



4842237

✓ /

БОЛДОГУЕВ ВАЛЕРИЙ МИХАЙЛОВИЧ

**АДАПТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО
СРЕДСТВА «АДАПТОФИТ-28»**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

7 АБР 2011

Улан-Удэ – 2011

Работа выполнена в Институте общей и экспериментальной биологии
СО РАН

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Мондодоев Александр Гаврилович

**Официальные оппонен-
ты:**

доктор медицинских наук Маланов Ким Жапович

кандидат медицинских наук Иванов Виктор Викторович

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Читинская государственная
медицинская академия» Федерального
агентства по здравоохранению и социаль-
ному развитию

Защита состоится «15» апреля 2011 г. в 14 часов на заседании Диссертационного совета ДМ 003.028.02 при Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН.

С авторефератом диссертации можно ознакомиться на сайте Института общей и экспериментальной биологии СО РАН <http://igaeb.bol.ru>

Автореферат разослан « 15 » марта 2011 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
кандидат биологических наук



В.Б. Хобраева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время одной из актуальных проблем медицины является проблема адаптации человека к окружающей среде, что связано с усилением эколого-социального прессинга, ростом числа стрессогенных факторов, действующих на человека на современном этапе развития общества. Вследствие этого в экономически развитых странах отмечается существенная депрессия защитно-компенсаторных механизмов человека и рост числа заболеваний, относящихся к т.н. «болезням цивилизации» (Пшенникова, 2001; Разумов, 2004; Глазачев, 2006). Так, по данным статистики в России только 5 - 7% населения можно отнести к категории абсолютно здоровых (Григорьев, 2008; Еделев и соавт., 2009). Одним из путей решения проблемы повышения устойчивости человека к неблагоприятным факторам окружающей среды является применение фармакологических средств – адаптогенов, представленных как синтетическими препаратами, так и средствами природного происхождения. При этом последние обладают несомненными преимуществами перед синтетическими, заключающимися в том, что они представляют собой комплексы биологически активных веществ, близких по своей природе эндогенным биорегуляторным соединениям, благодаря чему оказывают адекватное корригирующее действие на функциональное состояние организма на разных уровнях его биологической организации; обладают широким спектром фармакологической активности; характеризуются плавным нарастанием фармакологического эффекта, низкой токсичностью и отсутствием неблагоприятных побочных реакций при длительном приеме (Кукес и соавт., 2000; Сур, Гриценко, 2001).

Вместе с этим, арсенал адаптогенных средств природного происхождения весьма ограничен, потребности здравоохранения в таких средствах удовлетворяются лишь на 20-25 % (Лепяхин, Астахова, 2001). Перспективным направлением поиска новых высокоэффективных адаптогенных средств является исследование многовекового опыта традиционной тибетской медицины, располагающей большим количеством тонизирующих средств природного происхождения, называемых «жудлэны». Характерными особенностями таких средств являются многокомпонентность, обеспечивающая одновременное корригирующее влияние на заинтересованные органы и системы организма; безвредность при длительном применении; содержание комплекса биологически активных веществ, близких по своей природе эндогенным физиологическим соединениям; многоуровневое влияние на регуляторные системы организма, благодаря чему они оказывают не только терапевтическое влияние на патологический процесс, но и обеспечивают повышение неспецифической резистентности организма.

551

В рецептурном справочнике «Онцар-гадон-дэр-дзод» описана пропись под названием «Омоложивающий-35», обладающая общетонизирующими и афродиагическими свойствами: «сбор укрепляет стариков и является лучшим нектаром для тела. Нет такой болезни нижней части тела, которое не побеждали бы этим лекарством». Нами на основании данной прописи было разработано 28-компонентное средство в виде сбора, условно названное «адаптофит-28».

Целью настоящего исследования явилось определение адаптогенных свойств растительного средства «адаптофит-28» и возможных механизмов его действия.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. выявить влияние «адаптофита-28» на устойчивость организма животных к действию экстремальных факторов различной природы;
2. оценить влияние «адаптофита-28» на физическую выносливость при введении на фоне относительного функционального покоя и на измененном реактивном фоне организма;
3. определить фармакотерапевтическую эффективность «адаптофита-28» при интенсивных физических нагрузках и эмоциональном стрессе;
4. определить афродиагическую активность «адаптофита-28»;
5. оценить влияние «адаптофита-28» на функциональное состояние центральной нервной системы;
6. выявить механизмы адаптогенного действия испытуемого средства.

Научная новизна. Установлено, что «адаптофит-28» обладает широким спектром адаптогенной активности, повышая неспецифическую сопротивляемость организма к действию экстремальных факторов различной природы: интенсивных физических нагрузок (динамических и статических), гипоксии (гипобарической, гемической, тканевой), иммобилизационному и эмоциональному стрессу, интоксикации ксенобиотиками. Установлено, что актопротекторное действие испытуемого средства более отчетливо проявляется на измененном реактивном фоне организма: на фоне дозированных физических нагрузок и гиподинамии.

Установлено, что средство при курсовом профилактическом введении в объеме 10 мл/кг обладает выраженной фармакотерапевтической эффективностью при стресс-индуцированных состояниях: эмоциональном и иммобилизационном стрессе.

