

На правах рукописи



**ДИМИТРОВ
ОЛЕГ ГЕОРГИЕВИЧ**

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
«ТЕТРАФИТОНА» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЯХ**

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель:

Шантанова Лариса Николаевна – доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Жамсаранова Сэсгма Дашиевна – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства науки и высшего образования РФ / кафедра биотехнологии, профессор

Дымшеева Лариса Доржиевна - кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ / медицинский институт, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии, доцент

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» июня 2019 г. в 17⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт 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 и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан « 17 » апреля 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент



В.Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Современные условия жизни характеризуются возрастанием стрессорных нагрузок в разных сферах деятельности человека: чрезмерных потоков информации, повышения интенсивности труда, ухудшения экологической обстановки, гиподинамии и гипокинезии, отсутствия стабильности и уверенности в будущем и т. д. Если действие стрессора чрезмерно по силе или длительности, а также при наличии врожденных или приобретенных дефектов стресс-лимитирующих систем развивается дистресс, сопровождающийся формированием дисрегуляции в одной или нескольких онтогенетически ослабленных физиологических систем организма. При неблагоприятном развитии ситуации дистресс переходит в устойчивое патологическое состояние – болезнь адаптации (Крыжановский Г.Н., 2002, Овсянников В.И., 2010; Фесенко Ю.А. и др., 2014; Аниховская И.А. и др, 2015; Торгашов М.Н., 2016; Kulakova S.N. et al., 2015). В настоящее время доказана ведущая роль стресса в развитии депрессии, сосудистых заболеваний мозга, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, метаболического синдрома, сахарного диабета, иммунодефицитных состояний и злокачественных опухолей (Хныченко Л.К., 2003; Ромасенко Л. В. и др., 2012; Кириченко Н.Н. и др., 2012; Салехов С.А. и др., 2016; Должиков А.А., 2017; Jason L.A. et al., 2010; Bergh C. et al, 2015). Распространенность стресс-индуцированной патологии в общей популяции, по разным оценкам, может составлять более 2% (Кириченко Н.Н. и др., 2012; Зайков С.В. и др., 2013; Зайцева Н.С., 2016; Vecchiet J., 2003). Повышение физической, умственной работоспособности, психической выносливости человека, продление периода активной старости и, в целом, продолжительности жизни является острой социальной и медицинской проблемой.

В настоящее время интерес к фармакологическим средствам, обладающим адаптогенными свойствами растет во всем мире (Panossian A. et al, 2010; Wong C.P.F. et al, 2011; de Oliveira D.R., Leitão S.G., 2016; Perry N.L., 2017). Растительные адаптогены могут использоваться здоровыми людьми для улучшения когнитивных и физических показателей или в качестве гериатрических агентов для сведения к минимуму физических и когнитивных нарушений, возникающих в результате старения (Mendes F., 2011; Allbaracin S.L et al, 2012; Trofimiuk E., 2015). К преимуществам растительных средств можно отнести широкий спектр действия, отсутствие токсичности и нежелательных побочных реакций при длительном курсовом приеме (Забродин О.Н., 2005; Воробьева О.В., 2007; Шилова И.В., 2016; Perry N.L., 2017; Aubry A.V., 2019).

Проблема повышения сопротивляемости организма к экстремальным климатическим условиям, повышения физической и умственной работоспособности в традиционной тибетской медицине решалась с помощью укрепляющих средств, называемых «жудлэны». «Жудлэны» назначались при астенических состояниях, для лечения ослабленных хронических больных, в пе-

риод реконвалесценции, а также лицам преклонного возраста в качестве средств, «дающих долголетие и здоровье» (Чжуд-ши, 2000). Для разработки средства, обладающего адаптогенной активностью, в качестве прототипа была использована рецептурная пропись многокомпонентного сбора «зо-мошинг-дуг-тан» (Кунпан-дудзи, 2008). В Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН на основе указанной рецептуры был разработан экстракт сухой с условным названием «тетрафитон», в состав которого входят корневища и корни *Inula helenium* L., *Zingiber officinale* Roscoe, плоды *Elettaria cardamomum* Maton., побегов *Caragana spinosa* (L.) Wall ex Hornem.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время в клинической практике используется ряд фармакопейных препаратов растительного происхождения, обладающих адаптогенными свойствами (препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой, аралии маньжурской, левзеи сафлоровидной и др.). Установлено, что данные средства способствуют повышению неспецифической сопротивляемости к широкому спектру экстремальных воздействий (Дардымов И.В., 1976; Брехман И.И., 1986; Яременко К.В., 1999; Арушанян Э.Б., 2008; Копнин А.А., 2010; Brekhman I.I., 1986; Rapossian A., 2009, 2010, 2013; Asea A., 2013). Однако механизмы адаптогенного действия этих средств исследованы недостаточно, не имеют достаточной доказательной базы. Остается практически не изученной эффективность фитoadаптогенов при хроническом умеренном непредсказуемом стрессе, включающим процесс адаптации к действию стрессоров. Выявление такого эффекта позволит обосновать применение растительных адаптогенов при хроническом воздействии стрессоров.

Целью настоящего исследования явилось определение спектра адаптогенной активности, фармакотерапевтической эффективности и механизмов адаптогенного действия «тетрафитона» при экспериментальных стрессиндуцированных состояниях.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. оценить спектр фармакологической активности «тетрафитона»;
2. определить фармакотерапевтическую эффективность «тетрафитона» на модели острого иммобилизационного и хронического умеренного эмоционального стресса;
3. оценить эффективность «тетрафитона» при азатиоприновой иммунодепрессии;
4. выявить базисные механизмы адаптогенного действия «тетрафитона».

Научная новизна. Впервые установлено, что комплексное растительное средство «тетрафитон» в экспериментально-терапевтических дозах 50 – 150 мг/кг обладает выраженной адаптогенной активностью, повышая неспецифическую сопротивляемость организма животных к экстремальным факторам различной этиологии: острому и хроническому стрессу, интенсивным физическим нагрузкам, гиперкапнической, гемической и тканевой гипоксии.

Стресспротективная активность «тетрафитона» проявляется в ограничении развития «триады Селье», а также стресс-индуцируемой депрессии, что выражается в предотвращении развития ангедонии, снижении степени гипокортицизма и лимфатико-гипопластического диатеза. Курсовое введение «тетрафитона» способствуют повышению физической работоспособности животных, что обусловлено увеличением скорости ресинтеза АТФ, накоплением углеводных запасов в печени и мышцах, снижением выраженности метаболического ацидоза, улучшением доставки кислорода к работающим мышцам и активацией синтеза белка в скелетных мышцах и миокарде. «Тетрафитон» проявляет также психотропное влияние, зависящее от индивидуальных психологических характеристик животных: у животных с активной стратегией поведения средство стимулирует поисково-исследовательскую деятельность, оказывает анксиолитическое действие, а у «пассивных» животных - уменьшает проявления «неврастенических» реакций на фоне хронического действия стрессоров. Испытуемое фитосредство обладает иммунопротекторными свойствами, повышая активность иммунной системы животных при экспериментальной иммуносупрессии. Показано, что повышение неспецифической резистентности организма животных под его влиянием обусловлено ограничением гиперактивации стресс-реализующих систем (симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой) на фоне повышения активности эндогенной антиоксидантной системы, ограничивающей индукцию процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, что сопровождается повышением морфо-функциональной состоятельности мембранных структур клеток с оптимизацией энергетических процессов в условиях воздействия экстремальных факторов.

