

# ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ФИТОАДАПТОГЕНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

И.Г. Печенкина, С.В. Козин, Л.А. Павлова, Е.Д. Рыбакова

Лаборатория биологически активных соединений НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва)

## Experience and prospects of an experimental study of hepatoprotective activity of adaptogens in chronic toxic liver diseases

I.G. Pechenkina, S.V. Kozin, L.A. Pavlova, E.D. Rybakova

Sechenov First Moscow State Medical University, Research Institute of Pharmacy, bioactive compound laboratory (Moscow, Russia)

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной научной литературы по изучению гепатопротекторных свойств фитоадаптогенов. Подробно рассмотрены наиболее интересные экспериментальные работы, проводимые с различными лекарственными препаратами на основе адаптогенов. Изучены методические подходы, использованные для исследования различных аспектов защитного действия препаратов в отношении печени. Обозначены перспективные направления в экспериментальных работах в этой области, требующие дальнейших разработок. Отражена важность и актуальность результатов этих исследований для создания новых гепатопротекторных препаратов на основе биологически активных веществ с неспецифическим (адаптогенным) действием.

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, адаптогены, токсические поражения печени.

### RESUME

The article presents an overview of the russian and foreign scientific literature on the study of hepatoprotective properties of phytoadaptogens. The most interesting experimental work carried out with various preparations based on adaptogens are discussed in detail. Studied methodological approaches were used to research various aspects of the protective effect of drugs on the liver. Promising areas designated in the experiments in this area that needs further development. The importance and relevance of these findings to create new hepatoprotective drugs based on biologically active substances with nonspecific (adaptogenic) effect is reflected.

**Keywords:** hepatoprotectors, adaptogens, toxic liver diseases.

В процессе жизнедеятельности современный человек контактирует с большим количеством токсических ксенобиотиков (пищевые консерванты, продукты бытовой химии, лекарственные препараты, алкоголь и др.). Одним из наиболее часто поражаемых при воздействии токсинов органов является печень, поскольку именно в ней осуществляются основные метаболические процессы, направленные на их биотрансформацию, в ходе которых из ряда токсикантов зачастую образуются еще более опасные вещества [1]. В связи с этим перед современной медициной стоит актуальная задача – разработка действенных и безопасных методов профилактики и лечения токсических поражений печени [2, 3, 4]. Одним из путей ее решения является использование лекарственных препаратов, защищающих печень

от воздействия повреждающих факторов и ускоряющих ее восстановление после него – гепатопротекторных препаратов.

По современным представлениям действие гепатопротекторных средств может реализовываться с помощью следующих механизмов [5]:

- посредством антиоксидантного – витамины (ретинол,  $\alpha$ -токоферол, пантотеновая кислота и др.), средства на основе растительных полифенолов (легалон, силибор, фламин и т.д.), тиолы (цистеин, N-ацетилцистеин);

- способствование репарации мембран гепатоцитов – препараты фосфолипидов (эссенциале, липостабил);

- стимуляции регенерации паренхимы печени (метионин, кальция пангамат, цитидин, оротовая кислота).

Для профилактики и лечения печеночных

поражений в настоящее время рекомендуется к использованию множество лекарственных средств в том числе и растительного происхождения. Благодаря своему гепатопротекторному действию они предотвращают и/или нормализуют нарушения функционирования печени и способствуют ее структурной сохранности, обладая при этом высокой безопасностью даже при длительном систематическом применении [6, 7, 8, 9, 10].

В ряду растительных средств, с выраженным гепатопротекторным действием, особое место занимают лекарственные препараты, повышающие неспецифическую резистентность и адаптационные возможности организма – фитоадаптогены [11].

Основным фармакологическим свойством фитоадаптогенов является способность действовать неспецифично и универсально, расширяя границы адаптации человека к внешним экстремальным факторам различной природы (стрессам, различным видам радиаций, резким климатическим изменениям, физическим нагрузкам, интоксикациям отравляющими веществами с различным токсическим механизмом и т.д.). При этом их действие проявляется, в том числе, в предохранении тканей от деструкции, антиоксидантном и мембраностабилизирующем действии, оптимизации обменных процессов, а не за счет их стимуляции. Систематическое применение этих препаратов ведет к формированию структурного следа адаптации [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Также обязательными свойствами фитоадаптогенов являются их высокая безопасность, низкая токсичность, отсутствие привыкания и отрицательного последствия даже при длительном систематическом применении [19]. Эти особенности позволяют использовать регулярный прием фитоадаптогенов в качестве превентивной меры при угрозе воздействия неблагоприятного фактора [14].

В многочисленных экспериментах фитоадаптогены доказали свою безопасность и высокую эффективность в отношении различных ядов, обладающих разнонаправленным токсическим действием на органы и ткани, в том числе обращает на себя внимание их выраженная гепатопротекторная активность, что было доказано в отношении таких экологически опасных ядов, как хлорорганические, тетрациклин, алкоголь и др. [1, 20, 21, 22, 23].

