

УДК 615.012/014

## СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ АДАПТОГЕНОВ

**Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Кохан С.Т.**

*ГОУ ВПО «Читинский государственный университет», Чита, e-mail: ispsmed@mail.ru*

Проведена комплексная оценка влияния растительных адаптогенов оригинального экстракта и настойки из корней молочая Фишера, настойки женьшеня, настойки астрагала с женьшенем на процессы перекисного окисления липидов и показатели антиоксидантной защиты в условиях окислительного стресса. Также исследован протективный эффект адаптогенов при гиперкапнической нормобарической гипоксии. Выявлено, что наиболее выраженными защитными антигипоксическими и антиоксидантными свойствами обладает оригинальный экстракт из корней молочая Фишера.

**Ключевые слова:** адаптогены, оксидантный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидант, антиоксидантная активность, резервное время жизни, нормобарическая гиперкапническая гипоксия, гипергомощистеинемия, молочай Фишера, настойка женьшеня с астрагалом, флавоноиды, сапонины, селен

## SPECTRUM OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF PLANT ADAPTOGENS

**Krivosheeva E.M., Kohan S.T., Fefelova E.V.**

*State educational institution of higher education Chita State University, Chita, e-mail: ispsmed@mail.ru*

In this paper, a comprehensive assessment of the impact of the original extract and tincture of the roots of Euphorbia Fischer, tincture of ginseng, tincture of astragalus and ginseng on lipid peroxidation and antioxidant parameters by normoxia and experimental normobaric hypoxia. Also investigated the protective effect of adaptogens in hypercapnic normobaric hypoxia. Revealed that the most pronounced protective antihypoxic and antioxidant properties has an original extract of the roots of Euphorbia Fisher.

**Keywords:** adaptogens, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant, antioxidant activity, the standby time of life, normobaric hypercapnic hypoxia, euphorbia Fisher, tincture of ginseng with astragalus, flavonoids, saponins, selenium

Забайкальский край по природно-климатическим условиям относится к региону с экстремальными условиями жизни, что вызывает напряжение адаптационных механизмов у населения края. Одним из основных факторов риска развития заболеваний забайкальцев является экзогенная гипоксия. При гипоксии к основным повреждающим механизмам относятся активация свободно-радикального окисления, избыточная продукция активных форм кислорода, внутриклеточное накопление свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на целостность и функционирование мембран клеток организма, истощение антирадикальной защиты, обозначаемых как «оксидантный стресс» [4, 7]. Образованию свободных радикалов способствуют многие процессы, сопровождающие жизнедеятельность организма: стрессы, экзогенные и эндогенные интоксикации, влияние техногенных загрязнений окружающей среды и ионизирующего излучения, в том числе и повышение концентрации гомоцистеина.

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина. Получаемый с пищей в составе белка метионин метаболизируется с образованием S-аденозилгомоцистеина, который в результате гидролиза превращает-

ся в гомоцистеин. Нарушение превращения гомоцистеина в метионин и цистеин приводит к повышению его уровня в плазме крови и выделению с мочой. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови составляет 5–15 мкмоль/л. Гипергомощистеинемия диагностируется в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л [10]. По данным некоторых авторов, свободные радикалы участвуют в патогенезе более 100 различных заболеваний [4].

Поэтому актуальной задачей современной медицинской науки является поиск биологически активных веществ с антиоксидантной и антигипоксической активностью. В данном аспекте наибольший интерес представляют растительные адаптогены, так как они легко включаются в биохимические процессы организма человека, оказывают многостороннее, мягкое, регулирующее и безопасное действие на его организм при длительном использовании.

Молочай Фишера *Euphorbia Fischeriana Stend.* (Молочай Палласа, Мужик-корень, Забайкальский Женьшень) – многолетнее травянистое растение, распространенное в Забайкалье, Восточной Сибири, Северной Монголии, Китае [5, 6]. При изучении химического состава в корнях обнаружены сапонины, флавоноиды, дубильные вещества,

смолы, горькие экстрактивные вещества, аскорбиновая кислота, крахмал, алкалоиды, токсины, углеводороды, кумарины, гликозиды, большое содержание селена, феногликозиды, лактоны с антибактериальной и противоопухолевой активностью, эуфорбон и антрагликозиды [1, 3, 6, 8, 9]. Содержащиеся в молочае селен, алкалоиды, сапонины, флавоноиды, лактоны с антибактериальной и противовирусной активностью стимулируют образование антител, повышают защиту организма от инфекционных и простудных заболеваний, что обуславливает их антимикробную, антивирусную, бактерицидную, фунгицидную активность [9]. Сапонины и алкалоиды, содержащиеся в корне, стимулируют дыхание и контролируют деятельность желез дыхательных путей, что используется для лечения болезней дыхательной системы. Фитоандрогены и селен, препятствующий распаду тестостерона, усиливают половое влечение, эрекцию, что способствует поддержанию и продлению сексуальной активности у мужчин.