Практическая значимость. Материалы исследований оформлены в виде отчета по доклиническим исследованиям нового адаптогенного средства в виде биологически активной добавки (БАД) к пище. Кроме этого, результаты диссертационной работы используются в процессе преподавания курса фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (акт внедрения от 01.03.2019).

Основные положения, выносимые на защиту:

- комплексное средство «тетрафитон» в экспериментально-терапевтических дозах оказывает выраженное адаптогенное действие, повышая неспецифическую резистентность организма к действию стрессорных факторов;

- «тетрафитон» обладает фармакотерапевтической эффективностью при остром иммобилизационном и хроническом умеренном эмоциональном стрессах, интенсивных физических нагрузках, гипоксии различного генеза и азатиоприновой иммунодепрессии;

- «тетрафитон» стимулирует ориентировочно-исследовательскую активность, проявляет анксиолитические и ноотропные свойства, а также

уменьшает проявления депрессии на фоне хронического умеренного эмоционального стресса;

- базисным молекулярно–клеточным механизмом адаптогенного действия тетрафитона является ингибирование процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, что обусловлено наличием соединений фенольной природы и полисахаридов, обладающих прямым антирадикальным действием и повышающих мощность эндогенной антиоксидантной системы, а также оптимизацией энергетического баланса клеток.

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: III Международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов: опыт и перспективы использования в целях профилактики заболеваний, лечения и реабилитации больных» (Кызыл, 2017); International conference «Research-Innovation 2017» (Ulaan-baatar, 2017); 12 Международном симпозиуме «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования» (Пушино, 2017); Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых медицинских организаций Республики Бурятия, посвященной 80-летию М. П. Рябова «Совершенствование и развитие хирургической службы в Республике Бурятия» (Улан-Удэ, 2017); на ежегодных научных сессиях Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ, 2017, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из которых 4 - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Работа выполнена в Отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН в соответствие с проектом №146 «Разработка лекарственных и профилактических препаратов для медицины. Фундаментальные основы и реализация», утвержденные Президиумом СО РАН.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 246 источников: 136 - отечественных и 110 - иностранных авторов. Работа изложена на 130 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования является экстракт сухой с условным названием «тетрафитон». Экстракт получают из корневищ *Inula helenium* L. и *Zingiber officinale* Roscoe, плодов *Elletaria cardamomum* (L.) Maton. и побегов *Caragana spinosa* (L.) Wall ex Hornem путем трехкратной экстракции фитомикса с предварительной ультразвуковой обработкой смеси, концентрирования, вакуумной сушки и дополнительного введения в готовый экстракт сухой эфирного масла. Исследование химического состава «тетрафитона» выявило

присутствие олигофруктанов, полисахаридов, флавоноидов, фенилпропаноидов, фенилалканолов, моно- и сесквитерпенов (Olennikov D.N., 2013). Доминирующими группами БАВ являются фенольные соединения и летучие терпеноиды. Стандартизацию экстракта сухого осуществляют по содержанию рутина, нарциссина, [6]- и [8]-шогаолов (Olennikov D.N., 2012).

Перед экспериментами «тетрафитон» растворяли в воде, вводили животным внутрижелудочно в дозах 50,100 и 150 мг/кг в объеме 5 мл/кг за 1 ч до кормления однократно или многократно в зависимости от условий эксперимента. Животным контрольной группы вводили эквивалентное количество дистиллированной воды. Животные референтной группы получали препарат сравнения - деалкоголизированный экстракт жидкий левзеи сафлоровидной в дозе 5,0 мл/кг.

Эксперименты выполнены на 408 белых крысах-самцах линии Wistar обоего пола массой, 180 - 220 г., 27 неполовозрелых крысах с исходной массой 70-80 г. и 120 мышах линии СВА, F₁ (СВАхС57В1/6) обоего пола массой 20–22 г. Организация, порядок проведения исследований, содержание животных в условиях сертифицированного вивария ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН соответствовали «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Рандомизация животных по группам осуществлялась с учетом пола, возраста, массы. Исследования проводили в соответствии с Правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях», ETS № 123 от 18.03.1986 (Страсбург, 1986). Лабораторных животных выводили из экспериментов методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом. В экспериментах также были использованы суспензии эритроцитов донорской крови и модельные биохимические системы. Дизайн исследования и протокол экспериментальной апробации согласован с этической комиссией Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 1 от 15.01.2016).

Острую токсичность «тетрафитона» у крыс определяли с использованием общепринятого метода Кербера при внутрижелудочном введении средства.

Иммобилизационный стресс моделировали путем фиксации животных в положении на спине в течение 18 ч. (Юматов Е.А., Скоцеляс Ю.Г., 1979).

Хронический эмоциональный стресс воспроизводили в течение 4 недель (Рарр М., 1991) с обязательной ежедневной сменой стрессора и времени проведения: 1 день: 16-часовая депривация пищи и воды; 2 день: 5-минутное подвешивание за шейную складку; 3 день: 1 – часовая иммобилизация в 50 мл коническом тубусе; 4 день: помещение в залитую водой клетку на 1 час; 5 день: наклон «домашней» клетки под углом 45° (на ночь), 6 день: помещение на сухую ограниченную площадку в бассейне с холодной (8-10°) водой на 1 час; 7 день: без стресса. В соответствии с исходными параметрами поведения крысы были разделены на поведенчески активных и пассивных, характери-

зующихся крайними паттернами поведения. В течение всего эксперимента раз в неделю (в среду утром) проводили сахарозный тест, для оценки уровня ангедонии, являющейся критерием развития депрессии.

Интенсивную физическую нагрузку моделировали методом вынужденного плавания крыс с грузом, 7% от массы тела (Методические рекомендации..., 1999).

Иммуносупрессивное состояние у мышей воспроизводили путем внутривенного введения азатиоприна в дозе 50 мг/кг в течение 5 дней (Лазарева Л.Н., Алехин Е.К., 1985).

Тканевую гипоксию вызывали однократным внутрибрюшинным введением натрия нитропруссидом в дозе 20 мг/кг; модель гемической гипоксии воспроизводили путем однократного внутрибрюшинного введения крысам раствора нитрата натрия в дозе 70 мг/кг (Лукьянова Л.Д., 1989). Острую прогрессирующую гипоксию с гиперкапнией воспроизводили в гермокамере (Белозерцева Ю. А., Авсеенко Н. Д. (1995).

Для оценки стресспротективной активности испытуемого средства определяли выраженность «триады Селье»: гипертрофию надпочечников, состояние иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки) и появление деструкций в слизистой оболочке желудка с подсчетом «индекса Паулса».

