УДК 615.214.24
DOI: 10.29296/25877313-2018-03-01
© Коллектив авторов, 2018

# ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ СЕДАТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**М.Г. Токарева**
аспирант, кафедра фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова;
науч. сотрудник, отдел фармацевтической технологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений
E-mail: t-mehri@yandex.ru

**Ю.Э. Прожогина**
студентка, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

**Е.И. Каленикова**
д.фарм.н., зав. кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
E-mail: eikaleni@fbm.msu.ru

**М.А. Джавахян**
к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической технологии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова;
зав. отделом фармацевтической технологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений

Представлен обзор лекарственного растительного сырья, спектр фармакологических эффектов которого перспективен для разработки новых комбинированных седативных препаратов.

***Ключевые слова:*** *лекарственное растительное сырье, лекарственный растительный препарат, седативное действие.*

**Для цитирования:** Токарева М.Г., Прожогина Ю.Э., Каленикова Е.И., Джавахян М.А. Фармакогностические и фармакологические аспекты создания новых седативных препаратов на основе лекарственного растительного сырья. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(3):3–10. **DOI: 10.29296/25877313-2018-03-01**

В современном мире неуклонно возрастает количество нервных расстройств [1–5], вызванных воздействием стрессогенных факторов, таких как психологически неблагоприятные условия жизни, ухудшение экологии и т.д. [6]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2013 г. определила охрану психического здоровья как приоритетное направление [7]. Малейшее нарушение в работе нервной системы влияет на качество жизни человека и может стать причиной развития заболеваний других систем организма (сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной).

Седативные лекарственные препараты применяют в комплексном лечении обратимых расстройств центральной нервной системы (ЦНС). Они способны улучшить состояние пациента и предотвратить возникновение более серьезных нарушений психического и физиологического здоровья человека.

Седативные средства (от лат. *sedatio* – успокоение) – лекарственные средства, оказывающие общее успокаивающее действие благодаря усилению процессов торможения или подавлению процессов возбуждения. Как правило, они облегчают наступление и углубляют естественный сон, усиливают действие снотворных, анальгетиков и других средств, угнетающих ЦНС.

Проблема выбора седативного лекарственного препарата для лечения расстройств нервной системы остается актуальной и в настоящее время. Несмотря на наличие синтетических седативных препаратов, анксиолитиков и антидепрессантов, растительные средства широко применяются в медицинской практике при повышенной раздражительности, неврозах, нарушениях сна и неврастении. В отличие от анксиолитиков, особенно бензодиазепинов, седативные средства обладают менее выраженным успокаивающим и антифобическим действием, не вызывают миорелаксации и атаксии, гораздо лучше переносятся пациентами и вызывают менее выраженные побочные эффекты, что обусловливает их широкое применение. Со-

гласно данным ВОЗ, предпочтение лекарственным средствам растительного происхождения отдают до 80% населения планеты [8]. Общеизвестно, что лекарственные растительные препараты действуют значительно мягче синтетических средств, их эффект более генерализован благодаря уникальному природному комплексу составляющих, в том числе и корректирующих эффект основных действующих соединений. Фитопрепараты менее токсичны, что позволяет принимать их длительное время без существенного негативного влияния на организм. Поэтому лекарственные растительные препараты – одни из самых эффективных и безопасных седативных средств в современной медицине.

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), лекарственные растительные препараты седативного действия представлены на рынке как зарубежными, так и отечественными производителями в различных лекарственных формах для приема внутрь: таблетках, капсулах, драже, сборах и растворах. Примерно половина препаратов – зарубежного производства, доля отечественных комбинированных препаратов еще меньше. Большинство отечественных средств – спиртовые растворы и настойки, что делает невозможным применение данных препаратов в педиатрической практике, при беременности и лактации.

Многообразие и богатый химический состав лекарственных растений позволяет осуществлять поиск их новых комбинаций, способных в своем сочетании оказывать стойкий, выраженный седативный эффект.

Ц е л ь  р а б о т ы – обзор лекарственного растительного сырья, которое может составить основу нового препарата.

## ЗВЕРОБОЙ

Зверобоя трава (*Hyperici herba*) – собранная в фазу цветения и высушенная трава дикорастущего и культивируемого многолетнего растения зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) и зверобоя пятнистого (зверобоя четырехгранного) *Hypericum maculatum* Crantz (*H. quadrangulum* L.), сем. зверобойных (*Hypericaceae*).