Помимо вышеперечисленных эффектов, вещества, входящие в состав корня, проявляют Р-витаминную активность (дубильные вещества, флавоноиды); обладают спазмолитическим, болеутоляющим (сапонины, алкалоиды) действием, понижают кровяное давление, обладают антиаритмическим, успокаивающим, кардиотоническим, капилляроукрепляющим (сапонины, флавоноиды) действием, способствуют понижению отрицательного влияния на организм токсических химических соединений и радиоизлучений, выводят из организма соли тяжелых металлов, радионуклиды и другие токсины (дубильные вещества, флавоноиды) [1, 2, 3, 5, 6].

Астрагал шерстистоцветковый (*Astragalus dasyanthus* Pall, семейство бобовые – *Fabaceae*) травянистое многолетнее растение семейства бобовых. Распространен в степных и лесостепных районах европейской части России. Травя астрагала шерстистоцветкового содержит тритерпеновые сапонины, полисахариды, флавоноиды (кверцетин, изорафнетин, кемпферол и их гликозиды), микроэлементы, в том числе селен.

Важной особенностью травы астрагала является способность накапливать органический селен из почвы в количестве примерно в 5000 раз больше, чем это доступно другим растениям того же региона. В траве астрагала кроме селена содержится почти весь спектр необходимых человеку минералов и антиоксидантов (витамины А, Е, С; аминокислоты, биофлавоноиды, полисахариды, терпены и т.д.) [8].

Женьшень (*Panax ginseng*) используется Восточной медициной уже несколько тыся-

челетий. Произрастает в Приморье, Корея, Китае. Согласно современным представлениям [5, 6], гликозиды женьшеня имеют разные рецепторы-мишени как на плазматической мембране, так и внутри клетки. Взаимодействие с этими рецепторами приводит к регуляторному изменению метаболических процессов в различных органах и тканях. Гликозиды женьшеня в зависимости от структуры способны, подобно мембраноактивным комплексам, взаимодействовать с компонентами мембран и, подобно гормонам, связываться и активировать внутриклеточные рецепторы стероидных гормонов, вызывая экспрессию специфических генов. В экспериментальных исследованиях полисахаридные фракции женьшеня повышают фагоцитарную активность макрофагов, продукцию эндогенного интерферона, а также показатели клеточного и гуморального иммунитета, вследствие чего повышается устойчивость животных к экспериментальной инфекции. Иммуномодулирующее действие препаратов женьшеня может быть также связано с индуцирующим воздействием полисахаридных фракций женьшеня на синтез эндогенного оксида азота. Помимо полисахаридной фракции определенную роль в иммуномодулирующем действии женьшеня играют гликозиды (гинсенозиды), обладающие преимущественно антиоксидантным действием. Возможно, именно с защитным действием гинсенозидов на мембраны лимфоцитов связан их иммуностимулирующий эффект.

**Целью нашего исследования** явилось изучение роли препаратов, полученных из корня молочая Фишера, астрагала и женьшеня в регуляции процессов перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты при нормоксии, гиперкапнической нормобарической гипоксии и в условиях гипергомостеинемии.

#### **Материалы и методы исследования**

Экстракт и настойку из корня молочая Фишера получали из предварительно очищенного от смол сырья. Экстракт (ЭМФ) получали путем 4-этапного экстрагирования методом горячего хлороформно-спиртового извлечения (Патент РФ RU 2009102886, А, А61К36/00 «Способ получения биологически активного экстракта из корня молочая Палласа»). Настойку (НМФ) получали путем спиртового извлечения из растительного сырья без нагревания и удаления экстрагента согласно ГФ XI (1990 г.). Также в наших опытах мы использовали фармакопейные настойку женьшеня (НЖ) и настойку астрагала с женьшенем (НАЖ). Все настойки деалкоголизировали перед введением.

Исследования проводили на 110 белых лабораторных крысах средней массой 168,0 ± 20 г, которые были разделены на 11 групп по 10 в каждой, для оценки состояния активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в нор-

ме, в условиях гиперкапнической гипоксии и гипергомоцистеинемии.

Животные содержались в стандартных условиях вивария, оборудованного в соответствии с санитарными требованиями № 1045–73 от 06.04.73, получали стандартный корм и воду без ограничения. Эксперимент проводили на минимальном количестве животных в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» принятыми Международным Советом Медицинских Научных Обществ (СИУВС) в 1985 г. По окончании эксперимента животных усыпляли передозировкой фторотанового наркоза.