В сыворотке крови крыс определяли активность АЛТ и АСТ, содержание глюкозы, общего холестерина, триацилглицеридов, ЛПНП, ЛПВП на анализаторе «SAPHIRE 400». Концентрацию кортизола, фактора некроза опухоли, альфа и γ – интерферона определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «STAT FAX – 2100» (США) набором реагентов «ИФА – БЕСТ».

В гомогенате скелетной мышцы, миокарда у крыс определяли содержание АТФ (Алейникова Т.А., Рубцова Г.В., 1988), молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот (Колб В.Г., Камышников В.С., 1976); в гомогенате печени определяли содержание гликогена по методу S. Seifter (1950).

Интенсивность процессов свободнорадикального окисления (СРО) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови крыс (Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И., 1981). Для определения активности антиоксидантной системы измеряли каталазную (Королюк М.А. и соавт., 1988) и супероксиддисмутазную активность крови (Чевари С. и соавт., 1985) и содержание восстановленного глутатиона (ВГ) (Anderson R.L., 1989).

Состояние гуморального иммунитета у мышей оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А. J. Cunningham (1965); состоянию клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ); макрофагального звена иммунного ответа - в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов мышей в отношении частиц коллоидной туши (Хаитов Р.М. и соавт., 2012).

Оценку поведенческой и исследовательской деятельности животных проводили с использованием тестов «открытое поле», «приподнятый кресто-

образный лабиринт». Влияние средства на когнитивные процессы исследовали по выработке и сохранности условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) («Воронина Т.А., Островская Р.У., 2012). Анксиолитическое действие и влияние на ГАМК-ергическую системы определяли с использованием метода конфликтной ситуации по Vogel (Воронина Т.А. и др. 2012).

Анаболическое действие оценивали на основании прироста массы неполовозрелых крыс, относительной массы бедренной мышцы, миокарда и печени. В гомогенате скелетной мышцы определяли содержание общего белка по методу Бредфорда (Bradford M.M., 1976), РНК и ДНК методом Блобеля и Поттера в модификации М.Г. Трудолюбовой (1977); в гомогенате печени определяли содержание гликогена по методу S. Seifter (1950). В сыворотке крови содержание соматотропного гормона (СТГ) определяли методом ИФА на анализаторе «STAT FAX – 2100» (США).

Мембраностабилизирующую активность оценивали по степени перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов (Ковалев И.Е. и соавт., 1986). Для определения роли различных компонентов фитосредства в реализации стресспротекторной активности исследовали антиоксидантную активность фитосредства и его компонентов с применением методов *in vitro*: антирадикальную активность по отношению к супероксидным анион-радикалам определяли по методу Chen A.S. et al., 2003; к ABTS^{•+} радикалам - по Leenheer A. et al. (1979); к 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил-радикалу (DPPH) - по Seyoum A. et al. (2006); к NO- радикалам – по Govindarajan R. et al. (2003). Fe³⁺-хелатирующую активность определяли с использованием модифицированного о-фенантролинового метода (Olennikov D.N., Tankhaeva L.M., 2012); антиоксидантную активность оценивали по степени влияния исследуемого фитосредства на динамику перекисной деградаци β-каротина (СВА-метод) в системе олеиновая кислота-ДМСО-H₂O₂ (Olennikov D.N., Tankhaeva L.M., 2007). Активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, каталазы и пируваткиназы в модельной системе проводили общепринятым методом (Бродова М.С. и др., 2004).

Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента (Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2001). Различия считали достоверными при P≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование острой токсичности экстракта сухого «тетрафитон» показало, что его внутрижелудочное введение в дозах 1500 - 8000 мг/кг, в максимально возможном объеме (1мл/100 г) не сопровождалось гибелью лабораторных животных. Полученные данные позволяют отнести испытуемое средство к группе практически безвредных веществ по классификации К.Сидорова (1973) и Н.Hodges, R.Stern (1975).

Результаты исследования влияния «тетрафитона» на поведенческую активность белых крыс в тесте «открытое поле» показали, что его курсовое введение в дозах 50, 100 и 150 мг/кг оказывает дозозависимое психостиму-

лирующее действие, повышая ориентировочно-исследовательскую активность и уменьшая выраженность свойственного крысам чувства страха открытого пространства. Так, под влиянием «тетрафитона» в дозе 100 мг/кг латентный период первого движения снижается на 63%; общая двигательная активность повышается на 73%; в частности, количество пересеченных периферических квадратов и «стоек» увеличивается соответственно на 40% и в 5 раз ($p \leq 0,05$); норковый рефлекс повысился в 1,2 раза, а количество животных, посетивших центральные квадраты - на 30% по сравнению с таковым у животных контрольной группы.

В тесте ПКЛ под влиянием испытуемого средства в указанных дозах отмечалось снижение уровня тревожности животных, что проявилось в увеличении времени пребывания в освещенных рукавах лабиринта на 12 и 40% соответственно ($p \leq 0,05$); уменьшении латентного периода начала движения на 5, 20 и 20%, а также увеличении числа вертикальных стоек на 10, 25 и 26% ($p \leq 0,05$) соответственно (рисунок 1).

Следует отметить, что эффективность испытуемого средства в дозах 100 и 150 мг/кг превосходила таковую у препарата сравнения.

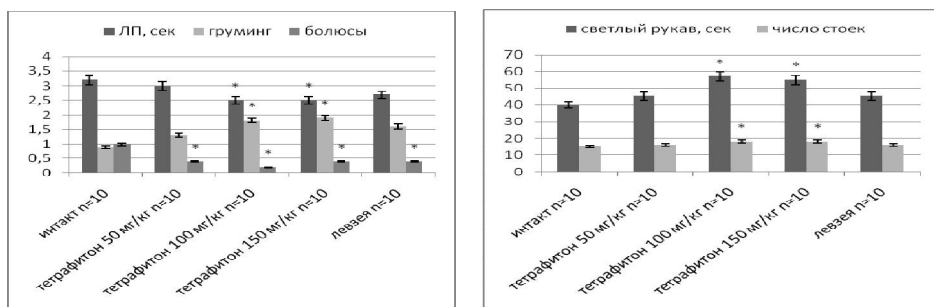


Рисунок 1- Влияние «тетрафитона» на поведенческие реакции в тесте ПКЛ.

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

Установлено, что «тетрафитон» в дозах 50, 100 и 150 мг/кг оказывает стимулирующее влияние на образование и сохранение условно-рефлекторных связей, о чем свидетельствует увеличение латентного периода перехода животных в темный отсек камеры соответственно на 7, 30 и 31% через 1 час после обучения; на 5, 10 и 11% через 24 часа и на 18, 54 и 52% через 3 суток после обучения ($p \leq 0,05$). Кроме того, процент животных, с сохранившимся рефлексом в опытных группах был на 10, 25 и 25% выше по сравнению с животными контрольной группы во все сроки наблюдения. Также установлено, что «тетрафитон» обладает выраженным анксиолитическим эффектом, снижая проявления тревожности и страха: при его курсовом введении в дозе 50 мг/кг количество наказуемых взятий воды в тесте Vogel

увеличилось на 44%, а при введении 100 и 150 мг/кг - в среднем в 2 раза по сравнению с данными крыс контрольной группы. При этом наиболее высокую активность, превосходящую таковую у препарата сравнения, «тетрафитон» демонстрирует в дозе 100 мг/кг.