Основными действующими веществами травы зверобоя считаются фотоактивные конденсированные антраценовые производные (до 0,4% гиперицина, псевдогиперицин, протопсевдогиперицин и др.). Трава зверобоя содержит также флавоновые соединения: гликозид гиперозид (в траве – 0,7%, в цветках – 1,1%), рутин, кверцитрин, изокверцитрин и кверцетин. Обнаружены дубильные вещества (до 10%), смолы (до 10%), антоцианы, сапонины, каротин (до 55 мг%), никотиновая и аскорбиновая кислоты, витамин Р, цериловый спирт, холин, следы алкалоидов. В сырье содержится эфирное масло, в состав которого входят терпены, сесквитерпены, сложные эфиры изовалериановой кислоты. Стандартизуют траву зверобоя методом спектрофотометрии по сумме флавоноидов в пересчете на рутин (не менее 1,5%) [9].

Экстракт зверобоя используется для лечения и профилактики тревожных расстройств. Соответствующий терапевтический эффект экстракта зверобоя подтвержден в ходе рандомизированного исследования с участием 151 пациента: уменьшение тревоги и соматотрофных расстройств было более выражено в группе испытуемых, принимавших препараты зверобоя, чем в группе плацебо [10].

Сравнительная эффективность препаратов экстракта зверобоя относительно синтетических антидепрессантов показана во многих исследованиях. Примечательно, что переносимость экстракта зверобоя значительно превосходит синтетические средства: его побочные эффекты развивались значительно реже и имели достоверно менее тяжелый характер [11–14].

Сегодня международная ассоциация психиатров рекомендует вместо бензодиазепиновых транквилизаторов применять антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) из-за их большей безопасности. В свою очередь, экстракт *H. perforatum* переносится пациентами лучше, чем синтетические СИОЗС [15].

В многочисленных ранее проведенных исследованиях антидепрессивная и седативная активность экстракта зверобоя приписывалась входящим в его состав наптодиантронам гиперицину и псевдогиперицину [16], а также флороглюциноловому производному гиперфорину [17]. Однако был показан антидепрессивный эффект экстрактов зверобоя, не содержащих данных соединений [18], следовательно, эффекты препаратов зверобоя на ЦНС относят к содержащимся в них флавоноидам. Доказано, что рутин повышает содержание моноаминов в синаптической щели, ингибируя моноаминоксидазу [19], тогда как метаболит другого активного компонента экстракта зверобоя – хлорогеновой кислоты – кофейная кислота (3,4-диоксикоричная кислота) оказывает антидепрессив-

ный эффект за счет модуляции αlA-адренергических рецепторов ЦНС [20].

Наиболее частые побочные эффекты экстракта зверобоя – головная боль, усталость, желудочно-кишечные расстройства и беспокойство. В большинстве случаев они носят легкий характер и саморазрешаются в процессе лечения [21]. Описаны редкие случаи реакций фотосенсибилизации, вызванных содержащимся в траве зверобоя гиперицином; в большинстве случаев даже введение очень высоких доз препарата – 3600 мг (11,25 мг гиперицина) не вызывает патологических проявлений [22]. Представленные на российском фармацевтическом рынке препараты экстракта зверобоя «Деприм», «Деприм форте», «Негрустин» стандартизованы по содержанию гиперицина.

## МЕЛИССА

Мелиссы лекарственной трава (*Melissae officinalis herba*) – собранная в фазу бутонизации, начала цветения и цветения высушенная трава многолетнего культивируемого травянистого растения мелиссы лекарственной (*Melissa officinalis* L.), сем. яснотковых (*Lamiaceae*).

Трава мелиссы лекарственной содержит до 0,2% эфирного масла, в состав которого входят цитраль, цитронеллаль, гераниол, линалоол и др. В ней также содержатся дубильные вещества, флавоноиды (лютеолин, цинарозид), фенольные кислоты (розмариновая, хлорогеновая и кофейная), кумарины, витамины B1, B2, C, урсоловая кислота [23].

Мелисса лекарственная – одно из наиболее популярных лекарственных и эфиромасличных растений в традиционной медицине Европы. Лекарственные средства на ее основе использовались с древних времен средневековыми монахами, лекарями и целителями. Парацельс характеризовал мелиссу как составляющую «жизненного эликсира», а английский писатель Джон Ивлин (1620–1706) называл «властительницей ума, укрепляющей разум и избавляющей от меланхолии».

Фармакологическая активность препаратов мелиссы к настоящему времени изучена достаточно детально. Они обладают высокой антиоксидантной активностью, оказывают седативное, антидепрессивное, спазмолитическое, противовирусное, антибактериальное действие [24]. Наиболее вероятный механизм действия мелиссы лекарственной – угнетение ацетилхолинэстеразы в ЦНС и снижение активности никотиновых и мускариновых рецепторов в коре больших полушарий головного мозга [25, 26]. Благодаря содержащимся эфирным маслам, β-глюкану, флавоноидам, играющим роль антиоксидантов, экстракт мелиссы может оказывать протекторное действие на головной мозг [27].