Показано, что «адаптофит-28» обладает выраженной афродиагической активностью, связанной с его способностью повышать уровень тестостерона у крыс - самцов.

Установлено, что испытуемое средство проявляет выраженное влияние на центральную нервную систему, оптимизируя баланс процессов возбуждения и торможения. С другой стороны средство существенно ограничивает судорожное действие аналептиков, что свидетельствует об активации тормозных систем. Показано также, что «адаптофит-28» существенно ускоряет период адаптации в новых незнакомых условиях, снижая уровень эмоциональности и тревожности, а также стимулирует исследовательскую активность животных.

Установлено, что механизмы адаптогенного действия испытуемого средства связаны с оптимизацией энергетического баланса клеток, что обеспечивает более высокий уровень энергообеспечения структур, ответственных за адаптацию, а также с ограничением окислительного стресса, обусловленного как ингибированием процессов свободнорадикального окисления, так и повышением мощности системы эндогенной антиокислительной защиты организма при экстремальных воздействиях.

Практическая значимость. Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского факультета ГОУ ВПО «Бурятский государственный университет» Федерального агентства по образованию.

Основные положения, выносимые на защиту:

- растительное средство «адаптофит-28» оказывает выраженное адаптогенное действие, повышая неспецифическую резистентность организма к действию стрессорных факторов различной природы;

- адаптогенная активность испытуемого средства повышается при его введении на измененном реактивном фоне организма;

- испытуемое средство обладает профилактической и фармакотерапевтической эффективностью при интенсивных физических нагрузках и эмоциональном стрессе;

- афродизиаческие свойства испытуемого средства связаны с его способностью повышать уровень тестостерона.

- базисным молекулярно-клеточным механизмом адаптогенного действия «адаптофит-28» является его способность ингибировать процессы свободнорадикального окисления и, тем самым, стабилизировать мембранные структуры клеток, а также увеличивать энергетический потенциал организма при экстремальных воздействиях различной природы;

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 75-летию со дня рождения доктора медицинских наук Базарона Э.Г. (Улан-Удэ, 2006); международной конференции «Medicine and pharmacy of Chinese minorities» (Ordos, 2007); научно-практической

конференции «Химия и биологически активные вещества природного происхождения» (Улан-Удэ, 2008); The second international symposium on chemistry of herbal medicine and Mongolian drug (Ulaanbaatar, 2006); III International Conference "Traditional Medicine: A Current Situation and Perspectives of Development" (Улан-Удэ, 2008); научно-практической конференции «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2009); International scientific conf. «Current situation and future trends of drug research and development from natural sources» (Ulaanbaatar, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 1 - в периодическом издании, рекомендованном ВАК МО и науки РФ.

Работа выполнена в Отделе биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН в соответствии с проектом № 146 «Разработка лекарственных и профилактических препаратов для медицины. Фундаментальные основы и реализация» на 2006-2011 г.г., утвержденным Президиумом СО РАН.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 272 источника: 216 отечественных и 59 зарубежных авторов.

Работа изложена на 142 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 42 таблицами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлся сбор «адаптофит-28», полученный из 28 наименований лекарственного сырья. Перед экспериментами из указанного сбора готовили отвар в соотношении 1 : 10. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизированный экстракт элеутерококка жидкий в объеме, составляющем 5,0 мл/кг, обладающий выраженным адаптогенным эффектом (Дардымов, 1976).

Исследования выполнены на лабораторных животных: белых крысах линии Wistar обоего пола массой 150–200 г. и 120 мышах линии СВА и F₁ (СВАхС57В1/6) обоего пола массой 20–22 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН. Эксперименты осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.77 г.) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей».

Динамические физические нагрузки моделировали общепринятыми методами путем принудительного бега животных в третбане при скорости движения полотна 40 м/мин, а также плавания с 7 %-ным грузом в бассейне с температурой воды $25,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (Методические рекомендации..., 1999). Силовые физические нагрузки воспроизводили по методу С.Я. Арбузова (1960) путем виса животных на шесте.

Гипобарическую гипоксию воспроизводили общепринятым методом в барокамере при «подъеме» животных на высоту 10000 м со скоростью 20 м/мин. Модель гемической гипоксии воспроизводили путем однократного внутрибрюшинного введения животным водного раствора натрия нитрита в дозе 70 мг/кг (Костюченков, Фаращук, 1982). Модель тканевой гипоксии воспроизводили путем однократного внутрибрюшинного введения животным водного раствора ацетата свинца в дозе 2 г/кг (Архипова, 1965).

Интоксикацию тетрахлорметаном осуществляли путем его внутрибрюшинного введения в виде 50 % (v/v) масляного раствора в дозах ДЛ₁₆, ДЛ₅₀, ДЛ₈₄, что составляет соответственно 1,5; 2,0; 2,5 мл/кг. Указанные дозы ССЛ₄ были установлены в серии предварительных экспериментов с использованием метода Кербера (Беленький, 1963).