При оценке актопротекторного действия установлено, что курсовое профилактическое введение тетрафитона (100 мг/кг, 7 дней) повышает общую физическую выносливость на фоне интенсивной физической нагрузки на 75% ($p \leq 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 - Влияние «тетрафитона» на общую физическую выносливость, метаболические показатели, процессы СРО белых крыс на фоне ИФН

	Группы животных			
	Интактная n=10	Контрольная (ИФН), n=10	Опытная (ИФН+ тетрафитон), n=10	Референтная (ИФН + левзея) n=10
Плавание, мин	-	3,6±0,42	6,3±0,55*	6,3±0,71*
Скелетная мышца				
АТФ, мкмоль/г	3,9±0,13	3,4±0,31	3,9±0,31	3,8±0,35
МК, мкмоль/г	6,2±0,52	9,2±0,72	6,1±0,69*	7,2±0,71*
ПВК, мкмоль/г	0,6±0,02	0,8±0,08	0,6±0,05*	0,4±0,09*
Миокард				
АТФ, мкмоль/г	0,7±0,06	0,4±0,05	1,1±0,21*	0,6±0,07*
Печень				
Гликоген, мг/г	5329±589	5042±512	6196±614*	5486±517*
Сыворотка крови				
Глюкоза, ммоль/л	8,5±0,84	11,1±1,12	13,2±1,44	9,7±0,99
Общий белок, г/л	81,9±9,54	81,3±8,32	81,9±8,21	81,9±8,25
Холестерин, ммоль/л	2,2±0,21	1,9±0,18	2,1±0,24	1,9±0,19
ТГ, ммоль/л	1,5±0,15	1,4±0,15	1,3±0,14	1,3±0,14
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,13	1,2±0,13	1,3±0,14	1,2±0,15
ЛПНП, ммоль/л	0,3±0,03	0,3±0,03	0,3±0,03	0,3±0,03
ЛДГ, ед.акт./л	595±56,2	1165±125	595±58,2*	675±68,1*
КФК, ед.акт./л	2174±224	3301±395	1902±192*	1959±212*
МДА, мкмоль/мл	11,4±1,12	12,5±1,21	11,1±1,23	11,3±1,13
ВГ, ммоль/л	0,4±0,04	0,2±0,01	0,3±0,03*	0,3±0,03*
Каталаза, мкат/л	23,8±0,49	20,7±2,01	23,5±2,21	22,5±2,21
СОД, усл.ед	1,7±0,49	1,1±0,12	1,4±0,12*	1,5±0,14*

Установлено, что повышение физической выносливости животных, получавших «тетрафитон», обусловлено увеличением эффективности системы энергообеспечения, о чем свидетельствует увеличение содержания АТФ в гомогенате скелетных мышц и миокарда соответственно на 13% и в 2,7 раза; содержания гликогена в печени на 23%, а также концентрации глюкозы в крови на 19% по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной

группы. На фоне введения испытуемого средства отмечалось также повышение активности каталазы, СОД и уровня ВГ на 13, 27 и 50% соответственно, что указывает на повышение активности эндогенной антиоксидантной системы организма и обеспечивает достоверное ингибирование процессов СРО биомакромолекул: концентрация МДА в сыворотке крови крыс опытной группы была достоверно ниже таковой у крыс контрольной группы. Цитопротекторное действие «тетрафитона» подтверждается снижением ферментемии: активность ЛДГ и КФК была в среднем на 50% ниже, чем в контроле. Снижение содержания ТГ в сыворотке крови и лактата в скелетной мышце животных опытной группы указывает на уменьшение выраженности метаболического ацидоза за счет способности мышечной ткани утилизировать жирные кислоты и лактат.

Установлено, что исследуемый экстракт в дозе 100 мг/кг обладает анаболическим действием, стимулируя прирост массы неполовозрелых животных на 15% по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 - Влияние «тетрафитона» на прирост массы крыс, относительную массу внутренних органов, метаболические показатели, уровень СТГ.

Показатели		Группы животных		
		Контрольная (H ₂ O) n=9	Опытная (тетрафитон) n=9	Референтная (левзея) n=9
Прирост массы тела, г		39,1±2,21	45,2±1,71*	41,6±2,92
Масса органов, г	печень	3,7±0,35	3,8±0,03	4,1±0,04*
	миокард	0,4±0,02	0,5±0,02*	0,4±0,03
	4-х гл. мышца	0,7±0,04	0,9±0,05*	0,8±0,06
Печень				
гликоген, мг/ г		51,6±0,12	66,7±0,17*	63,1±2,82*
Скелетная мышца				
общий белок, мг/г		604,2±6,12	1030,2±82,91*	822,2±74,52
ДНК, мг/г		1,80±0,08	2,31±0,03*	2,20±0,81*
РНК, мг/г		20,7±1,03	28,5±1,42*	29,8±2,6*
Сыворотка крови				
глюкоза, ммоль/л		4,7±0,08	4,3±0,56	5,9±0,39*
холестерин, ммоль/л		2,1±0,06	1,8±0,14*	2,1±0,17
триглицериды, ммоль/л		0,6±0,03	0,8±0,07*	0,7±0,03
ЛПНП, ммоль/л		0,7±0,02	0,6±0,07*	0,7±0,03*
ЛПВП, ммоль/л		0,9±0,09	1,0±0,095	0,9±0,17
СТГ, нг/мл		0,7±0,01	0,9±0,02*	0,8±0,05

Показано, что у животных, получавших «тетрафитон», прирост массы происходит преимущественно за счет увеличения массы мышечной ткани: относительная масса четырехглавой мышцы бедра превышала показатель в контроле на 28% ($p \leq 0,05$), на 25% была выше относительная масса миокарда.

Прирост массы неполовозрелых животных обусловлен активацией процессов синтеза белка, на что указывает достоверное повышение концентрации общего белка, РНК и ДНК в гомогенате скелетной мышцы на 70, 28 и 37% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о наличии у испытуемого средства выраженной анаболической активности. Наряду с этим, у крыс опытной группы отмечается повышение содержания гликогена в печени в среднем на 29% по сравнению с контролем.

Причем, анаболическое действие «тетрафитона» значительно превосходит препарат сравнения, экстракт левзеи сафлоровидной. Анализ биохимических показателей сыворотки крови показал, что курсовое введение «тетрафитона» вызывает глубокие изменения липидного профиля. Так, в сыворотке крови опытной группы животных наблюдается достоверное понижение концентрации холестерина и ЛПНП (14 и 15 %) ($p \leq 0,05$), с одновременным повышением в плазме крови ТГ и ЛПВП на 33 и 11% соответственно. Установлено, что курсовое введение «тетрафитона» стимулирует секрецию СТГ, содержание СТГ в крови опытной группы животных на 28% превышало показатель в контроле ($p \leq 0,05$).