Так, в работе Е.В. Крюковской [24] исследовали антитоксическую активность настойки аралии на лягушках при острой интоксикации четыреххлористым углеродом (в дозе 0,1 мл

2,5 % масляного раствора  $CCl_4$ ). На основе полученных экспериментальных данных были сделаны выводы о том, что настойки аралии оказывали выраженное профилактическое действие при интоксикации  $CCl_4$ , усиливали процессы детоксикации, о чем достоверно свидетельствовали задержка сроков угасания и ускорение восстановления рефлексов ЦНС и снижение процента гибели экспериментальных животных.

В экспериментах на белых мышах Л.Н. Шантанова [25] доказала, что комплексный фитоадаптоген Кардекаим, содержащий кардамон, девясил, карагану, имбирь, созданный по прописи тибетской медицины, после однократного введения достоверно проявлял антитоксическое действие в отношении четыреххлористого углерода.

Более подробно остановимся на работе Д.С. Молоковского [21]. На модели острой интоксикации четыреххлористым углеродом (2,5 мл/кг) на мышах были проведены исследования целого ряда фитоадаптогенов: препаратов женьшеня как природного, так и биотехнологического происхождения, настоек аралии, заманихи, лимонника, экстрактов корней родиолы и элеутерококка. В результате экспериментов было выявлено, что профилактическое применение препаратов фитоадаптогенов способствует сохранению детоксикационной функции печени, тормозит активацию перекисного окисления липидов, вызванную  $CCl_4$ , уменьшает выраженность нарушений проницаемости мембран гепатоцитов. Также отмечалась тенденция к повышению гликогена в печени, содержание которого снижалось при действии тетрахлоруглерода. Критериями оценки защитного действия препаратов в отношении печени служили показатели ферментов, характеризующих функцию печени (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, альдолаза), продолжительность тиопенталового наркоза и содержание малонового диальдегида, гистоморфологическая картина печени. Защитное действие фитоадаптогенов автор связывает с антиоксидантными свойствами этих препаратов, а терапевтическую эффективность – с влиянием на восстановительные биосинтетические процессы в печени.

Необходимо отметить тот факт, что в данной работе экстракт родиолы розовой, вводимый в дозе 15 мл/кг массы животного, не проявил той высокой эффективности, которая была отмечена другими авторами. Дальнейшие исследования препаратов родиолы розовой показали, что столь неожиданно низкие результаты

связаны с использованием Д.С. Молоковским неоправданно высоких доз родиолы. Так, в работах Л.В. Левиной [26] и А.И. Елькина [27] было доказано, что экстракт родиолы проявляет свой максимальный терапевтический эффект в дозах не превышающих 1 мл/кг, более того, при увеличении дозы эффективность снижается.

В серии экспериментов при интоксикации гепатотоксином  $CCl_4$  выраженное защитное действие проявляет не только экстракт родиолы розовой, но и выделенные из него вещества (розин, салидрозид, розавин). При этом гепатопротекторный эффект усиливался при их длительном применении [28, 29, 30].

Стоит отметить также исследование антиоксидантных свойств салидрозида (в дозах 20, 50 и 100 мг/кг), проводимое Yan-Ling Wu и соавторами [31], на мышцах мужского пола при острой интоксикации модельным гепатотоксином парацетамолом (однократное введение в дозе 300 мг/кг внутрибрюшинно). Результаты гистологического и иммуногистохимического анализов показали, что салидрозид препятствует снижению уровня внутриклеточного глутатиона и повреждению гепатоцитов продуктами ПОЛ.

В экспериментальных работах [13, 14] профилактическое применение препаратов элеутерококка уменьшало последствия острого отравления четыреххлористым углеродом. При этом было выявлено, что антиоксидантное действие элеутерококка и других адаптогенов усиливается при курсовом применении и обусловлено его неспецифическим, резистогенным и адаптогенным действием.

Обращает на себя внимание, что свое гепатопротекторное действие фитоадаптогены демонстрировали и в экспериментах, где в качестве модельных ядов использовались вещества, в механизме токсического действия которых поражение печени не являлось основным.

Так, в исследованиях А.И. Елькина [27] при интоксикациях животных рядом отравляющих веществ (анилином, азотистокислым натрием, хлорофосом, несимметричным диметилгидразином) препараты женьшеня, родиолы розовой нормализовали показатели, характеризующие функцию печени. Более того, их антиоксидантное действие автор связывает, в том числе и с защитой гликогенсинтезирующей и обезвреживающей функцией печени. Также можно отметить, что в экспериментальных работах (при интоксикации несимметричным диметилгидразином) защитные свойства родиолы в отношении печени во многом были сходны с таковыми у экстракта элеутерококка, а в ряде случаев превосходили его.