Модель иммобилизационного стресса воспроизводили общепринятым методом путем фиксации животных в положении на спине в течение 24 ч. Для оценки антистрессорной активности определяли выраженность триады Селье: гипертрофию надпочечников, инволюцию иммунокомпетентных органов и появление деструктивных повреждений в слизистой оболочке желудка. Для каждого вида повреждений подсчитывали «индекс Паулса» (ИП) (Амосова и соавт., 1998).

При исследовании фармакотерапевтической эффективности средства определяли показатели, характеризующие состояние энергетических процессов и антиокислительной системы организма лабораторных животных. О влиянии испытуемого средства на энергетические процессы судили по содержанию АТФ (Алейникова, Рубцова, 1988), концентрации пировиноградной и молочной кислот с вычислением окислительно-восстановительного потенциала (Колб, Камышников, 1982) и концентрации гликогена в печени (Seifter, 1950). Для оценки антиоксидантной активности определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах тканей (Стальная, Гаришвили, 1977) и сыворотке крови (Темирбулатов, Селезнев, 1981). О состоянии антиоксидантной системы судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) (Чевари и соавт., 1985), каталазы (Королюк и соавт., 1988), содержанию восстановленного глутатиона (Anderson, 1989).

Модель эмоционального стресса вызывали путем иммобилизации животных в пластиковых пеналах и погружения в воду ($t\ 25^{\circ}\text{C}$) по мечевидный отросток грудины на два часа. Определяли «триаду Селье»: массу надпочечников, массу иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки), а также количество деструкций в слизистой оболочке желудка с подсчетом «индекса Паулса» (Амосова и соавт., 1998). Интенсивность процессов свободнорадикального окисления оценивали вышеописанными методами.

Для определения влияния испытуемого средства на показатели полового поведения половозрелых самцов оценивали общую половую активность при спаривании самцов с самками, находившимися в состоянии эструса (Лисаковская, 1999). Состояние эструса вызывали подкожным введением 0,05 мл 2% масляного раствора синэстрола. Фазу цикла определяли на основании цитологического исследования влагалищных мазков (Буреш, 1999). Содержание тестостерона в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора «Стероид ИФА-тестостерон-01».

При оценке влияния «адаптофита-28» на состояние центральной нервной системы изучали его влияние на поведенческую и познавательную активность животных, а также влияние на судорожное и спотворное действие соответствующих групп лекарственных веществ. Влияние на поведенческую активность изучали с использованием общепринятого метода «отрытое поле». Для оценки уровня тревожности использовали тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (Калуев, 1998). Влияние на познавательную активность изучали в «открытом поле» по методу Нюттена (Воронина, Островская, 2005). Подсчитывали индекс познавательной мотивации (ИПМ) как отношение числа подходов в данной высадке к числу подходов в 1 высадке. По приросту ИПМ между 2 и 1 высадками оценивали динамику привыкания познавательной реакции.

Для оценки влияния испытуемого средства на продолжительность наркотического сна использовали гексенал в дозе 70 мг/кг (Воронина, Неробкова, 2000), при оценке влияния я на судорожное действие аналептиков коразол и стрихнин вводили однократно подкожно в летальных дозах 100 мг/кг и 2 мг/кг соответственно (Гацура, 1974).

Мембраностабилизирующую активность испытуемого средства определяли по выраженности перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов, а также степени дегрануляции тучных клеток. Осмотический гемолиз вызывали добавлением к 1 % суспензии эритроцитов равного объема дистиллированной воды. При воспроизведении перекисного гемолиза использовали реактив Фентона и фотоактивированный аминазин (Ковалев и соавт., 1986).

Количество дегранулированных тучных клеток в брыжейке определяли при остром асептическом перитоните, воспроизводимом по методу П.Н. Александрова и соавт. (1986).

Динамику накопления ТБК-активных продуктов в суспензии липосом яичного желтка осуществляли по методу Клебанова и соавт. (1988). Антирадикальную активность по отношению к супероксидным радикалам определяли по методу A.-S. Chen с соавт. (2003); по отношению к ДФПГ-радикалам – по методу A. Seyoum с соавт. (2006); по отношению к NO – по методу R. Govindarajan с соавт. (2003). Инактивацию пероксида водорода оценивали по методу A.-S. Chen с соавт. (2003). Хелатирующую активность испытуемого средства определяли с использованием О-фенантролинового метода (Теселкин, 1997).

Полученные данные обработаны статистически с использованием U- критерия Манна–Уитни (Сергиенко, Бондарева, 2001). Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование острой токсичности «адаптофит-28» показало, что данное средство является практически безвредным веществом: при его внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении в максимально допустимом объеме гибели животных не отмечалось.

Влияние «адаптофит-28» на скоростную физическую выносливость определяли на фоне относительного функционального покоя, а также на измененном реактивном фоне организма. В первой серии экспериментов испытуемое средство вводили внутрижелудочно, однократно за 1 час до начала тестирования в объемах 3,0; 5,0; 10,0 мл/кг и многократно в объеме 10,0 мл/кг в течение 7 дней 1 раз в сутки за 30 минут до кормления. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизированный раствор экстракта элеутерококка в объеме 5,0 мл/кг. Полученные данные приведены в таблице 1.