Обнаружено, что курсовое введение «тетрафитона» в дозах 50 и 100 мг/кг значительно повышает устойчивость животных к гемической, гистотоксической и нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Наиболее выраженный дозозависимый антигипоксический эффект обнаружен при гемической гипоксии: при введении доз 50 и 100 мг/кг продолжительность жизни увеличилась соответственно на 72% и в 2,2 раза по сравнению контролем.

Установлено, что профилактическое введение «тетрафитона» на модели 18-часового иммобилизационного стресса оказывает выраженное антистрессорное действие, о чем свидетельствует уменьшение степени гипертрофии надпочечников на 21%; достоверное увеличение относительной массы тимуса на 47%, селезенки на 30%, а также снижение степени деструкции слизистой оболочки желудка белых крыс, по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы. Индекс Паулса для эрозий у животных, получавших испытуемое средство, был на 40 % ниже, чем у крыс контрольной группы. Как следует из данных, приведенных в таблице 3, введение «тетрафитона» на фоне иммобилизационного стресса оказывает выраженное антиоксидантное действие, что подтверждается снижением концентрации МДА в сыворотке крови на 23%, увеличением содержания восстановленного глутатиона в крови на 35%, а также повышением активности каталазы и супероксиддисмутазы на 17 и 60%, по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы. Профилактическое введение «тетрафитона» оказывает гепатопротекторное действие, предупреждая развитие синдрома цитолиза, о чем свидетельствует снижение активности мембраносвязанных ферментов АлТ и АсТ соответственно на 15 и 30%. Кроме того, наблюдалось снижение содержания холестерина, уменьшение проявлений дислипидемии и индекса атерогенности по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы (таблица 3).

Таблица 3 - Влияние «тетрафитона» на выраженность триады Селье, интенсивность процессов СРО, биохимические показатели у белых крыс при остром иммобилизационном стрессе

Показатель	Группа животных			
	Интактная (n=8)	Контрольная (стресс) (n=8)	Опытная (стресс+ тетрафитон) (n=8)	Референтная (стресс+левзея) (n=8)
Тимус, мг/100 г	66,4±4,79	46,8±3,14	68,8±8,64*	69,8± 4,11 *
Селезенка, мг/100 г	272,7±22,74	203,4±22,02	264,3±32,61*	208,3 ± 3,81*
Надпочечники, мг/100 г	20,1±2,64	36,4±4,03	28,7±4,04*	32,7 ± 1,71
МДА, мкмоль/л	15,1±1,21	29,3±2,50	22,7±2,38*	23,1±2,21
Каталаза, мкат/л	15,2±1,21	8,7±0,38	10,2±0,54*	11,1±1,15
СОД, усл.ед.	1,3±0,10	0,5±0,05	0,8±0,07*	0,8±0,08
ВГ, мкмоль/л	436,3±45,04	217,9±21,22	293,4±26,71*	315,1±34,51
АлТ, ед/л	110,2±12,21	144,6±14,80	123,66±13,50	115,4±12,60
АсТ, ед/л	198,2±18,12	383,8±39,40	277,2±22,80*	295,2±28,40
ТГ, ммоль/л	1,2±0,01	1,4±0,17	1,44±0,15	1,38±0,12
Общ.холестерин, ммоль/л	1,9±0,23	2,9±0,24	2,59±0,28*	2,6±0,29*
ЛПВП, ммоль/л	1,48±0,01	1,6±0,02	1,59±0,01	1,48±0,01
ЛПНП, ммоль/л	0,3±0,02	0,6±0,06	0,4±0,05*	0,5±0,05*
ИА	0,33	0,8	0,62	0,75

Установлено, что профилактическое курсовое введение «тетрафитона» животным с активным и пассивным поведением оказывает выраженное стресс-протективное действие при хроническом умеренном стрессе, препятствуя развитию стрессиндуцируемой депрессии, что выражается в предотвращении развития ангедонии, уменьшении времени иммобильности в тесте Порсолта и модели подвешивания за хвост (МПХ), снижении степени гипокортицизма и лимфатико-гипопластического диатеза. При этом, стресспротективный эффект был более выражен у животных с пассивным поведением, более предрасположенным к стрессу. Так, масса тимуса у активных и пассивных животных была соответственно на 27 и 49% выше, чем в контроле, а масса надпочечников в среднем на 60% выше аналогичных показателей у крыс контрольной группы.

Показано, что испытываемое средство, предотвращая развитие стадии истощения, повышает активность пучковой зоны коры надпочечников, о чем свидетельствует увеличение содержания кортизола на 34 и 26% у активных и пассивных животных по сравнению с аналогичным показателем в контроле. На фоне введения «тетрафитона» нивелировались проявления ангедонии:

потребление 2% раствора сахарозы у животных опытной группы достоверно не отличалось от животных интактной группы (таблица 4).

Таблица 4 - Влияние «тетрафитона» на выраженность ангедонии и концентрацию кортизола в сыворотке крови белых крыс при ХУС

Показатели		Группы животных			
		Интактная n=10	Контрольная (ХУС) n=10	Опытная (ХУС+ тетрафитон) n=10	Референтная (ХУС+левзея) n=10
Сахарозный тест, мл/час		6,0±0,53	2,0±0,11	5,5±0,52*	4,5±0,51*
Кортизол, нмоль/л	активные	45,0±1,93	34,0±6,35	45,5±1,66*	42,4±7,57
	пассивные	40,2±6,65	35,2±4,94	44,5±4,37*	45,4±1,79*

Также у крыс опытной группы достоверно уменьшался период иммобильности в тесте вынужденного плавания и МПХ: в группе активных животных - в 2, а в группе пассивных - в 3 раза по сравнению с показателями животных контрольных групп (рисунок 2).

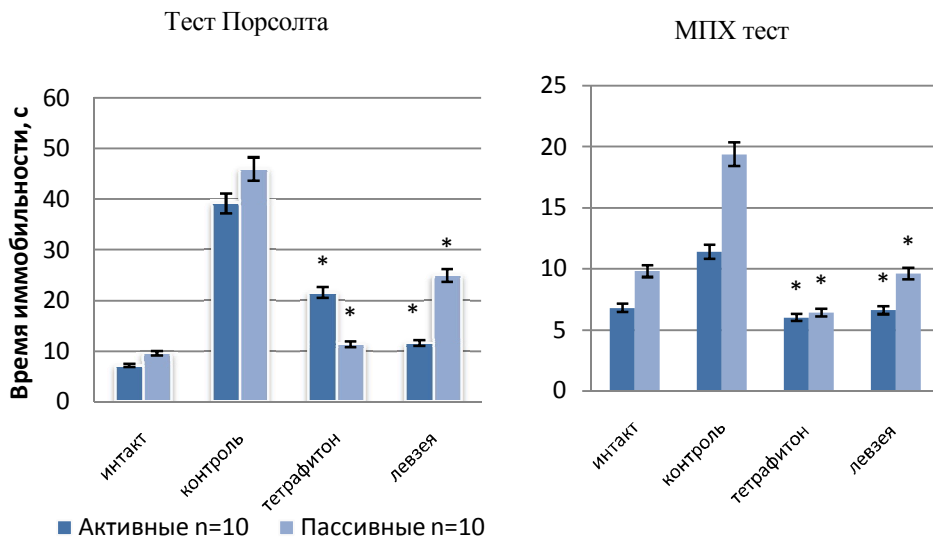


Рисунок 2 - Влияние «тетрафитона» на время иммобильности животных в тесте вынужденного плавания Порсолта, тесте МПХ при хроническом умеренном стрессе.