Проведены испытания терапевтической эффективности препаратов на основе мелиссы. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании выявлена способность *M. officinalis* в однократной дозе 600 мг ослаблять симптомы лабораторно-индуцированного стресса у здоровых лиц [28]. Показано, что сочетание экстракта мелиссы лекарственной и валерианы лекарственной обладает снотворным действием (по эффективности равным 0,125 мг триазолама) [29], а также устраняет как психические, так и соматические проявления ажитации [30].

## ПУСТЫРНИК

Пустырника трава (*Leonuri herba*) – собранная в фазу начала цветения и высушенная трава дикорастущего и культивируемого травянистого растения пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) и пустырника сердечного (пустырника обыкновенного) – *Leonurus cardiaca* L. (*L. cardiaca*, *L. subsp. Villosus* (Desf.) Jav.), сем. яснотковых (*Lamiaceae*).

В траве пустырника содержатся флавоноидные гликозиды – рутин, квинквелозид, космосиин, кверцитрин, гиперозид, кверцимеритрин; дубильные вещества (до 2,5%); иридоиды (аюгол, аюгозид и галиридозид); горькие гликозиды со стероидным скелетом и азотистые основания (холин, стахидрин). Стандартизуют траву пустырника методом спектрофотометрии по сумме флавоноидов (не менее 0,2% в пересчете на рутин), а также по экстрактивным веществам, извлекаемым спиртом 70% (не менее 15%) [6].

Помимо седативного эффекта препараты пустырника улучшают качество сна, уменьшают количество ночных пробуждений. Важное фармакологическое действие оказывает алкалоид леонурин. В недавних исследованиях выявлено, что в патогенез депрессии могут быть вовлечены провоспалительные цитокины, которые уменьшают количество нейротрансмиттеров в ЦНС [31]. Леонурин способен оказывать противовоспалительное действие и, таким образом, увеличивать концентрации серотонина, норадреналина и дофамина в синапсах головного мозга, что обусловливает его антидепрессивный и седативный эффекты [31].

Показано, что экстракт пустырника способен улучшать способность сетчатки глаза, страдающей при тревоге и депрессии, различать цвета. Этот эффект, по-видимому, объясняется непосредственным влиянием на активность клеточных элементов самой сетчатки, которая, среди прочего, регулируется через гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и ГАМК-бензодиазепиновые рецепторные комплексы. Медиатор ГАМК обеспечивает двусторонние связи колбочкового аппарата сетчатки с горизонтальными и амакриновыми клетками, что необходимо для нормального цветовосприятия, а также с цветочувствительными биполярами. Не исключена и лекарственная модуляция деятельности центральных отделов зрительного анализатора, в частности его кортикального представительства [32].

На рынке фармацевтических препаратов представлены настойка пустырника на 70%-ном этаноле, сухой экстракт, настой. Также пустырник входит в состав комбинированных препаратов «Фито Ново-Сед» (трава пустырника, трава мелиссы, плоды боярышника, плоды шиповника, трава эхинацеи) и «Седофлор» (трава пустырника, трава мелиссы, плоды боярышника, трава донника, плоды кориандра, соплодия хмеля).

## ЧАБРЕЦ

Чабреца трава (*Thymi serpylli herba*) – собранная в фазу цветения, высушенная и обмолоченная трава дикорастущего полукустарника тимьяна ползучего (чабреца) – *Thymus serpyllum* L., сем. яснотковых (*Lamiaceae*).

Трава чабреца содержит до 1% эфирного масла, основным компонентом которого является тимол (до 30%). Кроме того, эфирное масло содержит карвакрол, n-цимол, γ-терпинен, α-терпинеол, борнеол. В траве чабреца обнаружены дубильные вещества, горечи, камедь, тритерпеновые соединения – урсоловая и олеаноловая кислоты, флавоноиды, большое количество минеральных солей. Стандартизуют траву чабреца методом спектрофотометрии по сумме флавоноидов (не менее 0,9% в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид), а также по экстрактивным веществам: извлекаемым спиртом 30%-ным – не менее 18%, извлекаемым водой – не менее 18% [9].

Механизм антидепрессивного и нейролептического эффекта экстракта чабреца объясняется высоким содержанием тимола, который способен предотвращать снижение концентрации серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС, ведущее к депрессии. Тимол угнетает NF-κB сигнализацию, уменьшая выработку провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α в гиппокампе, которые, в свою очередь, угнетают синтез, высвобождение и обратный захват нейротрансмиттеров, а также проявляет антиоксидантную активность [33]. Седативное действие оказывают содержащиеся в чабреце ползучем флавоноиды и урсуловая кислота.

