

**НОВОЕ АДАПТОГЕННОЕ СРЕДСТВО «ФИТОЦЕНТ»
ДЛЯ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ**

И.Э. МАТХАНОВ*, М.Ю. ГЕРАСИМЕНКО*, Л.Г. АГАСАРОВ*, Л.Н. ШАНТАНОВА**,
С.М. НИКОЛАЕВ**, А.Г. МОНДОДОЕВ**

* *ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ,
Новый Арбат, 32, Москва, 121099, Россия*

** *ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН,
ул. Сахьяновой, д. 6 г. Улан-Удэ, 670047, Россия*

Аннотация. Комплексное адаптогенное средство «фитоцент» стимулирует детоксицирующую функцию печени, ускоряя обезвреживание и выведение ксенобиотиков и тем самым снижает риск развития эндогенной интоксикации организма. При его введении на фоне интоксикации организма тетра-хлорметаном уменьшаются признаки развития цитолитического и холестатического синдромов, нормализуются синтетические и обменные процессы, обусловленные повышением функциональной активности цитохром P-450-зависимой монооксигеназной системы печени на фоне торможения процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул и повышения активности эндогенной антиоксидантной системы организма.

Ключевые слова: растительные адаптогены, интоксикация, детоксицирующие системы печени.

**«PHYTOCENT» AS A NEW ADAPTOGENIC DRUG FOR SANATORIUM-RESORT TREATMENT
OF THE PATIENTS**

I.E. MATKHA NOV*, M.YU. GERASIMENKO*, L.G. AGASAROV*, L.N. SHANTANOVA**,
S.M. NIKOLAEV**, A.G. MONDODOEV**

* *Russian Scientific Center for Restorative and Resort Medicine of the Ministry of Health of RF,
Novy Arbat Street, 32, Moscow, 121099, Russia*

** *Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Russia, Sakhyanovoy 6, Ulan-Ude 670047, Russia*

Abstract. A complex adaptogenic remedy “phytocent” stimulates the detoxicative function of the liver by promoting decontamination and elimination of xenobiotics from the body and, thus, decreases the risk of endogenous intoxication development in the body. Its administration on the background of the tetrachloromethane-induced intoxication diminishes the signs of cytolytic and cholestatic syndromes development and normalizes synthetic and metabolic processes due to the increase of functional activity in P-450-dependent mono-oxygen system of the liver. These effects are conditioned by the inhibition of biomacro-molecule free radical oxidation processes and the increase of bodily endogenic antioxidant system activity.

Key words: plant adaptogenes, intoxication, detoxicative systems of the liver.

Наблюдаемое в настоящее время снижение показателей уровня здоровья населения обусловлено ухудшением экологической обстановки, психо-эмоциональным стрессом, гиподинамией и гипокинезией, снижением социальной защищенности широких слоев населения. Одним из подходов к повышению эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий, в том числе, в условиях санаторно-курортного лечения, является повышение функциональных резервов организма у лиц, ослабленных в результате воздействия неблагоприятных факторов среды или в результате перенесенных заболеваний на этапе выздоровления или реабилитации.

Среди объективных причин снижения показателей здоровья важное значение имеет увеличение ксенобиотической нагрузки на организм человека, загрязнение внутренней среды веществами, поступающими с пищей, воздухом и водой. Интенсивное поступление ксенобиотиков создает опасность развития медленной интоксикации, влекущей за собой нарушения в основных системах организма с отклонениями показателей гомеостаза и повышением риска развития заболеваний [3, 5, 12]. В этих условиях важное значение приобретают мероприятия, направленные на активацию детоксицирующих систем организма, обеспечивающих обезвреживание поступающих в организм ксенобиотиков. Одним из путей профилактики синдрома эндогенной интоксикации является назначение адаптогенных средств растительного происхождения, фармакологическая активность которых обусловлена гармоничным сочетанием биологически активных веществ, близких по структуре эндогенным соединениям организма.

В этом плане особый интерес представляет традиционная медицина, располагающая большим количеством письменных источников, в том числе – рецептурными справочниками с описанием сотен прописей лекарственных средств, прошедших многовековую практическую апробацию. Характерными особенностями указанных препаратов является многокомпонентность, обеспечивающая многоуровневое влияние на различные органы и системы организма, а также отсутствие побочных негативных эффектов при длительном применении. Нами на основе рецептурных прописей, описанных в тибетском трактате «Кунпан-Дудзи» (2008), было разработано растительное комплексное средство в виде сухого экстракта, в состав которого входит сырье следующих видов растений: девясила высокого (корневища), бадана толстолистного (черные листья), эхинацеи пурпурной (трава), шиповника (плоды) и др., условно названное «фитоцент».