Установлено, что введение «тетрафитона» «активным» животным оказывает анксиолитическое действие, уменьшая проявления реакции тревоги, подавляет чувство боязни открытого пространства, стимулируя двигательную, поисково-исследовательскую деятельность в тесте «открытое поле». В группе пассивных животных «тетрафитон» оказывает в большей степени седативное действие, уменьшая проявления «неврастенических» реакций и вегетативного дисбаланса на фоне хронического действия стрессоров (рисунок 3).

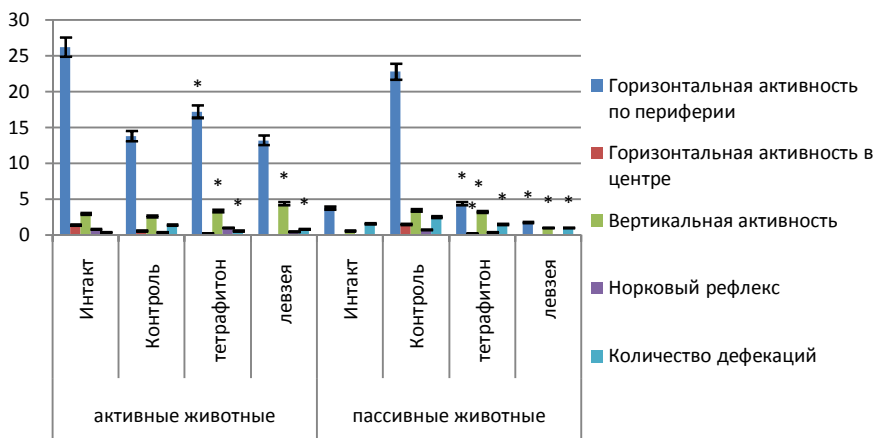


Рисунок 3 - Влияние «тетрафитона» на поведение белых крыс в тесте «открытое поле» при хроническом умеренном стрессе

Кроме того, на фоне введения «тетрафитона» уменьшаются проявления гипогликемии и дислипидемии: уровень глюкозы крови у активных и пассивных животных повышался соответственно на 60 и 90%; содержание антиатерогенных ЛПВП увеличивалось на 61 и 15%, достоверно увеличивался протромбиновый индекс, что указывает на повышение функциональной активности печени и нормализацию липидного обмена.

Исследование влияния «тетрафитона» на показатели клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунитета при азатиоприновой иммуносупрессии показало, что его курсовое введение в дозе 100 мг/кг сопровождается достоверным увеличением как абсолютного, так и относительного количества АОК в среднем в 1,5 раза; увеличение индекса реакции ГЗТ и фагоцитарный индекса соответственно в 1,5 и 1,9 раза по сравнению с аналогичными данными животных контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют, что испытуемое средство способствует повышению активности всех звеньев иммунитета при его угнетении цитостатиками.

Установлено, что «тетрафитон» в концентрациях от 0,1 до 80 мг/мл предупреждает перекисный и осмотический гемолиз эритроцитов донорской крови в модельной системе *in vitro*. Так, при его использовании в концентрации 80 мг/мл перекисный гемолиз уменьшался на 78%, а осмотический - на 52%, что указывает на способность испытуемого средства стабилизировать клеточные мембраны.

С использованием модельных систем установлено, что мембраностабилизирующая активность «тетрафитона» обусловлена прямым антирадикальным и Fe^{2+} – хелатирующим действием входящих в его состав компонентов. Так, наличие выраженной антирадикальной активности было установлено по отношению к супероксидным анион-радикалам, радикалам $NO\cdot$ и $OH\cdot$, DPPH-радикалам (таблица 5).

Таблица 5 – Антирадикальная и Fe^{2+} хелатирующая активность «тетрафитона» и его компонентов

Объект	DPPH \cdot , IC ₅₀ , мкг/мл ^a	ABTS \cdot^+ , IC ₅₀ , мкг/мл ^a	O ₂ \cdot^- , IC ₅₀ , мкг/мл ^a	NO, IC ₅₀ , мкг/мл ^a	ЖСА, IC ₅₀ , мкг/мл
Тетрафитон	87,0±2,23	6,0±0,21	18,2 ± 0,3	1650,4 ± 11,0	279.0±11.2
<i>Z.officinale</i>	320,1±5,11	10,±0,32	42,0 ± 1,7	> 5000	245.0±9.07
<i>C.spinosa</i>	4,5±0,11	2,5±0,07	0,32±0,01	190±9,01	652.0±10.34
<i>I.helenium</i>	42,2±1,24	4.5±0.11	63,6 ± 0,2	478.0 ± 11.2	1120±12.67
<i>E.cardamonum</i>	320,0±5,11	15,1±0,81	319,0 ± 10,8	352,0 ± 10,9	302.0±11.9
Гидрохинон ^б	3,7±0,10	1,51 ± 0,06	251,1 ± 8,2	56 ± 1	>5000
Кверцетин ^б	9,9±0,21	0,52 ± 0.02	32,0 ± 1,4	150±4	>5000

Примечание. ^a ОАЕ – общая антиоксидантная емкость; ^б – вещества сравнения.

Наибольший вклад в проявление антирадикальной активности «тетрафитона» по отношению к DPPH \cdot , ABTS \cdot^+ , $NO\cdot$, O₂ \cdot^- - радикалам вносят *I. helenium* и *C. spinosa*, которые характеризуются высоким содержанием флавоноидов (рутина и нарциссина), флавонолгликозидов, а также фенилпропаноидов. Fe^{2+} -хелатирующая активность «тетрафитона» существенно превосходит таковую у веществ сравнения гидрохинона и кверцетина. Выявлено, что хелатирующая активность «тетрафитона» обусловлена присутствием в его составе *Z. officinalis* и *E. cardamonum*.

В тест-системе *in vitro* «тетрафитон» продемонстрировал выраженный дозозависимый эффект, о чем свидетельствует повышение активности глутатионпероксидазы (на 84-97%), имеющей важное значение для инактивации активных форм кислорода. Кроме того, «тетрафитон» в концентрациях 50 и 100 мкг/мл достоверно повышает активность пируваткиназы в модельной системе соответственно на 11и 33%, что подтверждает повышение эффективности энергетических процессов в клетке, обнаруженное *in vivo*.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что комплексное растительное средство «тетрафитон» в экспериментально-терапевтических дозах (50 – 150 мг/кг) обладает широким спектром адаптивной активности, повышая неспецифическую резистентность организма к действию экстремальных факторов различной природы: острого и хронического эмоционального стресса, интенсивных физических нагрузок, гипоксии различной природы.