На сегодняшний день за счет ярко выраженного противовоспалительного действия трава чабреца используется как отхаркивающее, дезинфицирующее средство. Трава чабреца входит в состав препарата «Пертуссин». Настой травы чабреца для ингаляций используют при воспалительных заболеваниях полости рта, хронических тонзиллитах; для полосканий при альвеолярной пиорее, афтах слизистой оболочки полости рта. В зубоврачебной практике жидкий экстракт чабреца с глицерином применяют для обработки зубодесневых каналов. При заболеваниях почек настой чабреца применяют внутрь как мочегонное и дезинфицирующее средство. Для лечения больных алкоголизмом может быть использован 7,5%-ный отвар чабреца, который улучшает настроение, снимает абстинентный синдром, устраняет страх и вегетативные нарушения.

## ПИОН

Трава пиона уклоняющегося (*Paeoniae anomalae herba*), а также корневища и корни пиона уклоняющегося (*Paeoniae anomalae rhizomata et radices*) являются лекарственным растительным сырьем, из которого производят эффективные седативные препараты.

Химический состав сырья пиона уклоняющегося довольно богат: трава и подземные органы содержат эфирное масло (до 1,6%), где обнаруживаются метилсалицилат, свободные бензойная и салициловая кислоты; гликоиридоиды (пеонифлорин, альбифлорин и др.); фенологлюкозид салицин; алкалоиды; дубильные вещества (8,8%); флавоноиды (0,13%); сапонины; иридоиды; аскорбиновая кислота.

Лекарственные препараты на основе пиона обладают различными клиническими эффектами. Так, было показано, что противовоспалительное действие пиона вызвано способностью пионифлорина А и бензоилпионифлорина угнетать индуцибельную NO-синтазу [34], палбинона – воздействовать на NF-κB внутриклеточный путь передачи сигнала [35],

пионизида А – ингибировать циклооксигеназу-1 (COX-1) и циклооксигеназу-2 (COX-2). Пионины А и В способны ингибировать липоксигеназу [36]. Входящие в состав пиона тритерпены, такие как пионеноиды D, E, оказывают противоопухолевое и антиканцерогенное действие, подавляя Hep-G2, SK-OV-3, HL-60 линии опухолевых клеток [37].

Основное седативное, действие сырья пиона обусловлено возможностью пионифлорина ингибировать гистаминергическую систему через А1-рецепторы; при этом увеличивается продолжительность фазы медленного сна (NREM) [38]. Содержащиеся в пионе химические соединения взаимодействуют с NR2B-субъединицей NMDA рецепторов, что также может быть ассоциировано с седативным эффектом данного лекарственного сырья [39].

Сегодня в медицине применяется настойка из корней пиона уклоняющегося в качестве седативного средства при неврастенических состояниях с явлениями повышенной возбудимости (инволюционные неврозы, остаточные явления травматической энцефалопатии, невротические состояния при гипертиреозе), при бессоннице, фобических и ипохондрических состояниях и вегетативно-сосудистых нарушениях различной этиологии. Выпускают также экстракт пиона в жидкой и таблетированной формах. Однако следует помнить, что пион уклоняющийся – ядовитое растение, поэтому крайне важно соблюдать предписанную врачом дозировку.

## ВАЛЕРИАНА

Валерианы лекарственной корневища с корнями (*Valerianae officinalis rhizomata cum radicibus*) – собранные осенью или ранней весной, освобожденные от остатков листьев и стеблей, отмытые от земли и высушенные корневища с корнями многолетнего дикорастущего и культивируемого травянистого растения валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L. s. l.,) сем. валериановых (*Valerianaceae*).

В корнях валерианы идентифицировано примерно 100 индивидуальных веществ. Корни содержат до 0,5–2% эфирного масла, главными составляющими которого являются борнилизовалерианат (валериано-борнеоловый эфир), изовалериановая кислота в свободном состоянии, борнеол, бициклические монотерпены (камфен, а-пинен, d-терпинеол, l-лимонен), а также сесквитерпены, борнеоловые эфиры муравьиной, уксусной и масляной кислот, азотсодержащий спирт и кессиловый спирт – проазулен (трициклический сесквитерпеновый спирт); алкалоиды – актинидин (оказывающий возбуждающее действие на кошек), валерин, хатинин, дубильные вещества, сапонины, сахара, органические кислоты (муравьиная, уксусная, яблочная, стеариновая, пальмитиновая и др.), гликозиды (валерид, валерозиды А, В и С), монотерпеновый алкоголь мертинол в свободном виде и виде эфира изовалериановой кислоты.

Стандартизуют корневища с корнями валерианы хроматографическим методом по сумме сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту (не менее 0,12%), а также по экстрактивным веществам, извлекаемым спиртом 70%-ным (не менее 25%) [9]. Седативное действие корневищ с корнями валерианы обусловлено главным образом валереновой кислотой, которая способна связываться с β3-субъединицей GABA-рецепторов центральной нервной системы и активировать их [40]. При этом происходит торможение передачи нервного возбуждения и наступает анксиолитический эффект.