Все опытные животные получали в течение 5 суток исследуемые препараты. Дозы экстракта и настойки молочая Фишера были определены в предварительных исследованиях на острую токсичность.

Гиперкапническую нормобарическую гипоксию моделировали методом Ковалева Г.В. (1990) в условиях гермокамеры [7].

Модель гипергомоцистеинемии формировали внутрибрюшинным введением гомоцистеина в дозе 0,001 мг на 1 мл ОЦК в течение 10 дней. Уровень гомоцистеина определяли методом ВЭЖХ.

Первая группа была контрольной, животным вводили изотонический раствор хлорида натрия 0,1 мл/100 г внутрибрюшинно. 2-я группа животных была подвергнута нормобарической гиперкапнической гипоксии в гермокамере. 3-я группа получала НМФ и подвергалась гипоксии, 4-я группа получала ЭМФ и подвергалась гипоксическому воздействию. 5-я группа животных получала НЖ и подвергалась гипоксическому воздействию, 6-я группа получала НАЖ и подвергалась гипоксии, 7-я группа – животным на фоне экспериментальной гипергомоцистеинемии (ГГЦ) вводили изотонический раствор хлорида натрия 0,1 мл/100 г внутрибрюшинно, 8-я группа – получала НМФ на фоне гипергомоцистеинемии, 9-я – получала ЭМФ на фоне ГГЦ, 10-я – получала НЖ на фоне ГГЦ, 11-я группа – получала НАЖ на фоне ГГЦ.

В работе использованы следующие методы исследования:

1. ТБК-тест по методу Л.И. Андреевой с соавт. (1988).

2. Реакция хемилюминесценции по методу Ю.А. Владимирова, (1972). В работе использовали хемилюминометр BioOrbit 1251, диспенсер LKB 1291, аналогово-цифровой преобразователь фирмы Ampersand Ltd, программно-аппаратный комплекс МультиХром для Windows, версия 1.52k.

3. Показатель резервного времени жизни в условиях летальной гиперкапнической нормобарической гипоксии по методу Г.В. Ковалева (1990).

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с использованием критериев Вилкоксона и Манна-Уитни и Стьюдента (пакет программ Statistica 9.0).

### Результаты исследования и их обсуждение

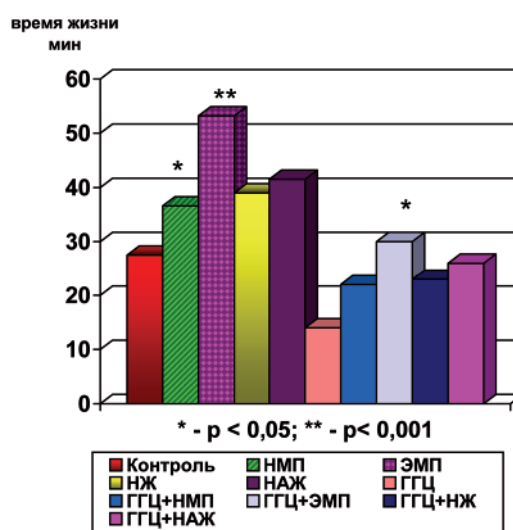
В ходе эксперимента получены следующие результаты. Уровень гомоцистеина у интактных животных составил в среднем 4,46 мкмоль/л. При моделировании ГГЦ к 10 суткам он достиг  $39,1 \pm 1,34$  мкмоль/л.

Исследование изменения активности в системе ПОЛ – АОЗ показало, что нормобарическая гиперкапническая гипоксия приводит к резкой активации процессов

перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетению антиоксидантной защиты (АОЗ). Так количество ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в сыворотке экспериментальных животных возрастало на 108%. Все исследуемые адаптогены проявили антиоксидантную активность, снизив содержание ТБК-АП: НМФ – на 46%, ЭМФ – на 56%, НЖ – на 27%, НАЖ – на 50%. Уменьшение концентрации ТБК-активных продуктов при гипоксии коррелировало с повышением активности антиоксидантной защиты (АОЗ). По данным хемилюминограммы, антиоксидантный фон увеличивался при введении НМФ на 67%, ЭМФ – на 89% ( $p = 0,001$ ), НЖ – на 43% ( $p = 0,001$ ), НАЖ – на 59% ( $p = 0,001$ ) по сравнению с контролем.