В соответствии с современными представлениями развитие общего адаптационного синдрома происходит на различных уровнях организации (Маслова М.Н., 2005; Постнова М.В. и соавт., 2013). На основании полученных нами данных можно полагать, что стресс-протективный эффект «тетрафитона» носит системный характер и проявляется на всех уровнях регуляторных систем организма в виде ограничения гиперактивации симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем и активации тормозных стресс-лимитирующих систем организма. В частности, курсовое введение «тетрафитона» снижает уровень тревожности, подавляет чувство боязни открытого пространства, стимулирует поисково-исследовательскую деятельность животных. О наличии анксиолитического действия «тетрафитона» свидетельствует также увеличение количества наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации по Vogel. Также установлено, что «тетрафитон» обладает выраженными ноотропными свойствами, положительно влияя на способность крыс к обучению, что проявляется в ускорении формирования и длительном сохранении выработанных условных рефлексов.

Наличие выраженной психотропной активности связано, по-видимому, с присутствием в его составе фенольных соединений, а также алантолактона и изоалантолактона, поскольку известно, что указанные соединения, обладают выраженным нейропротекторным действием, ингибируя цитотоксичность амилоида и скополамин-индуцированные когнитивные нарушения в корковых нейронах у мышей за счет снижения образования активных форм кислорода (Albaggasin S.L. et al., 2012; Seo J.Y., 2017).

Центральный стресс-протективный эффект «тетрафитона» обусловлен присутствием в его составе фенилпропаноидов, фенилалканолов, моно- и сесквитерпеноидов, имеющих сходную химическую структуру с катехоламинами и кортикостероидами (Panossian A., 2010), что обеспечивает ограничение гиперактивации стресс-реализующих систем и препятствует развитию стадии истощения в условиях хронического действия стрессоров.

На молекулярно-клеточном уровне стресс-протективное действие «тетрафитона» обусловлено мембраностабилизирующим действием, вследствие ингибирования процессов СРО биомакромолекул за счет прямого антирадикального действия, активации эндогенной антиоксидантной защиты организма; повышения активности мембраносвязанных ферментов, интенсификации тканевого дыхания и пластического обмена. Наличие существенной

антиоксидантной активности обусловлено широким спектром биологически активных веществ, в частности – флавоноидами, являющихся эффективными природными антиоксидантами (Бурлакова Е.Б., 2012; Jochi D., 2017; Gholamrouf F., 2018). Кроме этого, в реализацию антиоксидантной активности определен вклад вносят сесквитерпеновые соединения, обладающие антирадикальной активностью, сопоставимой с ионолом (Алинкина Е.С., 2012; Tohma H. et al., 2016), а также полисахаридами, для которых установлена Fe^{2+} -хелатирующая активность (Chen A.S. et al., 2012). Из компонентов наибольший вклад в проявление антирадикальной активности вносят *I. helenium* и *C. spinosa*, которые характеризуются высоким содержанием флавоноидов, флавонолгликозидов и фенилпропаноидов.

Активация центральных и периферических стресс-лимитирующих систем организма под влиянием «тетрафитона» нивелирует метаболические стресс-индуцированные расстройства на фоне хронического эмоционального стресса, что обусловлено присутствием в его составе гингеролов, способствующих нормализации уровня глюкозы и холестерина (Вальчихина О.Ю., 2015; Bhaswant M., 2015; Nagashree S., 2017).

Нами установлено, что повышение резистентности к действию вредных физических нагрузок под влиянием «тетрафитона» обусловлено увеличением мощности митохондриальной системы и повышением оксидативной способности скелетных мышц, о чем свидетельствует увеличение содержания АТФ в гомогенате скелетной мышцы. За счет повышения эффективности окислительного фосфорилирования в скелетных мышцах опытных животных, мышечные волокна переходят на более экономный режим функционирования, расход глюкозы снижается, о чем свидетельствует повышение содержания глюкозы крови. Снижение содержания ТГ в сыворотке крови и пирувата в скелетных мышцах животных опытной группы также указывает на рост способности скелетных мышц утилизировать жирные кислоты и лактат, тем самым уменьшая проявления метаболического ацидоза, играющего основную роль в генезе утомления. Более того, на фоне курсового введения «тетрафитона» повышается активность гликогенсинтетазы и снижается интенсивность гликогенолиза, так как содержание гликогена в скелетных мышцах крыс опытной группы значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе. Выявлено, что на фоне курсового введения «тетрафитона» более выраженные изменения происходят в миокарде, которые приводят к значительному усилению мощности системы энергообеспечения сократительной функции сердца, что обеспечивает поддержание высокого минутного объема крови длительное время. Можно предположить, что данный эффект обусловлен присутствием в фитосредстве алантолактонов, повышающих проницаемость мембран скелетных мышц для глюкозы и активирующих митохондриальное дыхание (Arha D., 2018).

Кроме того, важный вклад в реализацию адаптогенного действия «тетрафитона» вносит выявленная нами антигипоксическая активность, способствующая повышению кислородного обеспечения работающих тканей и ор-

ганов в условиях действия экстремальных факторов. Очевидно, что в формировании структурного следа долговременной адаптации под влиянием «тетрафитона» участвуют его анаболические эффекты, вызванные повышением секреции СТГ и тестостерона, опосредованные влиянием гингеролов, обладающих андрогенным действием (Вальчихина О.Ю., 2012). Одновременно, под влиянием «тетрафитона» происходят глубокие изменения липидного профиля, способствующие снижению индекса атерогенности.

Результаты проведенного нами исследования позволяют предположить, что комплексное средство «тетрафитон», являясь гармоничной смесью БАВ, обладает выраженной стресс-протективной активностью, оказывает многоуровневое системное действие, активируя фитогенетически заложенные механизмы адаптации и обеспечивая как срочный этап адаптации, так и формирование долговременной адаптации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентное растительное средство «тетрафитон» при профилактическом курсовом введении в экспериментально-терапевтических дозах 50 - 150 мг/кг обладает широким спектром адаптогенной активности, повышая устойчивость животных к острому иммобилизационному и хроническому эмоциональному стрессу, интенсивным физическим нагрузкам, гипоксическим состояниям различной природы. Профилактическое курсовое введение указанного средства ограничивает развитие «триады Селье», уменьшает инволюцию иммунокомпетентных органов, гипертрофию надпочечников, стресс-индуцированного повреждения слизистой желудка в условиях стресса, что обусловлено торможением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой стресс-реализующих систем по принципу отрицательной обратной связи, с одновременной активацией эндогенных антиоксидантных систем. «Тетрафитон» демонстрирует выраженное стресс-протективное действие на модели хронического непредсказуемого стресса, препятствует развитию стрессиндуцируемой депрессии, что выражается в предотвращении развития ангедонии, уменьшении периодов иммобильности, снижении степени гипокортицизма и лимфатико-гипопластического диатеза. «Тетрафитон» стимулирует двигательную, поисково-исследовательскую деятельность, оказывает анксиолитическое действие, уменьшает проявления тревоги у животных с активной стратегией поведения, в группе пассивных животных оказывает в большей степени седативное действие, уменьшая проявления «неврастенических» реакций и вегетативного дисбаланса на фоне хронического действия стрессоров. «Тетрафитон» обладает выраженным актопротекторным действием, повышая общую физическую выносливость животных в условиях запредельных физических нагрузок. Повышение физической работоспособности обусловлено увеличением мощности митохондриальной системы и повышением оксидативной способности скелетных мышц и миокарда. Аналогичные морфофункциональные эффекты «тетрафитона» способствуют выживанию животных в условиях острой гемической, гистотоксической и

нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Обнаружено, что «тетрафитон» обладает анаболическим действием, стимулируя прирост массы скелетной мускулатуры и миокарда неполовозрелых животных. Испытуемое средство обладает выраженным иммуномодулирующим действием, повышая активность клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при иммуносупрессивном состоянии.