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, однократное введение «адаптофита-28» в указанных объемах не оказывает статистически значимого влияния на продолжительность бега животных. Вместе с этим, на фоне введения данного средства в объемах 5,0 и 10,0 мл/кг отмечается тенденция к повышению скоростной выносливости в среднем на 7-8 % по сравнению с данными у крыс контрольной группы. Актопротекторная активность испытуемого средства повышается при его многократном введении, о чем свидетельствует увеличение продолжительности бега крыс опытной группы на 35% по сравнению с данными у животных контрольной группы. При этом актопротекторная активность испытуемого

средства при однократном введении уступала, а при многократном введении была аналогичной таковой у препарата сравнения.

Таблица 1

Влияние «адаптофита-28» на скоростную физическую выносливость белых крыс на фоне относительного функционального покоя

№	Группы животных	Объем, мл/кг	n	Продолжительность бега, сек.
Однократное введение				
1	Контрольная	-	10	762,0 ± 79,20
2	Опытная 1 (Адаптофит-28)	3,0	10	708,0 ± 61,80
2	Опытная 2 (Адаптофит-28)	5,0	10	810,5 ± 73,2
2	Опытная 3 (Адаптофит-28)	10,0	10	786,0 ± 70,8
2	Опытная 4 (Экстракт элеутерококка)	10,0	10	840,0 ± 75,6
Многократное введение				
1	Контрольная	-	10	780,0 ± 67,2
2	Опытная 1 (Адаптофит-28)	3,0	10	888,0 ± 75,00
3	Опытная 2 (Адаптофит-28)	5,0	10	828,0 ± 75,00
4	Опытная 3 (Адаптофит-28)	10,0	10	1050,5 ± 46,80*
5	Опытная 4 (Экстракт элеутерококка)	10,0	10	1008,0 ± 72,60 *

Примечание: * - здесь и далее значения, достоверно отличающиеся от данных животных контрольной группы при $P \leq 0,05$.

Установлено, что однократное введение «адаптофита-28» в объеме 10,0 мл/кг сопровождается лишь тенденцией к повышению общей физической выносливости животных, тогда как его семидневное превентивное введение в указанном объеме сопровождалось более существенным повышением общей физической выносливости, о чем свидетельствует увеличение продолжительности плавания животных опытной группы в среднем на 40% по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Также установлено, что на фоне многократного профилактического введения испытуемого средства повышается силовая выносливость животных, на что указывает увеличение времени виса мышей опытной группы в среднем на 46 % по сравнению с таковым у животных контрольной группы.

Для оценки влияния «адаптофита-28» на физическую выносливость на измененном реактивном фоне крысам опытной группы испытуемое средство вводили на фоне дозированных скоростных физических нагрузок и гиподинамии в объеме 10,0 мл/кг однократно и многократно в течение 7 дней. Полученные данные приведены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние «адаптофита-28» на продолжительность бега крыс при введении на фоне предварительных физических нагрузок и гиподинамии

Группы животных	Продолжительность бега, мин.		
	при однократной нагрузке (n=10)	при 7-дневной нагрузке (n=10)	на фоне гиподинамии (n=8)
Интактная	276,4 ± 21,33*	254,6 ± 19,23	267,2 ± 21,37
Контрольная	161,7 ± 12,52	305,0 ± 22,13	152,6 ± 11,62
Опытная (адаптофит-28)	259,3 ± 19,35*	503,0 ± 25,14*	235,2 ± 12,47*

Однократное введение «адаптофита-28» в объеме 10,0 мл/кг на фоне однократной дозированной нагрузки оказывало протекторное действие, предотвращая снижение физической работоспособности крыс опытной группы. Так, у крыс, получавших испытуемое средство, продолжительность бега статистически не отличалась от таковой у интактных животных.

Установлено также, что у животных контрольной группы, подвергавшихся семидневным дозированным физическим нагрузкам, отмечается тенденция к увеличению продолжительности бега в третбане ($P > 0,05$), что свидетельствует о развитии тренировочного эффекта. При этом ежедневное введение «адаптофита-28» на фоне дозированных нагрузок увеличивает продолжительность бега крыс опытной группы в среднем на 70% по сравнению с данными у животных контрольной группы. Также отмечено, что профилактическое введение «адаптофита-28» предупреждает снижение работоспособности животных при гиподинамии: при его профилактическом введении в объеме 10,0 мл/кг продолжительность виса была такой же, как и у интактных крыс, тогда как у животных контрольной группы отмечалось достоверное снижение работоспособности. Установлено, что «адаптофит-28» в объеме 10,0 мл/кг обладает выраженной антигипоксической активностью при кислороддефицитных состояниях различного генеза: при гемической и тканевой гипоксии продолжительность жизни животных опытной группы увеличивается соответственно на 26 и 29%, а при гипобарической гипоксии – на 41% по сравнению с аналогичными данными животных контрольной группы.

Показано, что профилактическое введение «адаптофита-28» оказывает антитоксическое действие, увеличивая выживаемость животных при интоксикации летальными дозами тетрахлорметана: при введении его в дозе, соответствующей DL_{16} , гибели животных опытной группы не отмечалось, тогда как в контрольной группе погибло 30% животных; при

введении тетрахлорметана в дозах DL_{50} и DL_{84} погибло соответственно 30 и 40% животных опытной группы при 50 и 80% гибели животных контрольной группы.