Учитывая, что одним из основных органов, осуществляющих детоксикационную функцию и участвующих в реализации адаптогенного действия, является печень, целью настоящей работы явилось определение влияния комплексного растительного средства «фитоцент» на функциональное состояние печени лабораторных животных при ее токсическом повреждении тетрахлорметаном.

Материалы и методы исследования. Экспериментальная работа проведена на белых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180-200 г, полученных из питомника РАН «Столбовая». Животные находились в стандартных условиях вивария ИОЭБ СО РАН в соответствии с «Правилами лабораторной практики (GLP)», Приказа МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Эксперименты осуществлялись в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Протокол исследований согласован с этической комиссией Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 19 от 16.11.2005). Острое токсическое повреждение печени у крыс воспроизводили путем подкожного введения 50% (в/в) масляного раствора тетрахлометана (CCl_4) в объеме 0,4 мл/100 г 1 раз в день в течение 3 дней [2, 6]. Животным опытной группы 1 водный раствор испытуемого средства вводили интрагастрально в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение 21 дня. В качестве препарата сравнения использовали деалкоголизированный водный раствор элеутерококка экстракта жидкого в изозффективной дозе 5,0 мл/кг, который вводили в аналогичном режиме животным опытной группы 2. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Для оценки фармакотерапевтической эффективности указанного средства на 7, 14 и 21 сутки опыта в сыворотке крови животных определяли активность ферментов – маркеров патологического процесса: *аланин- и аспаратаминотрансферазы* (АлТ, АсТ), щелочной фосфатазы, а также содержание общего билирубина на анализаторе «*Sapphire 400*» (Япония). Содержание гликогена в печени определяли по методу *S. Seifter* [13]. Желчеобразовательную и желчевыделительную функцию печени оценивали по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи, в которой определяли содержание основных ее ингредиентов [6]. Для оценки экскреторно-поглотительной функции печени определяли скорость выведения бромсульфалеина с желчью [7]. Состояние монооксигеназной системы печени оценивали по содержанию цитохрома *P-450* в гомогенате [11] и скорости его инактивации [1]. В отдельной серии экспериментов детоксицирующую функцию печени оценивали на нтактных животных по времени наркотического сна, индуцированного однократным внутривентральным введением раствора гексенала в дозе 70 мг/кг. Испытуемое средство в дозе 100 мг/кг вводили животным однократно внутривентрально за 1 час до введения гексенала. О продолжительности гексеналового сна судили по времени пребывания животных в боковом положении. Интенсивность процессов *свободнорадикального окисления* (СРО) биомолекул оценивали по содержанию *малонового диальдегида* (МДА) в сыворотке крови [9] и в гомогенате печени [8]; для оценки состояния антиоксидантной системы в сыворотке крови определяли активность каталазы [4] и содержание восстановленного глутатиона [10]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Полученные данные приведены в табл. 1-4.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют, что интоксикация крыс тетрахлорметаном сопровождается развитием цитолитического и холестатического синдромов, на что указывает существенное повышение активности аминотрансфераз (АлТ и АсТ), щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови животных контрольной группы (табл. 1). Курсовое введение «фитоцента» на фоне интоксикации крыс тетрахлорметаном оказывает выраженное гепатопротекторное влияние, о чем свидетельствует снижение активности ферментов – маркеров острого повреждения печени. Так, на 7 сутки эксперимента у животных, получавших указанное фитосредство, отмечалась тенденция к снижению активности ферментов и концентрации билирубина. 14-дневное введение средства сопровождалось достоверным уменьшением выраженности патологического процесса, о чем свидетельствует снижение активности АлТ и АсТ соответственно на 24 и 36%; активности щелочной фосфатазы – на 30% и уменьшение содержания билирубина – на 35% по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы. При исследовании на 21 сутки эксперимента у крыс опытной группы активность указанных ферментов и содержание билирубина в крови достигали значений физиологиче-

ческой нормы, тогда как в контроле указанные показатели оставались выше, чем у интактных крыс. Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что курсовое введение «фитоцента» стимулирует синтетическую функцию печени, в частности – процессы гликогенеза: на 7 и 14 сутки эксперимента концентрация гликогена в гомогенате печени была выше на 45 и 31% соответственно, чем у животных контрольной группы. При этом препарат сравнения оказывал аналогичное гепатопротекторное действие, нормализуя показатели цитолитического синдрома на более ранних сроках патологического процесса.