Любопытно отметить, что в экспериментальной работе по изучению антиоксидантных свойств экстракта родиолы и настойки из биомассы культуры ткани родиолы розовой в условиях хронической интоксикации крыс фосфорорганическими инсектицидами (хлорофосом и карбофосом) С.В. Козиным были обнаружены их защитные свойства по отношению к печени [1]. Это проявлялось в нормализации ряда биохимических, энзимологических показателей, характеризующих сохранность печени, а также гистоморфологической картины печени. Автор связывает защитное действие препаратов родиолы в отношении изученных фосфорорганических инсектицидов, в том числе и с их гепатопротекторным действием.

Таким образом, можно сделать вывод, что рядом препаратов фитоадаптогенов протекторное действие, в частности антиоксидантное, реализуется в том числе, с помощью их гепатопротекторных свойств.

Необходимо отметить, что изучение фармакологического действия фитоадаптогенов имеет свои особенности, как то: необходимость длительного применения препаратов для развития максимального терапевтического эффекта; необходим подбор адекватной дозы фитоадаптогена, поскольку их кривая «доза-эффект» имеет «куполовидный» характер и неосторожное повышение дозы может привести к снижению или даже утрате эффекта [14]; также нужно обратить внимание на то, чтобы экспериментальные модели неблагоприятных воздействий не должны были быть очень жесткими, иначе препараты не обнаружат фармакологического действия. Рассмотрим подробнее описанные в доступной литературе экспериментальные модели токсических поражений печени, используемые для изучения гепатопротекторных свойств фитоадаптогенов.

Так в работе Д.С. Молоковского [21] при изучении нарушений в гепатоцитах и механизмов гепатопротекторных свойств фитоадаптогенов (настойки листьев и корней женьшеня, корней аралии, препараты из культуры тканей женьшеня, экстракты корней родиолы и элеутерококка) использовалась модель острого токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом. Гепатотоксин подкожно вводился животным в дозе 2,5 мл/кг массы животного в виде 50 % масляного раствора. Для оценки морфофункциональных нарушений в гепатоцитах через 18–20 часов после инъекции  $CCl_4$  брали кровь и печень у подопытных животных. Показателем оценки детоксицирующей функции печени, который

свидетельствует о сохранности гепатоцитов в экспериментах, служил барбитуратовый тест (с использованием гексенала и тиопентала натрия). О функциональной сохранности печени, судили по продолжительности наркотического сна, которая фиксировалась по показателю «бокового положения» животных. Экскреторную функцию печени оценивали по показателю бромсульфалеиновой пробы. У крыс, получавших  $CCl_4$ , была резко снижена скорость выведения бромсульфалеина из крови, что свидетельствует о функциональных нарушениях в печени.

При изучении **профилактического** действия фитоадаптогенов препараты вводили превентивно в течение 6–7 дней один раз в сутки внутривенно в дозе 15 мл/кг, последнее введение проводилось минимум за 16–18 часов до введения  $CCl_4$  в дозе 2,5 мл/кг 50 % масляного раствора.

При изучении **лечебного** гепатопротекторного действия фитопрепаратов четыреххлористый углерод вводился аналогично в дозе 5 мл/кг массы тела животного. После инъекции токсина животные получали фитоадаптогены в течение 6–7 дней. Через 24 часа после последнего введения фитопрепаратов проводили тиопенталовый тест, а также забор крови и печени животных.

К сожалению, в этой работе использовалась единая доза для всех фитоадаптогенов. То есть не были учтены индивидуальные особенности зависимости эффекта от дозы каждого препарата. Это проявилось, в частности, в том, что не был обнаружен гепатопротекторный эффект экстракта родиолы розовой.

Интересно также отметить работу Ji-Xing Nan и соавторов [32], в которой при исследовании гепатопротекторной активности водного экстракта корней родиолы сахалинской на крысах мужского пола (перорально в дозах 50, 100, 200 мг/кг в течение 28 дней) в качестве гепатотоксина использовался четыреххлористый углерод. Гепатотоксин смешивали с равным объемом кукурузного масла и вводили перорально в дозе 1 мл/кг массы животного 2 раза в неделю в течение 28 дней. Для оценки морфофункциональных нарушений в гепатоцитах через 3 дня после введения последней дозы  $CCl_4$  брали кровь и печень у подопытных животных. Оценивались уровни активности аспартат- и аланинаминотрансферазы, содержание альбумина, уровни гидроксипролина и малонового диальдегида и гистологические изменения печени.

Также нам представляется перспективным рассмотреть некоторые экспериментальные модели интоксикаций, которые использова-

лись для изучения других растительных лекарственных средств. Возможно, что некоторые из них впоследствии можно будет использовать в исследованиях фитоадаптогенов.