Механизмы действия «тетрафитона» реализуются как на системном, так и молекулярно-клеточном уровнях. На системном уровне эффективность «тетрафитона» обусловлена гармонизацией процессов возбуждения и торможения в лимбико-ретикулярных структурах ЦНС, ограничением гиперактивации центральных стресс-реализующих систем и стимуляции стресс-лимитирующих систем, что приводит к повышению эмоциональной стабильности, нормализации когнитивных процессов и повышению способности принятия адекватных решений, что реализуется в соответствующем изменении поведения. На молекулярно-клеточном уровне стресс-протективное действие «тетрафитона» обусловлено мембраностабилизирующим действием, вследствие ингибирования процессов СРО биомакромолекул путем прямого антирадикального действия, активации эндогенной антиоксидантной системы организма; повышением активности мембраносвязанных ферментов, интенсификацией тканевого дыхания и пластического обмена. Комплекс различных БАВ, представленных в полиэкстракте, обеспечивает пролонгированное антиоксидантное действие, характерное для сложных по составу природных экстрактов.

Установленные адаптогенные свойства комплексного растительного средства «тетрафитон» обосновывают целесообразность его применения в качестве средства, повышающего неспецифическую сопротивляемость организма к экстремальным факторам различной природы.

ВЫВОДЫ

1. комплексное растительное средство «тетрафитон» в экспериментально-терапевтических дозах (50 – 150 мг/кг) обладает психостимулирующим, анксиолитическим, актопротекторным, антигипоксическим, анаболическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием;
2. курсовое введение «тетрафитона» оказывает выраженное стресс-протективное действие при остром и хроническом стрессе, ограничивая развитие стресс-индуцированных повреждений внутренних органов и «неврастенических» реакций благодаря ограничению гиперактивации стресс-реализующих систем организма;
3. испытуемое фитосредство оказывает иммуномодулирующее действие, повышая активность гуморального и клеточного звеньев иммунной системы при азатиоприновой иммуносупрессии;
4. механизмы адаптогенного действия «тетрафитона» обусловлены ингибированием процессов свободнорадикального окисления биомакромо-

лекул, стабилизацией мембранных структур клеток, оптимизацией энергетического баланса, активацией синтеза структурных и функциональных белков, что обеспечивает формирование долговременной адаптации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выраженные адаптогенные свойства комплексного растительного средства «тетрафитон» аргументируют целесообразность проведения полных доклинических исследований и последующее его внедрение в клиническую практику в качестве средства с адаптогенной активностью, предназначенного для повышения умственной и физической работоспособности, предупреждения утомления для лиц, занятых в производстве с вредными условиями труда, при повышенных физических и психоэмоциональных нагрузках, для реабилитации после перенесенных тяжелых заболеваний, при астении, а также для использования в тренировочном периоде для спортсменов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Dimitrov, O.G. Molecular and Cellular Mechanisms of Stress-Protective Activity of the Plant Adaptogenic Remedy / O.G Dimitrov, E.A. Alekseeva, B.A.Muruev, L.N. Shantanova et al // J. of Traditional Mongolian Medicine. – 2017. - Vol.8, N.2. - P.70-73.
2. Шантанова, Л.Н. Влияние комплексного растительного средства на физическую выносливость белых крыс / Л.Н. Шантанова, Э.А. Алексеева, О.Г. Димитров, Б.А. Муруев // Материалы III Международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов: опыт и перспективы использования в целях профилактики заболеваний, лечения и реабилитации больных». - Кызыл, 2017. - С. 80-82.
3. Муруев, Б.А. Стресс-протективное влияние комплексного фитосредства / Б.А. Муруев, О.Г.Димитров, А.Г. Мондодоев, В.Г. Банзаракшеев // Материалы 12 международного симпозиума «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования». – Пущино, 2017. - С. 66-70.
4. Димитров, О.Г. Влияние экстракта сухого "Тетрафитон" на фагоцитарную активность макрофагов при экспериментальном иммунодефиците / О.Г. Димитров, В.Б. Хобракова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых медицинских организаций Республики Бурятия, посвященной 80-летию М. П. Рябова «Совершенствование и развитие хирургической службы в Республике Бурятия». – Улан-Удэ, 2017. - С. 255-256.
5. Dimitrov, O.G. Examination stress and its correction with plant adaptogenic remedies / O.G. Dimitrov, E.A. Alekseeva, L.N. Shantanova // Abstracts of International conference "Reseach - Innovation 2017". – Ulaanbaatar, 2017. - P. 23.
6. Димитров, О.Г. Антистрессорные свойства комплексного растительного

- средства / О.Г.Димитров, Э.А. Алексеева, Л.Н. Шантанова, И.Э. Матханов // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. - №2. - С. 71-76.
7. Алексеева, Э.А. Влияние многокомпонентного растительного средства на физическую выносливость в тесте вынужденного плавания / Э.А. Алексеева, О.Г. Димитров, Л.Н. Шантанова, Б.А. Муруев, А.А. Торопова // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 2. - С. 97-101.
8. Муруев, Б.А. Актопротекторная активность комплексного фитосредства / Б.А. Муруев, А.Г. Мондодоев, О.Г. Димитров и др. // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 4. - С. 120-124.
9. Алексеева, Э.А. Молекулярно-клеточные механизмы стресс-протективной активности растительного адаптогенного средства "Кардекам" на фоне острого эмоционального стресса / Э.А. Алексеева, О.Г. Димитров, Л.Н. Шантанова, С.М. Николаев, Е.Н. Карева, И.Ю. Малышев // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81, № 2. - С. 17-20.
10. Димитров, О.Г. Эффективность комплексного растительного средства на модели хронического эмоционального стресса / О.Г. Димитров, Э.А. Алексеева, Л.Н. Шантанова // Материалы XIV Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». - Судак, 2018. - С.186-187.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ - адренокортикотропный гормон; АОК – антителообразующие клетки; АОС – антиоксидантная система; ВГ – восстановленный глутатион; ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа; ИП – индекс Паулса; КФК – креатинфосфокиназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; МДА – малоновый диальдегид; МК – молочная кислота; ПВК – пировиноградная кислота; ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт; СОД - супероксиддисмутаза; СРО – свободнорадикальное окисление; ТГ – триацилглицериды.

Подписано в печать 17.04.2019 г. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Объем 1,4 печ.л. Тираж 100. Заказ №

Отпечатано в типографии Изд-ва Федерального государственного
бюджетного учреждения науки БНЦ СО РАН
670047 г Улан-Удэ ул. Сахьяновой, 6