Таблица 1

Влияние «фитоцента» на биохимические показатели сыворотки крови белых крыс при повреждении печени тетрахлорметаном

Показатели	Группы животных			
	Интактная	Контрольная (CCL ₄)	Опытная 1 (CCL ₄ +центафит)	Опытная 2 (CCL ₄ +элеутерококк)
7 сутки				
АлТ, ед/л	88,2±18,52	126,5±24,60	113,8±18,27	119,2±23,05
АсТ, ед/л	63,5±8,03	98,3±7,05	93,0±6,54	103,3±8,45
ЩФ, ед/л	113,5±10,29	223,5±30,29	217,7±32,06	224,8±32,44
Билирубин общий, мкмоль/л	5,0±0,43	13,5±0,14	12,4±0,11	12,1±1,27
Гликоген, мг%	1858,0±40,35	392,4±20,80	440,0±13,95	486,0±26,83
14 сутки				
АлТ, ед/л	88,2±18,52	154,0±10,25	102,2±9,75*	115±8,47*
АсТ, ед/л	63,5±8,03	130,7± 3,6	83,7±6,84*	100,5±7,36*
ЩФ, ед/л	113,5±10,29	227,3±8,04	157,2±9,17*	178,0±10,0
Билирубин общий, мкмоль/л	5,0±0,43	14,9±0,16	9,7±0,10*	10,1±1,37
Гликоген, мг%	1858,0±40,35	569,0±41,55	1429,4±79,5*	1082,0±102,6*
21 сутки				
АлТ, ед/л	88,2±18,52	116,3±0,14	92,0±0,11*	95,4±3,45*
АсТ, ед/л	63,5±8,03	104,7±10,05	61,0±0,13*	70,5±4,92*
ЩФ, ед/л	113,5±10,29	152,0±7,48	122,4±15,11*	126,7±15,20*
Билирубин общий, мкмоль/л	5,0±0,43	8,3±0,76	5,6±0,09*	5,3±0,23*
Гликоген, мг%	1858,0±40,35	980,1±10,18	1811,0±123,00*	1560,5±18,05*

Примечание: * – здесь и далее значения, достоверно отличающиеся от данных контрольной группы при $P < 0,05$; в каждой группе на соответствующих сроках было по 8–10 животных

Как следует из данных, представленных в табл. 2, курсовое введение «фитоцента» животным оказывает умеренное стимулирующее влияние на желчевыделительную функцию печени: скорость секреции желчи повышалась на 17-35% по сравнению с данными у крыс контрольной группы. Вместе с этим, установлено, что введение испытуемого фитосредства на фоне токсического повреждения печени активировало желчеобразовательную функцию печени, о чем свидетельствует повышение содержания желчных кислот, билирубина и холестерина в сецернируемой желчи. Наиболее выраженное действие проявлялось в отношении желчных кислот, их содержание в желчи увеличивалось почти на 70% по сравнению с показателями у животных контрольной группы.

Таблица 2

Влияние «фитоцента» на желчевыделительную и желчеобразовательную функцию печени белых крыс при токсическом повреждении печени (14 сутки наблюдения)

Показатели		Группы животных		
		Интактная	Контрольная (CCL ₄)	Опытная 1 (CCL ₄ +фитоцент)
Скорость секретиции желчи в течение 4 ч, мг/мин/100 г	1 ч	6,7±0,52	3,3±0,15	3,6±0,24
	2 ч	6,1±0,24	2,8±0,26	4,0±0,15*
	3ч	6,2±0,61	3,3±0,15	5,3±0,23*
	4 ч	5,6±0,48	4,0±0,14	4,4±0,16*
Общее кол-во желчи, мг/100 г		1489±138	809±67	976±23*
Желчные к-ты, мг/100 г		6,19	3,55	6,01
Билирубин, мг/100 г		0,087	0,069	0,070
Холестерин, мг/100 г		0,065	0,053	0,056