Так, А.Ю. Тереховым [33] для изучения защитного действия биологически активных веществ из цветков бархатцев распростертых использовались индометациновая и тетрафторуглеродная модели гепатопатий. Эксперимент проводился на белых беспородных мышках и крысах обоего пола. Модель  $CCl_4$  – гепатоза воспроизводили путем введения внутривенно через зонд 3 раза через день 50 % масляного раствора  $CCl_4$  в вазелиновом масле в дозе 0,15 мл/100 г массы животного, либо 50 % масляный раствор  $CCl_4$  вводили подкожно 0,4 мл/100 г массы 1 раз в сутки в течение четырех дней. Экспериментальная модель острого поражения печени индометацином воспроизводили следующим образом: индометацин в виде водной суспензии в дозе 10 мг/кг массы животного перорально вводили животным трехкратно (один раз в сутки каждый день). Оценку функционального состояния печени при остром  $CCl_4$ -гепатозе и индометациновом поражении проводили по следующим показателям: активность аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, холинэстеразы в сыворотке крови, тимоловой пробе сыворотки крови, содержанию общего и связанного билирубина в сыворотке крови, содержанию холестерина, триглицеридов, фосфолипидов в сыворотке крови и печени, содержанию белка и гликогена в печени, гистологической картине печени животных.

В экспериментальных работах, проводимых А.И. Венгеровским [2], изучалась способность гепатозащитных средств – эплира и салсоколины устранять структурно-метаболические и функциональные нарушения в печени при различных токсических гепатитах. Мыши получали ежедневно в течение шести суток внутривенно изучаемые гепатопротекторы и 1 мл/кг  $CCl_4$  в 10 % растворе оливкового масла. Через зонд крысам вводили изучаемые препараты и в те же сроки один из перечисленных гепатотоксинов:  $CCl_4$  – 1,25 мл/кг в 50 % масляном растворе в течение четырех дней; парацетамол – 2500 мг/кг в 25 % суспензии на крахмальной слизи 2 дня; аллиловый спирт – 100 мг/кг в 1 % водном растворе 2 дня; D-галактозамин – 500 мг/кг в 5 % водном растворе 2 дня; гидразин солянокислый – 200 мг/кг в 2 % водном растворе 2 дня. Далее определяли выживаемость животных, динамику массы тела, относительную массу печени, дли-

тельность гексеналового сна, бромсульфалеиновую пробу и целый ряд других показателей, характеризующих функциональное состояние печени: гистологическое строение, содержание РНК, белка, гликогена, активность ферментов печени, ультраструктуру гепатоцитов, экскреторную функцию печени, антитоксическую функцию печени, содержание, скорость образования продуктов ПОЛ и активность антиоксидантной системы печени, содержание фракций липидов и фосфолипидов печени, содержание липидов, белка, глюкозы, активность ферментов печеночного происхождения в крови.

Для изучения фармакотерапии фитопрепаратами (экстракт горечавки бородачой, экстракт зубчатки, желчегонный, антигепатотоксический чай, калефлон) поврежденных органов гепатобилиарной системы С.М. Николаев [34] использовал модель острой интоксикации печени тетрахлоуглеродом. Белым крысам вводили 50 % масляный раствор  $CCl_4$  в дозе 4 мл/кг массы животного ежедневно в течение четырех дней. Динамика процессов свободнорадикального окисления липидов печени фиксировалась с помощью метода хемилюминесценции.

В экспериментальной работе Surendra Kr. Sharma и соавторов [35] для изучения гепатопротекторных свойств спиртового экстракта корней винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) использовалась тетрахлоуглеродная модель токсического гепатита. В течение 7 дней однократно ежедневно крысы получали 0,5 мл/кг 50 % масляного раствора  $CCl_4$  внутрибрюшинно. На восьмой день проводили декапитацию и забор крови и образцов ткани печени. Функциональное состояние печени после интоксикации оценивали по следующим показателям: активность аспартат- и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержание билирубина в сыворотке крови и по гистологической картине печени животных.

Еще одним экспериментальным гепатотоксином является тетрациклин, используемый в работе Н.Ю. Баган [20]. Этот антибиотик обладает прямым повреждающим действием на печень и относится к ингибиторам ферментов. В эксперименте крысам внутрижелудочно вводили в виде взвеси на 1 % крахмальном клейстере с помощью шприца и металлического катетера по 0,5 г/кг, ежедневно в течение пяти дней. В качестве второго повреждающего агента использовали четыреххлористый углерод. Животным под кожу вводили 50 % масляный раствор  $CCl_4$  в дозе 4 мл/кг массы животного ежедневно в течение четырех дней.

Занимаясь исследованием гепатопротек-

торных свойств фитоадаптогенов, по нашему мнению, более пристальное внимание следует уделить хроническим печеночным интоксикациям поскольку в большинстве случаев токсические вещества попадают в организм человека маленькими дозами и в течение длительного времени (прием лекарственных препаратов, потребление алкоголя, контакт с пищевыми консервантами, химическими веществами, используемыми в промышленности, сельском хозяйстве, быту и т.д.). Однако анализ доступной литературы показал, что в экспериментальных работах моделировались преимущественно острые печеночные интоксикации, и недостаточно внимания уделялось направленному изучению гепатопротекторных свойств фитоадаптогенов на моделях хронической печеночной интоксикации гепатоспецифическими токсинами.