При эмоциональном стрессе у животных развивается комплекс дегенеративных изменений внутренних органов, характерный для стрессорной реакции: инволюция лимфоидных органов: уменьшение массы тимуса (на 33%), уменьшение массы селезенки (на 18%), гипертрофия надпочечников (на 48%), появление деструктивных поражений слизистой оболочки желудка. Профилактическое введение «адаптофита-28» в объеме 5 мл/кг оказывает выраженное антистрессорное действие, о чем свидетельствует уменьшение относительной массы надпочечников на 28,0%, а также увеличение относительной массы тимуса и селезенки на 20,0% и 13,0% соответственно, по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы. При введении испытуемого средства отмечалось выраженное гастропротективное действие: у животных опытной группы число эрозий встречалось лишь в 30% случаев при 100% поражении в контроле. Соответственно, индекс Паулса для эрозий у животных, получавших испытуемое средство, был меньше, чем таковой у крыс контрольной группы и составил 0,30 против 1,0 в контроле. У крыс, получавших «адаптофит-28», не наблюдалось образования полосовидных язв, тогда как у животных контрольной группы в 80% случаев отмечалось появление такого глубокого повреждения слизистой как полосовидные язвы. Также показано, что испытуемое средство проявляло антиоксидантные свойства, о чем свидетельствует снижение концентрации МДА на 36% по сравнению с контролем, увеличение содержания восстановленного глутатиона в сыворотке крови на 26%, а также повышение активности каталазы на 47% и СОД в 2 раза по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы.

В таблице 3 приведены результаты исследования курсового профилактического введения «адаптофита-28» в объеме 10,0 мл/кг на общую физическую выносливость и биохимические показатели сыворотки крови. Как следует из данных, приведенных в таблице 3, превентивное многократное введение «адаптофита-28» в объеме 10,0 мл/кг оказывало выраженное актопротекторное действие, о чем свидетельствует повышение продолжительности плавания в среднем на 39% по сравнению с данными у животных контрольной группы. Анализ показателей энергетического обмена свидетельствует, что повышение физической выносливости животных под влиянием испытуемого средства обусловлено активацией синтеза АТФ с одновременным увеличением углеводных запасов в печени: содержание АТФ в скелетной и сердечной мышцах было в среднем на

34-38% выше, а концентрация гликогена в печени – на 16,6% по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы.

Таблица 3

Влияние «адаптофита-28» на общую физическую выносливость, показатели интенсивности свободнорадикальных процессов и энергетического статуса белых крыс

Показатели	Группы животных		
	Интактная (n=10)	Контрольная (n=12)	Опытная (Адаптофит-28) (n=12)
Продолжительность плавания, мин	-	19,1 ± 1,45	26,6 ± 1,53*
АТФ в скелетной мышце, мкмоль/г.белка	0,61 ± 0,03	0,31 ± 0,02	0,43 ± 0,03*
АТФ в миокарде, мкмоль/г.белка	0,36 ± 0,04	0,23 ± 0,01	0,31 ± 0,01*
Гликоген в печени, г%	1036,0 ± 67,1	748,1 ± 55,7	972,0 ± 45,5*
Пировиноградная кислота, ммоль/л	3,7 ± 0,21	3,1 ± 0,26	3,9 ± 0,21*
Молочная кислота, ммоль/л	43,5 ± 3,36	91,5 ± 3,72	76,4 ± 4,28*
МК/ПВК	11,7 ± 1,14	29,5 ± 2,25	19,6 ± 1,53*

Кроме того, на фоне введения испытуемого средства отмечалось повышение скорости утилизации молочной кислоты в среднем на 34%, сопровождаемое уменьшением коэффициента лактат/пируват в среднем на 50% по сравнению с контролем.

Установлено, что профилактическое введение испытуемого средства на фоне интенсивной физической нагрузки сопровождалось менее выраженной индукцией процессов свободнорадикального окисления. Так, концентрация МДА в сыворотке крови, гомогенатах скелетной и сердечной мышц животных опытной группы была соответственно на 18, 39 и 25% меньше по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы. Наряду с этим, на фоне введения «адаптофита-28» отмечалось выраженное повышение мощности эндогенной антиоксидантной системы, о чем свидетельствует увеличение в сыворотке крови концентрации восстановленного глутатиона на 31% и повышение активности каталазы на 23% по сравнению с контролем.

Исследование афродиагической активности показало, что испытуемое средство способствует существенному повышению половой активности крыс-самцов (табл. 4, 5).