Из данных, приведенных в табл. 3 следует, что введение тетрахлорметана белым крысам сопровождается выраженным нарушением экскреторно-выделительной и детоксицирующей функции печени, на что указывает задержка элиминации *бромсульфалеина* (БСФ) из организма и удлинение наркотического сна, индуцированного введением гексенала. На фоне курсового введения испытуемого фитосредства скорость элиминации БСФ с желчью повышается на 25%, а время гексеналового сна уменьшается в среднем на 30% по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы. Учитывая, что метаболизм и обезвреживание гексенала осуществляется в печени, можно полагать, что испытуемое средство стимулирует детоксицирующую функцию печени. Исследование функциональной состоятельности монооксигеназной системы печени показало, что повышение ее детоксицирующей функции под влиянием испытуемого средства обусловлено повышением содержания цитохрома *P-450* в микросомальной фракции в 2,3 раза по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Кроме того, у крыс опытной группы 1 отмечается менее выраженная инактивация восстановленного гемопротеида: скорость перехода цитохрома *P-450* в функционально неактивный цитохром *P-420* уменьшается на 54% по сравнению с данными в контроле.

Таблица 3

Влияние «фитоцента» на экскреторно-эвакуаторную и детоксицирующую функции печени белых крыс при интоксикации тетрахлорметаном (14 сутки)

Группы животных	Интактная	Контрольная (CCL ₄)	Опытная 1 (CCL ₄ +фитоцент)
Период полувыведения БСФ, %	100	144	120
Продолжительность гексеналового сна, мин	28,5 ± 1,65	53,2 ± 3,48	38,8 ± 2,54*
Содержание цитохрома <i>P-450</i> , нмоль/мг белка	0,72± 0,045	0,24± 0,016	76,7± 3,25*
Инактивация цитохрома <i>P-450</i> , %	28,7± 1,32	0,55± 0,025*	35,2± 2,08*

Установлено, что повреждение печени тетрахлорметаном сопровождается индукцией процессов СРО биомакромолекул (табл. 4). Как следует из приведенной таблицы, курсовое введение животным «фитоцента» сопровождается снижением концентрации МДА в сыворотке крови и гомогенате печени соответственно на 48 и 30% по сравнению с аналогичными показателями в контроле, что указывает на снижение выраженности свободнорадикальных процессов у животных опытной группы 1. Одновременно с этим, под влиянием испытуемого средства наблюдается повышение потенциала антиоксидантной системы: активность каталазы в сыворотке крови повышалась на 90%, а содержание восстановленного глутатиона - на 50% по сравнению с таковыми у крыс контрольной группы. Показано, что антиоксидантная активность «фитоцента» несколько превосходила таковую у препарата сравнения.

Влияние «фитоцента» на содержание продуктов СРО в тканях и активность каталазы у белых крыс при остром повреждении печени тетрахлорметаном (14 суток)

Группы животных	МДА в гомогенате печени, нмоль/г	МДА в сыворотке крови, мкмоль/мл	Каталаза, мкат/л	Восст. глутатион, ммоль/л
Интактная	0,35±0,02	2,1±0,16	1,8±0,11	24,3±2,40
Контрольная (CCL ₄)	0,79±0,05	5,7±0,36	1,0±0,25	11,5±1,95
Опытная 1 (CCL ₄ +центафит)	0,53±0,04*	3,0±0,15*	2,5±0,25*	25,5±2,40*
Опытная 2 (CCL ₄ +элеутерококк)	0,60±0,02*	4,1±0,12*	1,9±0,17*	26,3±1,36

Таким образом, исследование комплексного растительного средства «фитоцент» показало, что его курсовое введение белым крысам при интоксикации тетрахлорметаном стимулирует детоксицирующую функцию печени, ускоряя обезвреживание и выведение ксенобиотиков. На фоне введения испытуемого фитосредства уменьшаются признаки развития цитолитического и холестатического синдромов, а также нормализуются синтетические и обменные процессы в печени животных. Показано, что активация детоксицирующей функции печени под влиянием указанного средства обусловлена повышением функциональной активности цитохром P-450-зависимой монооксигеназной системы печени на фоне торможения процессов свободнорадикального окисления биомолекул и повышения активности эндогенной антиоксидантной системы организма, благодаря чему обеспечивается стабилизация мембранных структур гепатоцитов и нормализуется функционирование мембраносвязанных ферментных систем не только печени, но и организма в целом.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что «фитоцент» оказывает комплексное восстанавливающее влияние на параметры функционального состояния печени благодаря широкому спектру биологически активных веществ, содержащихся в его составе. Можно полагать, что на фоне коррекции функций печени и снижения риска развития эндогенной интоксикации организма, можно добиться улучшения общего состояния пациентов, находящихся на стадии выздоровления. Учитывая, что в общей системе оздоровительно-реабилитационных мероприятий важное место занимает санаторно-курортное лечение, полученные результаты аргументируют применение адаптогенного средства «фитоцент» для повышения его эффективности.