Ряд авторов связывают гепатопротекторное действие фитоадаптогенов с их антиоксидантным, мембраностабилизирующим, репарационным механизмами [13, 14].

Одним из основных патогенетических механизмов развития различных патологий, в том числе токсических поражений печени, является активация перекисных процессов, что приводит к повреждению свободными радикалами мембранных клеточных структур и, соответственно, нарушению клеточных функций [36].

Многочисленными экспериментами, проводимыми как на моделях *in vitro* [26, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46], так и на моделях *in vivo* [8, 9, 21, 26, 32, 41, 43, 47, 48, 49, 50], была доказана высокая антиоксидантная активность фитоадаптогенов. Их антиоксидантное действие может осуществляться как за счет прямого ингибирования реакций свободнорадикального окисления, так и через активацию эндогенной антиоксидантной системы организма.

Так в работе Д.С. Молоковского [21], было выявлено, что препараты женьшеня и других фитоадаптогенов значительно ослабляли и в некоторых случаях полностью предотвращали активацию ПОЛ в печени при  $CCl_4$ -индуцированном гепатите, что подтверждалось снижением уровня малонового диальдегида в крови экспериментальных животных. Показатель концентрации малонового диальдегида используется для оценки эффективности антиоксидантов в опытах *in vivo*, благодаря тому, что его концентрация прямо пропорциональна интенсивности процессов свободнорадикального окисления. В экспериментах при модельных интоксикациях аллоксаном и четыреххлористым углеродом – веществами, обладающими сво-

боднорадикальным механизмом повреждения, по мнению автора, элеутерококк проявил анти-токсическое действие, связанное с прямым или косвенным антиоксидантным действием.

По мнению И.В. Дардымова [12], одним из вероятных способов осуществления защитного действия женьшеня и элеутерококка может быть как прямое влияние на свободные радикалы, так и опосредованно через увеличение количества НАДФН (донора водорода). Автор также экспериментально подтвердил антирадикальное действие элеутерококка при профилактическом применении суммы элеутерозидов при интоксикации аллоксаном. Работы зарубежных авторов также подтверждают антиоксидантное действие препаратов на основе женьшеня и элеутерококка антиоксидантное действие препаратов на основе женьшеня и элеутерококка [50, 51, 52, 54, 55].

Таким образом, с высокой степенью вероятности можно утверждать, что в гепатопротекторных свойствах при антитоксическом действии фитоадаптогенов большую, если не ведущую роль, играет антиоксидантный механизм.

Также в качестве одного из возможных механизмов гепатопротекторного действия фитоадаптогенов при токсических поражениях печени можно предположить их мембраностабилизирующее действие.

В частности, в экспериментах по методике А.Н. Ванюшкина [55, 56] изучалось мембранотропное действие фитоадаптогенов. Методика основана на оценке резистентности мембран эритроцитов человека. Опираясь на то, что фитоадаптогены, как было сказано выше, обладают антиоксидантными свойствами, предположили, что они способны проявлять мембраностабилизирующие свойства. Метод позволил выявить выраженное мембраностабилизирующее действие фитоадаптогенов (родиолы розовой, женьшеня, элеутерококка, аралии, левзеи), которое зависит от содержания в них специфических БАВ.

Экспериментальные данные позволили предположить, что одним из важнейших механизмов гепатопротекторного действия фитоадаптогенов, а именно их лечебного действия после поражения печени токсином, является способность повышать репаративные процессы в печени [14, 57].

Так рядом авторов [12, 14, 57, 58] в экспериментах на животных была доказана способность препаратов элеутерококка и родиолы розовой в значительной мере ускорять восстановление печени после частичной гепатэктомии.

По данным научной литературы [6, 14, 59],

одним из положительных свойств фитоадаптогенов является возможность их сочетанного применения с другими биологически активными веществами неспецифического действия (витамины, антиоксиданты, микроэлементы и др.). При этом они проявляют способность взаимно потенцировать друг друга, сохраняя высокую безопасность.

Традиционно большинство работ по изучению фитоадаптогенов проводилось в СССР (в бывших республиках СССР) и в странах Дальнего Востока (Китай, Япония, Корея), т.е. в местах произрастания растений-адаптогенов. Тяжелое положение в отечественной науке, возникшее в 90-е годы, привело к резкому сокращению исследований, в том числе, и в области изучения фитоадаптогенов. Это объясняет сравнительно небольшое количество публикаций российских ученых на эту тему в последние годы. Однако даже по материалам, приведенным в данной статье, видно, что интерес к данной проблеме в мире достаточно велик.