Сегодня на рынке фармацевтических препаратов представлены сырье валерианы лекарственной, настойка, сухой экстракт, успокоительный сбор, таблетки, драже, а также препараты «Кардиовален», «Валокормид», жидкий экстракт для приготовления микстур. Следует отметить, что корневища с корнями валерианы – один из самых распространенных на современном фармацевтическом рынке и широко употребляемых видов растительного сырья с успокоительным эффектом, составляющий основу многих комбинированных лекарственных растительных препаратов [41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке среди лекарственных растительных препаратов седативного действия значительную долю составляют средства зарубежного производства. Очевиден недостаток отечественных многокомпонентных седативных препаратов, а также препаратов для детей.

Разработка новых отечественных многокомпонентных седативных препаратов на основе лекарственного растительного сырья актуальна и востребована в соответствии с целями и задачами государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Kessler R.C., Wang P.S.* The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States //Annu. Rev. Public Health. 2008;29:115–129.
2. *Митихина И.А., Митихин В.Г., Ястребов В.С., Лиманкин О.В.* Психическое здоровье населения мира: эпидемиологический аспект (зарубежные исследования 2000–2010 гг.) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111.6:4–14.
3. *Митихина И.А., Митихин В.Г., Ястребов В.С. Лиманкин О.В.* Психическое здоровье населения Российской Федерации в период 1992–2010 гг. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 9. С. 4–13.
4. *Tresserras-Gaju R., Medina-Bustos A., Mompart-Penina A. et al.* Individual and population-based risk in mental health in Catalonia, Spain // Med. Clin. (Barc). 2011. № 137. P. 16–21.
5. *Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al.* The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // Eur. Neuropsychopharmacol. 2011. V. 21. № 9. P. 655–679.
6. *Митихина И.А., Митихин В.Г., Ястребов В.С. Лиманкин О.В.* Эпидемиологические модели влияния социально-экономических факторов на показатели психического здоровья населения Российской Федерации в период 1992–2008 гг. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 4. С. 4–10.
7. *Saxena S., Setoya Y.* World Health Organization's comprehensive mental health action plan 2013–2020 // Psychiatry and clinical neurosciences. 2014. V. 68. № 8. P. 585–586.
8. *Вознесенская Т.Г.* Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // РМЖ. 2006. Т. 14. № 9. С. 694–697.
9. Государственная Фармакопея РФ. XIII издание.
10. *Volz H.P, Murck H., Kasper S.* et al. St. John'swort extract (LI 160) in somatoform disorders:results of a placebo-controlled trial // Psychopharmacology (Berl). 2002. № 164. P. 294–300.
11. *Russo E., Scicchitano F., Whalley B.J. et al.* Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug–drug interactions // Phytotherapy research. 2014. V. 28. № 5. P 643–655.
12. *Sarris J., Mischoulon D.* Treatments for comorbid anxiety and mood disorders // Evidence-Based Herbal and Nutritional Treatments for Anxiety in Psychiatric Disorders. Springer. Cham. 2017. P. 103–119.
13. *Ben-Eliezer D., Yechiam E.* Hypericum perforatum as a cognitive enhancer in rodents: A meta-analysis // Scientific reports. 2016. P. 35700.
14. *Whiskey E., Werneke U., Taylor D.* A systematic review and meta-analysis of Hypericum perforatum in depression: a comprehensive clinical review // Int Clin Psychopharmacol. 2001. V. 6. № 5. P. 239–252
15. *Newby J.M., McKinnon A., Kuyken W. et al.* Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood // Clinical Psychology Review. 2015. № 40. P. 91–110.
16. *Yasar S.N., Can O.D., Ozturk N. et al.* Central nervous system activities of Hypericum origanifolium extract via GABAergic and opioidergic mechanisms // Phytotherapy Research. 2013. V. 27. № 6 P. 877–884.
17. *Zanoli P.* Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort // CNS drug reviews. 2004. V. 10. № 3. P. 203–218.
18. *Cakir A., Mavi, A., Yıldırım, A. et al.* Isolation and characterization of antioxidant phenolic compounds from the aerial parts of Hypericum hyssopifolium L. by activity-guided fractionation // Journal of Ethnopharmacology. 2003. V. 87. № 1. P. 73–83.
19. *Sharma M.K., Ram V., Kush L.* Molecular Pharmacology Of Antidepressive Terrestrial Natural Products (TNPs) // International Journal of Innovative Research and Development. 2013. № 2. P. 6.
20. *Noldner M., Schotz K.* Rutin is essential for the antidepressant activity of Hypericum perforatum extracts in the forced swimming test // Planta Medica. 2002. V. 68.№ 7. P. 577–580.
21. *Ушкалова А.В., Илларионова Т.С.* Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения // Фарматека. 2007. № 20. P. 10–14.
22. *Marrelli M., Conforti F., Toniolo C. et al.* Hypericum perforatum: influences of the habitat on chemical composition, photo-induced cytotoxicity, and antiradical activity // Pharmaceutical biology. 2014. V. 52. № 7. P. 909–918.
23. *Зузук Б.М., Куцик Р.В.* Мелисса лекарственная (Melissa officinalis L.) Аналитический обзор // Провизор. 2002. № 1. С. 36–39.
24. *Bagdat R.B., Coşge B.* The essential oil of lemon balm (Melissa officinalis L.), its components and using fields // J. Fac. Agric. OMU. 2006. V. 21. № 1. P. 116–121.
25. *Howes M.J.R., Perry E.* The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia // Drugs & aging. 2011. V. 28. № 6. P. 439–468.
26. *Wake G., Court J., Pickering A. et al.* CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory // J. Ethnopharmacol. 2000. № 69. P. 105–114.
27. *Encalada M.A. et al.* Anti-proliferative effect of Melissa officinalis on human colon cancer cell line // Plant foods for human nutrition. 2011. V. 66.№ 4. P. 328–334.
28. *Kennedy D.O., Little W., Scholey A.B.* Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of Melissa officinalis (Lemon Balm) // Psychosom Med. 2004. V. 66. № 4. P. 607–613.
29. *Yarnell E.* Herbal medicine for insomnia // Alternative and Complementary Therapies. 2015. V. 21. № 4. P. 173–179.
30. *Воробьева О.В.* Психовегетативный синдром, ассоциированный с тревогой (вопросы диагностики и терапии) // РМЖ. 2006. V. 14. № 23. P. 1696–1699.
31. *Miaomiao Jia, Chenxin Li, Ying Zheng et al.* Leonurine exerts antidepressant-like effects in the chronic mild stress-induced depression model in mice by inhibiting neuroinflammation // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2017. V. 20. № 11.P. 886–895.
32. *Ованесов К.Б.* Влияние тофизопама и настойки пустырника на цветовосприятие у молодых людей // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. V. 68. № 3. P. 56–59.
33. *Deng X.Y., Li H.Y., Chen J.J. et al.* Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild

stress model of depression in mice // Behav Brain Res. 2015. № 291. P. 12–19.
34. *Ding L., Zhao F., Chen L. et al*. New monoterpene glycosides from Paeonia suffruticosa andrews and their inhibition on NO production in LPS-induced RAW 264.7 cells // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. № 22. P. 7243–7247.
35. *Hao G., Zhao W., Lei Y. et al*. Five new bidesmoside triterpenoid saponins from Stauntonia chinensis // Magnetic Resonance in Chemistry. 2008. № 46. P. 630–637.
36. *Riaz N., Anis I., Malik A. et al*. Paeonins A and B, lipoxygenase inhibiting monoterpene galactosides from Paeonia emodi // Chemical and pharmaceutical bulletin. 2003. № 5. P. 1252–254.
37. *Fu Q., Qiu L., Yuan H.M. et al*. Paeonenoides D and E: two new nortriterpenoids from Paeonia lactiflora and their inhibitory activities on NO production // Helvetica Chimica Acta. 2016. № 99. P. 46–49.
38. *Guo R.B., Wang G.F., Zhao A.P. et al*. Paeoniflorin protects against ischemia-induced brain damages in rats via inhibiting MAPKs/NF-κB-mediated inflammatory responses // PLoS One. 2012. V. 7. № 11:e49701.
39. *Chen C.R., Sun Y., Luo Y.J. et al.* Paeoniflorin promotes non-rapid eye movement sleep via adenosine A1 receptors // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2016. V. 356. № 1. P. 64–73.
40. *Benke D., Barberis A., Kopp S. et al*. GABAA receptors as *in vivo* substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts // Neuropharmacology. 2009. V. 56. № 1. P. 174–181.
41. *Морохина С.Л., Мусина Н.З., Аляутдин Р.Н. и др.* Средства альтернативной терапии в лечении бессонницы у пожилых пациентов // Фармация. 2014. № 8. С. 34–36.