Таблица 4
Влияние «адаптофита-28» на половое поведение и уровень тестостерона у старых крыс - самцов

Показатели	Группы	
	Контрольная	Опытная (адаптофит-28)
Количество обнюхиваний	$4,8 \pm 0,48$	$10,2 \pm 0,77^*$
Количество облизываний	$1,9 \pm 0,51$	$6,3 \pm 0,83^*$
Количество садок	$0,8 \pm 0,22$	$1,5 \pm 0,14^*$
Количество эякуляций	-	$0,9 \pm 0,91^*$
Суммарный показатель половой активности	$7,5 \pm 0,69$	$18,9 \pm 1,19^*$
Концентрация тестостерона в крови, нмоль/л	$11,0 \pm 0,71$	$33,2 \pm 0,93^*$

Как следует из данных, приведенных в таблице 4, у старых крыс-самцов половая активность находится на достаточно низком уровне. Курсовое введение «адаптофита-28» существенно повышает половую активность самцов: количество обнюхиваний и облизываний увеличивается соответственно в 2 и 3 раза по сравнению с аналогичными данными у крыс контрольной группы. Наряду с этим, повышается и число садок и эякуляций в среднем в 2 раза по сравнению с данными в контроле; соответственно полученным данным суммарный показатель половой активности у крыс опытной группы увеличивается в 2,5 раза, что указывает на достоверное повышение половой потенции у крыс, получавших испытуемое средство. Установлено, что повышение половой активности связано с трехкратным увеличением уровня тестостерона в крови животных опытной группы по сравнению с данными у животных контрольной группы.

В таблице 5 представлены данные о влиянии «адаптофита - 28» на половое поведение и уровень тестостерона в крови у зрелых крыс-самцов.

Таблица 5

Влияние «адаптофита - 28» на половое поведение и уровень тестостерона у зрелых крыс - самцов

Показатели	Группы	
	Контрольная	Опытная (адаптофит-28)
Количество обнюхиваний	$9,2 \pm 1,08$	$6,7 \pm 0,96$
Количество облизываний	$11,8 \pm 1,00$	$5,4 \pm 0,89^*$
Количество садок	$1,1 \pm 0,73$	$17,1 \pm 1,71^*$
Количество эякуляций	$4,0 \pm 1,50$	$17,2 \pm 1,02^*$
Суммарный показатель половой активности	$22,9 \pm 2,62$	$46,6 \pm 2,66^*$
Концентрация тестостерона в крови, нмоль/л	$11,0 \pm 0,71$	$33,2 \pm 0,93^*$

Как следует из данных таблицы 5, введение зрелым крысам - самцам испытуемого фитосбора в указанном объеме приводит к значительному повышению половой активности, выражающейся в увеличении количества садок и эякуляций. Данный эффект обусловлен за счет 3-х кратного увеличения уровня тестостерона в крови крыс опытной группы.

В таблице 6 приведены результаты изучения влияния «адаптофита-28» на функциональное состояние центральной нервной системы.

Как следует из приведенной таблицы, на 3-й минуте тестирования у крыс опытной группы существенно возростала вертикальная активность и норковый рефлекс, также отмечалось существенное повышение общей двигательной активности (на 57% по сравнению с контролем). При этом повышение двигательной активности у животных этой группы происходило, преимущественно, за счет увеличения вертикальной активности и норкового рефлекса (соответственно на 78 и 30% по сравнению с аналогичными показателями в контроле), что свидетельствует о том, что испытуемый препарат стимулирует исследовательскую активность животных.

Таблица 6

Влияние «адаптофита-28» на ориентировочно-исследовательскую реакцию белых мышей

Показатели	Группы животных	
	Контрольная	Опытная (адаптофит-28)
Общая двигательная активность	18,4+1,05	28,9±2,57*
Горизонтальная активность	5,1+0,61	10,0+0,67*
Вертикальная активность	3,2+0,2	5,7+0,57*
Норковый рефлекс	10,3 ± 1,21	13,2 ± 0,97*
Дефекация	3,1+0,43	1,4+0,4*
Груминг	10,2+0,42	20,1+1,51*
Кол-во выходов в центральную зону	7,9±0,53	2,2±0,47*

Наряду с этим, под влиянием данного средства отмечалось уменьшение числа болюсов (на 54%) и двукратное увеличение актов груминга, что указывает на ускорение периода адаптации к новым условиям, снижение уровня тревожности и возрастание приверженности к гигиеническим навыкам у животных опытной группы. Отмечено также, что у крыс, получавших «адаптофит-28», уменьшается выраженность эмоциональной оборонительной реакции, на что указывает более чем двукратное уменьшение количества выходов в центральную зону. Кроме того, под влиянием средства наблюдали повышение познавательной активности.

Установлено также, что на фоне введения испытуемого средства отмечалось пролонгирование латентного периода судорожного приступа в среднем на 45 % по сравнению с данными у животных контрольной группы, а так же наблюдалось укорочение наркотического сна, вызванного введением гексенала, что свидетельствует о способности «адаптофита-28» оказывать нормализующее влияние на баланс процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

В серии дополнительных экспериментов исследовали особенности периферических механизмов действия «адаптофита-28». В частности, с использованием суспензии эритроцитов донорской крови было установлено, что испытуемое средство в объемах, эквивалентных экспериментально-терапевтическим, оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, уменьшая интенсивность перекисного гемолиза, индуцированного реактивом Фентона и фотоактивированным хлорпромазином, соответственно на 72 и 67%, а осмотического гемолиза – на 62% по сравнению с аналогичными показателями в контроле.

