

На правах рукописи



Ферубко Екатерина Владимировна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНЫМИ
РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Улан-Удэ – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

Научный консультант:

Николаев Сергей Матвеевич - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) / кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, профессор

Федотчева Татьяна Александровна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации / Институт трансляционной медицины, научно-исследовательская лаборатория молекулярной фармакологии, главный научный сотрудник

Верлан Надежда Вадимовна - доктор медицинских наук, профессор, Иркутская Государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации / кафедра геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии, профессор

Ведущая организация: АО «Всероссийский центр по безопасности биологически активных веществ»

Защита состоится «24» июня 2021 г. в 14.00 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 «22» марта 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент



В.Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние годы наблюдается повышение внимания к растительным лекарственным препаратам, в том числе предназначенным для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения. Согласно рекомендациям экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, в лечении примерно 75 % больных целесообразно применять препараты растительного происхождения (Стратегия ВОЗ..., 2013).

В соответствии с Приказом Минздрава России от 13.02.2013 г. № 66 (ред. от 10.09.2019 г.) "Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» и Федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2030 года и дальнейшую перспективу» признана необходимость совершенствования системы лекарственного обеспечения населения путем развития отечественной фармацевтической промышленности и создания инновационных лекарственных препаратов для медицинского применения. Наряду с этим, согласно дорожной карте по направлению «Превентивная медицина» Национальной технологической инициативы в период с 2017 по 2035 гг. на территории РФ планируется развитие лекарственного растениеводства, производство традиционных растительных лекарственных средств (ЛС), многокомпонентных ЛС. Лекарственные препараты с применением субстанций растительного происхождения могут использоваться практически во всех направлениях медицины. Создание новых лекарственных средств на основе сухих экстрактов и их фармакологическое исследование в соответствии с современными требованиями является перспективным своевременным направлением медицинской науки и клинической практики.

По данным Министерства здравоохранения РФ, заболевания органов пищеварения занимают 5-е место в структуре заболеваемости, при этом они являются причиной 4,5% случаев смерти (Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики, 2021). При лечении язвенной болезни и заболеваний органов гепатобилиарной системы назначаются лекарственные средства растительного происхождения. Большей частью они представлены очищенными экстракционными препаратами и содержат вещества из одного растения. На наш взгляд, целесообразно применять их в виде многокомпонентных средств, преимуществом которых является взаимное дополнение полезных фармакологических свойств каждого входящего компонента, соответствие многофакторному патогенезу заболеваний с воздействием в целом на организм больного как корригирующей системы.

Степень разработанности темы исследования. Известны работы отечественных и зарубежных ученых, посвященные фитотерапии заболеваний (О.Д. Барнаулов, Е.Е. Лесиовская, Г.Е. Пронченко, P.Belaiche, J. Geng, R. Magusic и др.). Вопросы использования лекарственных растений, многокомпонентных

средств растительного происхождения при патологии желудочно-кишечного тракта изложены в работах Я.И. Абрамовой, Ю.Б. Белоусова, О.В. Евдокимовой, В.Е. Новикова, N. Sahoo, D. Schuppan и др. Теоретическую основу диссертационной работы составили труды, рассматривающие вопросы методологии разработки новых комплексных средств (Т.Л. Киселева, А.А. Верткин, М.А. Гриневич, С.М. Николаев, R. Fauron, T. Siegel и др.), механизма действия вторичных метаболитов растительного происхождения на сигнальные системы клеток при заболеваниях органов пищеварения (Н.К. Зенков, Ю.С. Тараховский, D.L. Ambriz-Perez, N.T. Ashley, B.H. Havsteen, D. Ribeiro и др.). Анализ данных по обозначенным выше проблемам свидетельствует о недостаточном рассмотрении вопросов создания, включая фармакологическое изучение комплексных лекарственных средств растительного происхождения; ограниченный ассортимент лекарственных препаратов из растений для лечения социально значимых заболеваний пищеварительной системы, что свидетельствует о недостаточности разработанности проблемы.

Таким образом, выбор темы диссертационного исследования продиктован необходимостью разработки комплексных лекарственных средств растительного происхождения и значимостью их для практической медицины. С учетом этого разработаны новые средства растительного происхождения, предназначенные для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения в виде сухих многокомпонентных экстрактов, условно названных «Октафит», «Пентафит» и «Гексафит».

Целью настоящих исследований является разработка, определение фармакотерапевтической эффективности и базисных механизмов действия новых многокомпонентных средств растительного происхождения, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения.