В условиях ГГЦ процессы ПОЛ были еще более интенсивны. Так, по сравнению с контролем уровень ТБК-АП возрос на 167% при снижении АОА на 92%. На фоне ГГЦ ЭМФ и НАЖ также показали свою эффективность, снизив содержание ТБК-АП на 53 и 46% соответственно при увеличении АОА на 63 и 48% ( $p = 0,001$ ). НМФ и НЖ в условиях ГГЦ не проявили антиоксидантной активности, снизив содержание ТБК-АП на 12 и 19% соответственно (таблица).

При анализе антигипоксических свойств выявлено, что НМФ увеличивала показатель резервного времени жизни в гермокамере на 26%, ЭМФ – на 93%, НЖ – на 46%, НАЖ – на 54% относительно показателей контрольной группы. На фоне ГГЦ показатель резервного времени резко снизился на 48%, а применение адаптогенов было достоверно эффективным только при использовании ЭМФ (рисунок).



Влияние адаптогенов на резервное время жизни крыс при летальной гипоксии и гипергомоцистеинемии

Влияние адаптогенов на содержание ТБК-АП в сыворотке экспериментальных крыс на фоне гипоксии и гипергомоцистеинемии

№ п/п	Группа	Содержание ТБК-АП в сыворотке (мкмоль/мг липидов)
1	Контроль (физ.р-р в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	5,82 ± 0,12
2	Гипоксия	12,1 ± 1,87**
3	Гипоксия + НМФ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	6,51 ± 0,33##
4	Гипоксия + ЭМФ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	5,35 ± 0,24##
5	Гипоксия + НЖ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	8,87 ± 1,51#
6	Гипоксия + НАЖ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	6,07 ± 0,51##
7	ГГЦ	15,54 ± 2,9**
8	ГГЦ+ НМФ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	13,72 ± 2,43
9	ГГЦ + ЭМФ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	7,34 ± 1,94
10	ГГЦ + НЖ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	12,58 ± 2,09
11	ГГЦ + НАЖ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	9,88 ± 1,78

Примечания:

\* – достоверность различий при  $P \leq 0,05$ ; \*\* – при  $P \leq 0,001$  по сравнению с контролем; #, ## – по сравнению с гипоксией.

**Заключение.** В нашем исследовании получены данные о наличии выраженных антиоксидантных свойств у исследуемых растительных адаптогенов, что объясняется высоким содержанием флавоноидов, сапонинов, селена и целого комплекса вспомогательных антиоксидантов, таких как токоферолы, аскорбаты, антраценпроизводные. Антиоксидантный механизм действия флавоноидов основан на способности предохранять стенки капилляров от повреждающего действия свободных радикалов путем нейтрализации активных форм кислорода и обрыва цепных свободнорадикальных реакций [4]. Кроме флавоноидов, большое влияние на антиоксидательную активность оказывает селен, который входит в состав селензависимой глутатионпероксидазы, инактивирующей активные формы кислорода. Сапонины являются ловушками свободных радикалов.

Таким образом, нами получены доказательства эффективности адаптогенов при гипоксии и гипергомоцистеинемии, что открывает перспективу создания на основе молочая Фишера, женьшеня и астрагала растительных лекарственных средств для коррекции этих состояний.

Список литературы

- Буданцева А.А. Дикорастущие полезные растения России. – СПб., Изд. СПХФА, 2001. – 663 с.
- Дармаев П.Д. Противовоспалительная активность настоек корней молочая Фишера // П.Д. Дармаев, В.В. Мантатов // Экология, здоровье, спорт. – Чита, 2004. – С. 64–67.
- Каталог редких и исчезающих растений Восточного Забайкалья / сост. Б.И.Дулепова, В.Б. Касич, В.М. Остроумов [и др.]. – Чита, 1991.
- Зенков Н.К. Окислительный стресс / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – Маик: Наука/Интерпериодика, 2001. – 344 с.
- Лекарственные растения Забайкалья: метод. рек. / Б.И. Дулепова [и др.] – Чита, 1991.
- Противовоспалительное действие настойки корней молочая Фишера / С.И. Шашков, Л.Б. Бураева, А.В. Цыренжапов [и др.] // Человек и лекарство. – М., 2001. – С. 96.
- Surata Y., Takahama U., Kimura M. // Biochim. et biophys. Acta. – 1984. – Vol. 799. – P. 313–317.
- Телятьев В.В. Целебные клады Центральной Сибири. – Иркутск. 2000.
- Шашков С.И. Химический состав корней молочая Фишера // Тибетская медицина Бурятии – достояние России. – Улан-Удэ, 2000. – С. 90–91.
- Цыбиков Н.Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н.Н. Цыбиков, Н.М. Цыбикова // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127, № 5. – С. 471–482.

Рецензент –

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории эпидемиологии антропогенных инфекций института эпидемиологии микробиологии НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, г. Иркутск.