С использованием методов *in vitro* выявлено, что антиоксидантная активность «адаптофита-28» обусловлена наличием как прямого антирадикального действия, так и опосредованного, связанного с его хелатирующей активностью. Так, наличие выраженной антирадикальной активности было установлено по отношению к супероксидным анионрадикалам, радикалам NO и липидным радикалам: их концентрации в модельных системах были в среднем вдвое меньше, чем в контрольных пробах. При этом антирадикальная активность «адаптофита-28» была сопоставима с таковой у инола. Наряду с этим показано, что испытуемое средство достоверно снижает скорость накопления ТБК-активных продуктов в модельной системе и обладает инактивирующей активностью по отношению к H_2O_2 . Индекс антиокислительной активности испытуемого средства, рассчитанный по ТБК-тесту, составил $0,43 \text{ (г/л)}^{-1}$. Установлено, что «адаптофит-28» обладает выраженной хелатирующей активностью, практически на 100 % связывая ионы железа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что в основе адаптационной перестройки, развивающейся под влиянием «адаптофита-28», лежит ряд функциональных и метаболических изменений на различных уровнях биологической организации. В частности, в условиях гипоксии тканей, развивающейся вследствие интенсивных физических нагрузок, испытуемое средство обеспечивает более высокий уровень ресинтеза макроэргических соединений в сердечной и скелетных мышцах животных при интенсивных физических нагрузках. Показано, что активация ресинтеза АТФ под влиянием испытуемого средства обеспечивается вследствие улучшения доставки кислорода в ткани и оптимизации лимитирующих звеньев энергетического обмена в клетках, что подтверждается полученными данными о наличии выраженной антигипоксической активности «адаптофита-28» при кислороддефицитных состояниях различного генеза. Уменьшение кислородной задолженности под влиянием испытуемого средства, очевидно, имеет сложный молекулярный механизм и может быть обусловлено как активацией процесса окислительного фосфорилирования, так и гликолиза. Активация окислительного фосфорилирования, скорее всего, носит вторичный характер и обусловлена стабилизацией структур внутриклеточных мембран, в том числе, мембран митохондрий вследствие ингибирования «адаптофитом-28» процессов свободнорадикального окисления. Важным звеном антигипоксического и актопротекторного действия испытуемого средства является уменьшение выраженности метаболического ацидоза, связанного со стимуляцией митохондриального дыхания, приводящего по данным литературы (Пелешук,

1998) к увеличению энергопродукции и уменьшению образования лактата, а также повышением скорости утилизации образующегося лактата.

Выраженная афродизиаческая активность, выявленная у испытуемого средства, связана с его способностью повышать уровень тестостерона. Можно полагать, что повышение половой активности обусловлено гормоноподобными фитостероидными соединениями, входящими в состав компонентов средства.

Выявленные центральные эффекты «адаптофита-28» свидетельствуют, что средство оптимизирует баланс процессов возбуждения и торможения, на что указывает его разнонаправленное действие на ЦНС. С одной стороны, его курсовое введение способствует укорочению индуцированного наркотического сна, что указывает на наличие топирующих свойств, с другой стороны средство существенно ограничивает судорожное действие аналептиков, обеспечивая прерывание процессов гипервозбуждения, вызванных введением стимуляторов ЦНС, что свидетельствует об активации тормозных (ГАМКергической и глициновой) систем ЦНС. Показано также, что «адаптофит-28» существенно ускоряет период адаптации животных, помещенных в новые незнакомые условия, снижая уровень эмоциональности и тревожности, а также стимулирует познавательную активность животных.

Можно полагать, что одним из ведущих молекулярно-клеточных механизмов адаптогенного действия данного средства является наличие выраженной антиоксидантной активности, поскольку известно, что индукция свободнорадикальных процессов является одним из ведущих патогенетических механизмов перехода физиологической адаптации в ее патологическое звено и развития разного рода стрессорных повреждений органов (Зелков и соавт., 2001; Меньщикова и соавт., 2008). Очевидно, что ингибирование свободнорадикальных процессов обеспечивается входящими в состав средства соединениями фенольной природы, обладающих, как известно, прямым радикалперехватывающим действием и, тем самым, прерывающих свободнорадикальные реакции (Яковлева, 2001; Сафонова и соавт., 2001). В основе антирадикального действия «адаптофита-28», очевидно, лежит непосредственно реакция фенольных соединений, входящих в состав данного средства, с образующимися свободными радикалами. Вместе с тем, установлено, что реализация антиоксидантного эффекта испытуемого средства связана с наличием выраженной хелатирующей способности фенольных соединений, образующих комплексы с металлами переменной валентности и, тем самым, предотвращающих развитие свободнорадикальных процессов (Теселкин и соавт., 1997).