С нашей точки зрения, в экспериментальном изучении гепатопротекторного действия фитоадаптогенов существует ряд перспективных направлений, требующих дальнейших разработок:

- использование моделей хронической интоксикации печени с применением токсических веществ, обладающих гепатоспецифическим действием;

- изучение сочетанного воздействия нескольких повреждающих факторов наряду с гепатотоксическими агентами (интенсивная физическая нагрузка, другие ксенобиотики, экстремальные температуры и т.д.), что позволит приблизить экспериментальную модель к реальным условиям;

- проведение более детальных исследований гепатопротекторных свойств комплексных препаратов на основе фитоадаптогенов и других биологически активных веществ неспецифического действия;

- экспериментальное выявление и изучение механизмов гепатопротекторного действия фитоадаптогенов.

Сведения, полученные в результате подобных экспериментов, позволят создать новые лекарственные препараты, например, комплексные средства, разработать новые показания к их лечебно-профилактическому применению при хронических поражениях печени различными ксенобиотиками, что расширит арсенал эффективных и безопасных гепатопротекторных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Козин С.В. Изучение эффективности препаратов родиолы розовой при хронических интоксикациях фосфорорганическими инсектицидами // Дисс. ... канд. биол. наук. – М. – 1998. – 175 с.
2. Венгерский А.И. Эффективность и механизм действия гепатопротекторов при экспериментальном токсическом поражении печени: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1991. – 40 с.
3. Гармаева М.Л. Фармакотерапевтическая эффективность гепатона при повреждениях печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2007. – 19 с.
4. Дынжинова Е.А. Фармакологическая активность и фармакотерапевтическая эффективность гепатопротекторного растительного средства при остром токсическом гепатите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2007. – 21 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. член-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд. «Медицина», 2005. – 832 с.
6. Болдогуев В.М. Адаптогенное действие растительного средства «Адаптофит-28»: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2011. – 22 с.
7. Корсун В.Ф., Николаев С.М., Даргаева Т.Д. и др. Лекарственные растения в гепатологии. Под ред. В.Ф. Корсуна. – М.: Русский врач, 2005. – 274 с.
8. Чехани Н.Р., Павлова Л.А., Козин С.В. Листья малины обыкновенной и листья смородины черной в качестве перспективных источников биологически активных соединений флавоноидного ряда с гиполипидемической активностью // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т.32. – №11. – С. 105–107.
9. Чехани Н.Р., Теселкин Ю.О., Павлова Л.А., Козин С.В. Антиоксидантная активность растений, используемых в этномедицине Тувы // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2012. – №6. – С.66–69.
10. Eun-Jeon Park, Ji-Xing Nan, Yu-Zhe Zhao, Sung Hee Lee et al. Water-Soluble Polysaccharide from *Eleutherococcus senticosus* stems attenuates fulminant hepatic failure induced by d-galactosamine and lipopolysaccharide in mice // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2004. # 94.P. 298–304.
11. Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Розин М.А. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости // Патол. физиол. Экспер. терапия. – 1959. – Т.3. – №4. – С.16–21.
12. Дардымов И.В., Бездетко Г.Н., Воропаев В.М., Ли С.Е., Брехман И.И. К механизму действия гликозидов элеутерококка // Биохимические исследования на Советском Дальнем Востоке. – Владивосток. – 1973. – С.141–145.
13. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (К механизму биологического действия). Отв. ред. И.И. Брехман. – М.: Наука. – 1976. – 181 с.
14. Крендаль Ф.П., Козин С.В., Левина Л.В. Сравнительная характеристика препаратов из группы фитоадаптогенов – женьшень, элеутерококка и родиолы розовой / Под ред. С.В. Грачева. – М.: ПРОФИЛЬ. – 2007. – 392 с.
15. Лупандин А.В. Применение адаптогенов в спортивной практике // Современные проблемы медицины: Материалы XXIV Всесоюзного конгресса по спортивной медицине. – М. – 1990. – С.56–61.
16. Саратиков А.С. Золотой корень (Родиола розовая). Изд. 2-е, перераб. и доп. – Томск. – 1974. – 158 с.
17. Lee FT, Kuo TY, Liou SY, Chien CT. Chronic *Rhodiola rosea* extract supplementation enforces exhaustive swimming tolerance // Am J Chin Med. 2009. # 37(3). P.557–72.
18. Li YR, Cao W., Guo J., Miao S., Ding GR, Li KC, Wang J., Guo GZ. Comparative investigations on the protective effects of rhodioside, ciwujianoside-B and astragaloside IV on radiation injuries of the hematopoietic system in mice // Phytother Res. May 2011. # 25(5). P. 644–53.
19. Синяков А.Ф. Стимуляторы жизни. – М.: Молодая гвардия. – 1990. – 190 с.
20. Марина Т.Ф., Прищеп Т.П. Фармакология золотого корня // Изв. СО АН СССР. Сер. Биол. – мед. наук. – 1964. – №4. – Вып.1. – С.49–55.
21. Молоковский Д.С. О некоторых механизмах повышения резистентности организма при применении препаратов женьшеня и других фитоадаптогенов // Дисс. ... канд. биол. наук. – Л. – 1990. – 192 с.
22. Gum SI, Jo SJ, Ahn SH, Kim SG, Kim JT, Shin HM, Cho MK. The potent protective effect of wild ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) against benzo[alpha]pyrene-induced toxicity through metabolic regulation of CYP1A1 and GSTs // J Ethnopharmacol. Jul 2007. # 25; 112(3). P. 568–76.
23. Wu YL, Lian LH, Jiang YZ, Nan JX. Hepatoprotective effects of salidroside on fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice // J Pharm Pharmacol. Oct. 2009. # 61(10). P.1375–82.
24. Крюковская Е.В. Исследование фармакологической активности аралии маньчжурской и оценка биологической активности ее препаратов // Дисс. ... канд. биол. наук. – М. – 1990. – 215 с.
25. Шантанова Л.Н. Адаптогенные свойства и механизм действия кардекайма // Дисс. ... канд. биол. наук. – Купавна. – 1986. – 169 с.
26. Левина Л.В. Фармакологическое исследование препарата из биомассы культура ткани родиолы розовой // Дис. ... канд. биол. наук. – М. – 1991. – 192 с.
27. Елькин А.И. Сравнительное изучение некоторых фармакологических и антитоксических свойств препаратов, полученных из родиолы розовой, элеутерококка, женьшеня и аралии маньчжурской: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Л., 1981. – 22 с.
28. Барнаулов О.Д., Лимаренко А.Ю., Куркин В.А. и др. Сравнительная оценка биологической активности соединений, выделенных из видов *Rhodiola L.* // Хим.-фарм. журнал. – 1986. – №9. – С.1107–1112.
29. Марина Т.Ф., Краснов Е.А., Саратиков А.С. Сравнительная характеристика биологически активных веществ родиолы // В кн.: Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. – Новосибирск. – 1983. – С. 129–131.
30. Марина Т.Ф., Прищеп Т.П. Фармакология золотого корня // Изв. СО АН СССР. Сер. Биол. – мед. наук. – 1964. – №4. – Вып.1. – С.49–55.
31. Wu YL, Piao DM, Han XH, Nan JX. Protective effects of salidroside against acetaminophen-induced toxicity in mice // Biol Pharm Bull. Aug 2008. # 31(8). – P.1523–9.
32. Ji-Xing Nana, Ying-Zi Jiang, Eun-Jeon Parka, Geonil Koa et al. Protective effect of *Rhodiola sachalinensis* extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats //

Journal of Ethnopharmacology. 2003. # 84. P.143–148.

33. Терехов А.Ю. Изучение защитного действия биологически активных веществ из цветков бархатцев распростертых (*Tagetes Patula L.*) при экспериментальных токсических поражениях печени. // Дис. ...канд. фарм. наук. – Пятигорск. – 2006. – 193 с.

34. Николаев С.М. Экспериментальная фармакотерапия фитопрепаратами повреждений органов гепатобилиарной системы // Дисс. ...докт. мед. наук. – Улан-Удэ. – 1988. – 251 с.

35. Surendra Kr. Sharma, Suman and Neeru Vasudeva. Hepatoprotective activity of vitis vinifera root extract against carbon tetrachloride-induced liver damage in rats // Acta Poloniae Pharmaceutica N Drug Research. 2012. # 5(69). P. 933–937.

36. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и про-воокислительные вещества. – Л.: НАУКА. – 1985. – 232 с.

37. Бизунок Н.А. Влияние фитоэкстрактов женьшеня, солодки и эхинацеи на окислительный метаболизм фагоцитов // Труды молодых ученых: Сб. науч. работ. – Минск. – 2001. – С.59–62.

38. Большакова И.В., Лозовская Е.Л., Сапежинский И.И. Антиоксидантные свойства ряда экстрактов лекарственных растений // Биофизика. – 1997. – №2. – С.480–483.

39. Большакова И.В., Лозовская Е.Л., Сапежинский И.И. Фотосенсибилизирующие и фотопротекторные свойства экстрактов группы лекарственных растений // Биофизика. – 1997. – №4. – С.926–932.

40. Винер Б.М., Гукасов В.М., Крендаль Ф.П., Левина Л.В. Исследование антиоксидантной активности некоторых фитоадаптогенов // Вопросы хемилюминесценции. – М. – 1992. – Т.3. – №1. – С.1–4.

41. Воскресенский О.Н., Девяткина Т.А., Гуменюк Н.А. и др. Влияние элеутерококка и женьшеня на развитие свободнорадикальной патологии // Новые данные об элеутерококке: Материалы Второго международного симпозиума по элеутерококку (Москва, 1984 г.). – Владивосток: ДВНЦ АН СССР. – 1986. – С.101–104.