**Поступила 21 ноября 2017 г.**

# THE PHARMACOGNOSTIC AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE CREATING OF THE NEW SEDATIVE DRUGS BASED ON MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS

© Authors, 2018

**M.G. Tokareva**
Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry,
Pharmacognosy and Organization of Pharmaceutical Business, Lomonosov Moscow State University;
Research Scientist, Department of Pharmaceutical Technology,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: t-mehri@yandex.ru
**Y.E. Prozhogina**
Student, faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State University
**E.I. Kalenikova**
Dr.Sc. (Pharm.), Head of Department of Pharmaceutical chemistry,
Pharmacognosy and Organization of Pharmaceutical Business, Lomonosov Moscow State University
E-mail: eikaleni@fbm.msu.ru
**M.A. Dzhavakhyan**
Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Lomonosov Moscow State University;
Head of Department of Pharm Technologies, All-Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

In the modern world, the number of nervous disorders, caused by stress factors, such as psychologically unfavorable living conditions, environmental degradation, etc., is steadily increasing. The slightest disturbance in the work of the nervous system has a significant effect on the quality of life of a person and can cause the development of diseases of other body systems (cardiovascular, endocrine, digestive). Despite the presence of the synthetic sedatives, anxiolytics and antidepressants, herbal sedative drugs are widely used in medical practice with increased irritability, neuroses, sleep disorders and neurasthenia. The article presents some data of information and analytical analysis of literature data, including a description of medicinal plant material, the spectrum of pharmacological effects of which is promising for the development of new combined sedatives. The attention to the problem of choosing a sedative drug for the treatment of nervous system disorders is given. At the present time in the Russian pharmaceutical market among medicinal herbal preparations of sedative action a significant share is made of foreign-made products. There is a lack of domestic multicomponent sedative drugs, as well as preparations for children. One of the methods of increasing the nomenclature of these medicinal products is the development of dosage forms containing medicinal plant raw materials. The results of experimental studies of scientists from around the world presented in this article, show the high efficiency and the possibility of using of the plant resources to create effective sedative drugs.

***Key words**: medicinal plant raw materials, herbal remedy, sedative effect.*

**For citation:** Tokareva M.G., Prozhogina Y.E., Kalenikova E.I., Dzhavakhyan M.A. The pharmacognostic and pharmacological aspects of the creating of the new sedative drugs based on medicinal plant raw materials. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(3):3–10. **DOI: 10.29296/25877313-2018-03-01**