Литература

1. Бачманова Г.И. Реконструкция монооксигеназной системы микросом печени: Автореф. дисс. д. мед. наук. М., 1983. 25 с.
2. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С. 228–232.
3. Воробьева О.В. Стресс и расстройства адаптации // РМЖ. 2009. Т. 17, № 11. С. 789–794.
4. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Методы определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. №1. С. 16–19.
5. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний. Улан-Удэ, 2012. 286 с.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. Миронова А.Н. Москва, 2012. 398 с.
7. Соловьев В.И., Егоренко Г.Г., Фирсов А.А. Использование математической модели фармакокинетики при изучении функции печени у белых крыс методом бромсульфалеиновой пробы // Лабораторное дело. 1976. № 9. С. 538–542.
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М., 1977. С. 66–68.
9. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабораторное дело. 1981. №4. С. 209–211.
10. Akerboom T. P. M., Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples // Methods Enzymol. 1981. V.77. P. 373–382.
11. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment liver microsomes. Solubilization, purification and properties // J. Biol. Chem. 1964. №2. P. 2379–2385.

12. Panossian A., Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity // *Pharmaceuticals*. 2010. №3. P. 188–224.
13. Seifter S. The estimation of Glycogen with the Antron Reagent // *Arch. Biochem.* 1950. Vol. 25. P. 191–200.

References

1. Bachmanova G.I. Rekonstruktsiya monooksigenaznoy sistemy mikrosom pecheni [reconstruction of the monooxygenase system of liver microsomes][dissertation]. Moscow (Moscow region); 1983. Russian.
2. Vengerovskiy AI, Markova IV, Saratikov AS. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu gepatozashchitnoy aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv [Methodological guidelines for the study of hepatoprotective activity of pharmacological substances]. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Moscow; 2000. Russian.
3. Vorob'eva OV. Stress i rasstroystva adaptatsii [Stress and adjustment disorders]. *RMZh*. 2009;17(11):789-94. Russian.
4. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. Metody opredeleniya aktivnosti katalazy [Methods for the determination of catalase activity]. *Laboratornoe delo*. 1988;1:16-9. Russian.
5. Nikolaev SM. Fitofarmakoterapiya i fitofarmakoprolifaktika zabolevaniy [Fitofarmacija and phytopharmacological diseases]. Ulan-Ude; 2012. Russian.
6. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals]. Chast' pervaya. pod red. Mironova AN. Moscow; 2012. Russian.
7. Solov'ev VI, Egorenko GG, Firsov AA. Ispol'zovanie matematicheskoy modeli farmakokinetiki pri izuchenii funktsii pecheni u belykh krysov metodom bromsul'faleinovoy proby [Use of mathematical models of pharmacokinetics in the study of the liver in white rats by the method of bromsul'faleinovy samples]. *Laboratornoe delo*. 1976;9:538-42. Russian.
8. Stal'naya ID, Garishvili TD. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid.]. *Sovremennye metody v biokhimii*. Moscow; 1977. Russian.
9. Temirbulatov RA, Seleznev EI. Metod povysheniya intensivnosti svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidsoderzhashchikh komponentov krovi i ego diagnosticheskoe znachenie [Method of increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value]. *Laboratornoe delo*. 1981;4:209-11. Russian.
10. Akerboom TPM., Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol*. 1981;77:373-82.
11. Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment liver microsomes. Solubilization, purification and properties. *J. Biol. Chem*. 1964;2:2379-85.
12. Panossian A, Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals*. 2010;3:188-224.
13. Seifter S. The estimation of Glycogen with the Antron Reagent. *Arch. Biochem*. 1950;25:191-200.

Библиографическая ссылка:

Матханов И.Э., Герасименко М.Ю., Агасаров Л.Г., Шантанова Л.Н., Николаев С.М., Мондодоев А.Г. Новое адаптогенное средство «фитоцент» для санаторно-курортного лечения больных // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2017. №4. Публикация 2-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-15.pdf> (дата обращения: 30.11.2017). DOI: 10.12737/article_5a3211d56b98c0.87736162.