес автора

Д.м.н. Барнаулов О.Д., в.н.с. Института мозга человека им Н.П. Бехтерева РАН.
barnaulovod@rambler.ru