## REFERENCES


1. Kessler R.C., Wang P.S. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States // Annu. Rev. Public Health. 2008;29:115-129.
2. Mitihina I.A., Mitihin V.G., Yastrebov V.S., Limankin O.V. Psihicheskoe zdorove naseleniya mira: epidemiologicheskiy aspekt (zarubezhnyie issledovaniya 2000-2010 gg.) // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova. 2011;111.6:4-14.
3. Mitihina I. A., Mitihin V. G., Yastrebov V. S. Limankin O. V. Psihicheskoe zdorove naseleniya Rossiyskoy Federatsii v period 1992-2010 gg. // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2013;113.9: 4-13.
4. Tresserras-Gaju R., Medina-Bustos A., Mompart-Penina A. et al. Individual and population-based risk in mental health in Catalonia, Spain // Med. Clin. (Barc). 2011;137:16-21.
5. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // Eur. Neuropsychopharmacol. 2011;21.9:655-679.
6. Mitihina I. A., Mitihin V. G., Yastrebov V. S. Limankin O. V. Epidemiologicheskie modeli vliyaniya sotsialno-ekonomicheskih faktorov na pokazateli psihicheskogo zdorovya naseleniya Rossiyskoy Federatsii v period 1992-2008 gg. // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2012;4:4-10.
7. Saxena S., Setoya Y. World Health Organization's comprehensive mental health action plan 2013 2020 // Psychiatry and clinical neurosciences 2014; 68.8:585-586.
8. Voznesenskaya T.G. Emotsionalnyiy stress i profilaktika ego posledstviy // RMZh. 2006;14. 9: 694-97.
9. Gosudarstvennaya Farmakopeya RF, XIII izdanie
10. Volz HP, Murck H, Kasper S, et al. St. John'swort extract (LI 160) in somatoform disorders:results of a placebo-controlled trial // Psychopharmacology (Berl) . 2002;164:294-300.
11. Russo E., Scicchitano, F., Whalley, B. J., et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug drug interactions // Phytotherapy research. 2014;28.5:643-655.
12. Sarris J., Mischoulon D. Treatments for comorbid anxiety and mood disorders // Evidence-Based Herbal and Nutritional Treatments for Anxiety in Psychiatric Disorders. Springer, Cham, 2017;103-119.
13. Ben-Eliezer D., Yechiam E. Hypericum perforatum as a cognitive enhancer in rodents: A meta-analysis // Scientific reports. 2016: 35700.
14. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of Hypericum perforatum in depression: a comprehensive clinical review // Int Clin Psychopharmacol 2001; 6.5: 239-52
15. Newby J. M., McKinnon A., Kuyken W., et al. Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood // Clinical Psychology Review. 2015; 40: 91-110.
16. Yasar vS. N., Can, O. D., Ozturk, N., et al. Central nervous system activities of Hypericum origanifolium extract via GABAergic and opioidergic mechanisms // Phytotherapy Research. 2013;27.6:877-884.
17. Zanoli P. Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort // CNS drug reviews. 2004;10.3:203-218
18. Cakir A., Mavi, A., Yıldırım, A., et al. Isolation and characterization of antioxidant phenolic compounds from the aerial parts of Hypericum hyssopifolium L. by activity-guided fractionation // Journal of Ethnopharmacology. 2003;87.1:73-83.
19. Sharma M. K., Ram V., Kush L. Molecular Pharmacology Of Antidepressive Terrestrial Natural Products (TNPs) // International Journal of Innovative Research and Development. 2013; 2: 6.
20. Noldner M., Schotz K. Rutin is essential for the antidepressant activity of Hypericum perforatum extracts in the forced swimming test // Planta Medica. 2002;68.07:577-580.
21. Ushkalova A. V., Illarionova T. S. Effektivnost i bezopasnost antidepressivnyih i sedativnyih sredstv rastitelnogo proishozhdeniya // Farmateka. 2007;20:10-14.
22. Marrelli M., Conforti F., Toniolo C., et al. Hypericum perforatum: influences of the habitat on chemical composition, photo-induced cytotoxicity, and antiradical activity // Pharmaceutical biology. 2014;52.7: 909-918.
23. Zuzuk B. M., Kutsik R. V. Melissa lekarstvennaya (Melissa officinalis L.) Analiticheskiy obzor // Provizor. - 2002;1:36-39
24. Bagdat R. B., Coşge B. The essential oil of lemon balm (Melissa officinalis L.), its components and using fields // J. Fac. Agric. OMU. 2006;21.1:116-121.
25. Howes M. J. R., Perry E. The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia // Drugs & aging. 2011;28.6: 439-468.
26. Wake G, Court J, Pickering A, et al. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory // J Ethnopharmacol. 2000; 69:105-14.
27. Encalada, Manuel Alejandro, et al. Anti-proliferative effect of Melissa officinalis on human colon cancer cell line // Plant foods for human nutrition. 2011;66.4:328-334.
28. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of Melissa officinalis (Lemon Balm) // Psychosom Med. 2004; 66 (4):607-13.
29. Yarnell E. Herbal medicine for insomnia // Alternative and Complementary Therapies. 2015; 21.4:173-179.
30. Zuzuk B. M., Kutsik R. V. Melissa lekarstvennaya (Melissa officinalis L.) Analiticheskiy obzor // Provizor. 2002;1:36-39.
31. Miaomiao Jia, Chenxin Li, Ying Zheng, et al. Leonurine exerts antidepressant-like effects in the chronic mild stress-induced depression model in mice by inhibiting neuroinflammation // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2017; 20.11: 886 895.
32. Ovanesov K. B. Vliyanie tofizopama i nastoyki pustyirnika na tsvetovospriyatie u molodyih lyudey // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2005;68.3:56-59.
33. Deng XY, Li HY, Chen JJ, et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice // Behav Brain Res. 2015;291:12-19.
34. Ding L.; Zhao F.; Chen L.; et al. New monoterpene glycosides from Paeonia suffruticosa andrews and their inhibition on NO production in LPS-induced RAW 264.7 cells // Bioorg. Med. Chem. Lett. . 2012; 22:7243 7247.
35. Hao G., Zhao W., Lei Y., et al. Five new bidesmoside triterpenoid saponins from Stauntonia chinensis // Magnetic Resonance in Chemistry. 2008; 46:630-637.
36. Riaz N., Anis I., Malik A., et al. Paeonins A and B, lipoxygenase inhibiting monoterpene galactosides from Paeonia emodi // Chemical and pharmaceutical bulletin. 2003;51:252-254.
37. Fu Q., Qiu L., Yuan H. M., et al. Paeonenoides D and E: two new nortriterpenoids from Paeonia lactiflora and their inhibitory activities on NO production // Helvetica Chimica Acta. 2016;99:46-49.
38. Guo, R. B., Wang, G. F., Zhao, A. P., et al. Paeoniflorin protects against ischemia-induced brain damages in rats via inhibiting MAPKs/NF-κB-mediated inflammatory responses // PLoS One. 2012;7. 11: e49701.
39. Chen C.R., Sun Y., Luo Y.J., et al. Paeoniflorin promotes non-rapid eye movement sleep via adenosine A1 receptors // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2016;356.1:64-73.
40. Benke D., Barberis A., Kopp S., et al. GABAA receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts // Neuropharmacology. 2009;56.1:174-181.
41. Morohina S.L., Musina N.Z., Alyautdin R.N., et al. Sredstva alternativnoy terapii v lechenii bessonnitsyi u pozhilyih patsientov // Farmatsiya. 2014;8: 34-36.