42. Гоненко В.А., Брехман И.И., Дардымов И.В. Исследование гликозидов женьшеня на эритроцитарной радиомиметической модели // Материалы итоговой научной сессии ВНИИКФ за 1967 г. – М. – 1969. – С.367.

43. Дардымов И.В. Механизмы действия препаратов женьшеня и элеутерококка // Дис. ... док. мед. наук. – Владивосток. – 1986. – 324 с.

44. De Sanctis R., De Bellis R., Scesa C., Mancini U., Cucchiari L., Dachà M. In vitro protective effect of *Rhodiola rosea* extract against hypochlorous acid-induced oxidative damage in human erythrocytes // Biofactors. 2004. # 20(3).P.147–59.

45. Nakamura S., Li X., Matsuda H., Ninomiya K. et al. Bioactive constituents from Chinese natural medicines. XXVI. Chemical structures and hepatoprotective effects of constituents from roots of *Rhodiola sachalinensis* // Chem Pharm Bull (Tokyo). Oct 2007. # 55(10). P.1505–11.

46. Zhu L., Shi ZY, Wu XM, Zhang ZJ, Jin SY. Prevention of *Rhodiola-astragalus membranaceus* compounds against simulated plateau hypoxia brain injury in rat // Space Med Med Eng (Beijing). Aug 2005. # 18(4). P.303–5.

47. Абдурахманов Т.М., Омаров Ш.М., Агаева Э.Н., Омарова З.Ш. Антиоксидантное и анаболическое действие природных адаптогенов: Докл. на 5 науч.-практ. конф. по апитерапии «пчелы и ваше здоровье», Сочи,

9–12 окт., 1996 г. // Апитерапия сегодня. – 1997. – №5. – С.113–114.

48. Деев Л.И., Байжуманов А.А., Наумова О.В. Сравнение эффективности влияния препаратов карнозина и женьшеня на интенсификацию процессов перекисного окисления липидов при кратковременном переохлаждении животных // Доклады МОИП. Общая биология. 1995–1996. – М. – 1997. – С.93–96.

49. Зимина Т.А. Влияние п-тирозолола на окислительный метаболизм сукцината и процессы перекисного окисления липидов в митохондриях мозга крыс при стрессе // Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – Томск. – 1989. – 25 с.

50. Yokozawa T., D.H. Rhyu & C. P. Chen. Protective effects of *Acanthopanax Radix* extract against endotoxemia induced by lipopolysaccharide // Phytother. Res. 2003. #17. P.353–357.

51. Chen TS, Liou SY, Chang YL. Antioxidant evaluation of three adaptogen extracts // Am J. Chin Med. 2008. # 36(6). P.1209–17.

52. Seo SJ, Cho JY, Jeong YH, Choi YS. Effect of Korean red ginseng extract on liver damage induced by short-term and long-term ethanol treatment in rats // J. Ginseng Res. Apr 2013. # 37(2). P.194–200.

53. Yamabe N., Kim YJ, Lee S., Cho EJ, Park SH, Ham J., Kim HY, Kang KS. Increase in antioxidant and anticancer effects of ginsenoside Re-lysine mixture by Maillard reaction // Food Chem. Jun 2013. # 1;138(2-3). P.876–83.

54. Zaluski D., Smolarz HD, Gawlik-Dziki U. Bioactive compounds and antioxidative, antileukemic and anti-MMPs activity of *Eleutherococcus* species cultivated in Poland // Nat Prod Commun. Nov 2012. # 7(11). P.1483–6.

55. Ванюшкин А.Н., Крендаль Ф.П., Козин С.В., Левина Л.В. Мембраностабилизирующий эффект фитоадаптогенов как показатель их адаптотропной активности // Тез. докл. 7-го Всерос. симпоз. «Экологофизиологические проблемы адаптации». – М. – 1994. – С. 43.

56. Ванюшкин А.Н., Крендаль Ф.П., Козин С.В., Халилуллина С.Х. Использование мембраностабилизирующего эффекта некоторых адаптогенов для оценки их биологической активности и качества // Всерос. науч. конф. «Актуал. пробл. создания нов. лекарств. средств», Санкт-Петербург, 21–23 нояб., 1996. – СПб. – 1996. – С.125.

57. Ли С.Е. Влияние элеутерозидов на вес и митотическую активность регенерируемой печени // Бюл. Экспериментальной биологии и медицины. – 1969. – №6. – С.103–105.

58. Дардымов И.В., Хасина Э.И., Яковлева Л.В. Влияние гликозидов элеутерококка на биохимические изменения при регенерации печени // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов. – Йошкар-Ола. – 1979. – С.93–94.

59. Цыганкова А.И., Сейфулла Р.Д., Рачков А.К. и др. Влияние элтона на кроветворение и показатели периферической крови // Материалы 4 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 8–12 апр., 1997. – М. – 1997. – С.183.

#### Адрес автора

Печенкина И.Г., аспирант лаборатории биологически активных соединений  
pechen29@yandex.ru