Кроме этого, биологически активные соединения, входящие в состав испытуемого средства и, прежде всего, флавоноиды, витамины, ока-

зывают опосредованное действие, повышая мощность эндогенной антиоксидантной системы организма. В частности, показано, что под влиянием «адаптофит-28» существенно повышается активность основных ферментов антиоксидантной защиты, а также восстановлено, что средство преобразует окислительную деструкцию восстановленного глутатиона, являющегося важнейшим эндогенным соединением антиоксидантной системы организма. Тем самым испытуемое средство обеспечивает активацию антиокислительной системы организма, восполнение пула структурных антиокислителей и уменьшение расхода эндогенных резервов антиоксидантов, что в конечном итоге способствует инактивации агрессивных продуктов процесса свободнорадикального окисления, ведущих к нарушению морфофункциональной состоятельности биологических мембран. Подтверждением указанного механизма действия «адаптофита-28» является выявленное мембраностабилизирующее действие, о чем свидетельствует уменьшение выраженности перекисного гемолиза эритроцитов.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что многокомпонентный сбор «адаптофит-28» обладает выраженной адаптогенной активностью, повышает физическую выносливость, стимулирует половую активность животных, нормализует баланс процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, повышает познавательную активность, проявляет выраженные антиоксидантные свойства.

ВЫВОДЫ

1. Растительное средство «адаптофит-28» оказывает выраженное адаптогенное действие, повышая неспецифическую резистентность организма к действию стрессорных факторов различной природы.
2. Профилактическое введение «адаптофита-28» оказывает фармакотерапевтическое влияние при интенсивных физических нагрузках, эмоциональном стрессе.
3. «адаптофит-28» обладает афродизиаческими свойствами, связанными с его способностью повышать уровень тестостерона.
4. «адаптофит-28» снижает уровень тревожности эмоциональности, повышает когнитивные функции ЦНС.
5. Адаптогенная активность «адаптофита-28» обусловлена оптимизацией баланса центральных стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем.
6. Базисным молекулярно-клеточным механизмом стресс-протективного действия «адаптофита-28» является его способность ингибировать

процессы свободнорадикального окисления и, тем самым, стабилизировать мембранные структуры клеток при экстремальных воздействиях различной природы.

Практические рекомендации

Выраженные адаптогенные свойства «адаптофита-28» аргументируют целесообразность его внедрения в клиническую практику для повышения работоспособности, предупреждения утомления при повышенных психических и физических нагрузках у практически здоровых лиц. У работающих на производстве с вредными условиями труда; при астенических состояниях, в период реабилитации после перенесенных тяжелых заболеваний, а также в качестве афродиагического средства.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Лубсандоржиева П.Б. Разработка адаптогенного средства по рецептуре Тибетской медицины / П.Б. Лубсандоржиева, В.М. Болдогуев, Л.Н. Шантанова //Тезисы докл. научно-практ. конф., посвященной 75-летию со дня рождения д.м.н. Базарона Э.Г. – Улан-Удэ, 2006. – С. 38-39.
2. Radnaeva D.B. Actoprotective activity of the plant remedies / D.B. Radnaeva, T.G. Petrova, V.M. Boldogoev, L.N. Shantanova //Journal of medicine and pharmacy of Chinese minorities. – 2007. – P. 22-23.
3. Болдогуев В.М. Актопротекторная активность тибетского адаптогенного средства /В.М. Болдогуев, Э.А. Алексева, Л.Н. Шантанова //Матер. 1 междунар. научно-практич. конф. «Экология, здоровье, спорт». - Чита, 2008. - С. 244-245.
4. Петрова С.В. Влияние растительного средства диккар на выраженность повреждений слизистой оболочки желудка белых крыс на фоне иммобилизационного стресса / С.В. Петрова, Д.Б. Гатыпова, А.С. Тулесонова, В.М. Болдогуев, Э.А. Алексева, Л.Н. Шантанова //Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. - №3 (67). – С. 283-285.
5. Болдогуев В.М. Актопротекторные свойства тибетского комплексного средства //Матер. 4 межвузовской регион. конф. «Медицина завтрашнего дня» – Чита, 2009. – С. 56.
6. Гатыпова Д.Б. Антигипоксическая активность комплексного растительного средства /Д.Б. Гатыпова, С.В. Петрова, А.С. Тулесонова, В.М. Болдогуев, Э.А. Алексева, Л.Н. Шантанова //Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.- 2009. - №3 (67). – С. 235-236.

7. Тулесонова, А.С. Актопротекторное действие комплексного растительного средства /А.С. Тулесонова, П.Ц. Елбаева, Л.Н. Шантанова, В.Г. Банзаракшеев, Т.П. Григорьева, В.М. Болдогуев //Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. -2010. -№3. –С. 264-267.
8. Krivosheeva E.M. Effect of adaptogens on sexual activity in experiment /E.M. Krivosheeva, L.N. Shantanova, V.M. Boldogeev //Internation scientific conf. «Current situation and future trends of drug research and development from natural sources». –Ulaanbaatar, 2010. - P. 46-48.
9. Гуржапова А.А. Противовоспалительное влияние нового растительного средства /А.А. Гуржапова, В.М. Болдогуев //Материалы научно-практ. конф. «Развитие традиционной медицины в России». - Улан-Удэ, 2010. – С. 333-334.

Подписано в печать 15.03.2011 г. формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Объем 1,4 печ. л. Тираж 100. Заказ № 15.

Отпечатано в типографии Изд-ва БНЦ СО РАН.
670047 г. Улан-Удэ ул. Сахьяновой, 6.