Для достижения указанной цели необходимо решение следующих задач:

- провести информационно-аналитический анализ по данной проблеме и разработать концептуальную модель создания многокомпонентных средств растительного происхождения;
- создать по предложенной модели новые многокомпонентные растительные средства («Октафит», «Пентафит», «Гексафит») в виде полиэкстрактов, предназначенные для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения;
- оценить фармакотерапевтическую эффективность «Октафита» и выявить особенности влияния при экспериментальных язвах желудка у лабораторных животных;
- определить фармакотерапевтическую эффективность «Пентафита» при повреждениях печени в сравнении с действием референтного препарата в условиях эксперимента;
- изучить фармакотерапевтическую эффективность «Гексафита», выяснить значение ингибирующего действия фенольных веществ на свободнорадикальное окисление липидов при повреждениях печени и желчного пузыря;

- определить влияние исследуемых растительных средств на состояние неспецифической резистентности организма;
- выявить общие закономерности в фармакотерапевтическом влиянии многокомпонентных растительных средств при повреждениях органов пищеварения.

Научная новизна. На основе анализа литературы, опыта традиционной медицины и проведенных исследований создана концептуальная модель разработки многокомпонентных растительных средств в форме экстрактов, включающая информационный, аналитический, экспериментальный и клинический блоки с разработкой нормативной документации, что может служить методологической базой при создании комплексных растительных препаратов. По указанной модели предложены рациональные составы новых средств, предназначенные для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения, отличающиеся содержанием широкого спектра биологически активных веществ.

На основных моделях заболеваний желудка установлена выраженная фармакотерапевтическая эффективность комплексного средства «Октафит», превосходящая по действию препараты сравнения. Полученный экстракт повышает резистентность слизистой желудка, ускоряет регенерацию, способствует нормализации морфофункционального состояния желудка на более ранних сроках патологического процесса. Данное средство в экспериментально-терапевтической дозе ограничивает повреждающее действие стрессовых факторов, ксенобиотиков с мобилизацией восстановительных процессов. При курсовом его введении животным с повреждениями слизистой желудка наблюдается закономерное снижение индекса Паулса для кровоизлияний, эрозий с предупреждением развития грубых полосовидных язв, что характеризует «Октафит» как эффективное гастропротективное средство.

Впервые создано комплексное растительное средство «Пентафит», обеспечивающее выраженный фармакотерапевтический эффект при повреждениях печени. Его курсовое введение животным в экспериментально-терапевтической дозе при токсическом поражении печени сопровождается снижением явлений цитолиза и холестаза с ограничением структурных нарушений, ускоренной инволюцией их и активацией регенераторных процессов.

Для лечения и профилактики холецистита, часто сопутствующего повреждениям печени, создано многокомпонентное средство «Гексафит», содержащее широкий спектр биологически активных веществ и обеспечивающее многостороннее влияние на функции гепатобилиарной системы и, прежде всего, на морфофункциональное состояние желчного пузыря. Показано, что указанное средство в экспериментально-терапевтической дозе оказывает выраженное фармакотерапевтическое влияние на функции печени и желчного пузыря при их повреждении с ускорением холеретической реакции у лабораторных животных, восстановлением структуры органов на ранних сроках.

Выраженная фармакотерапевтическая эффективность указанных комплексных средств при повреждениях органов пищеварения обусловлена содержанием в них биологически активных веществ с превалирующим влиянием соединений фенольной природы. Преимущественный их вклад в конечный эффект установлен в специальных экспериментах и связан с базисным мембраностабилизирующим действием и повышением антиоксидантной защиты организма. На этом фоне проявляются специфические фармакологические свойства ингредиентов с нормализующим влиянием комплексных средств на морфофункциональное состояние указанных органов. При этом у многокомпонентных препаратов выраженный защитный эффект достигается благодаря координации фармакологических свойств БАВ посредством их взаимодополнения и взаимоусиления. Выраженная фармакотерапевтическая эффективность созданных средств обусловлена системной реализацией восстановительных процессов в пищеварительной системе, благодаря проявлению общих закономерностей, обусловленных ингибированием свободнорадикального окисления липидов и стабилизацией биологических мембран, а также повышением неспецифической резистентности организма. Полученные результаты исследований по созданию и оценке эффективности новых многокомпонентных растительных средств, вносят определенный вклад в разработку комбинированных препаратов и могут служить основой для формирования и развития нового направления в фармакологии, связанного с обеспечением системной, целостной фармакотерапии заболеваний. Созданные новые комплексные растительные средства расширяют перечень востребованных отечественных растительных лекарств и позволят повысить эффективность профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения, ограничить импорт аналогов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в ходе фармакологических исследований результаты дополняют информационный массив по действию многокомпонентных растительных препаратов. Значимость работы заключается в разработке и рекомендации адаптированной концептуальной модели при создании многокомпонентных растительных лекарственных средств «Октафит», «Пентафит», «Гексафит», а также в использовании результатов при организации исследований в лаборатории фармакологии АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», учебном процессе и научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Южно-Уральской государственной медицинской университет» Минздрава России, ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и в работе ООО «Компания ХОРСТ», государственного предприятия «Бурят-Фармация» Минздрава Республики Бурятия. По результатам проведенных исследований разработаны и предложены новые способы получения средств, на которые

получены патенты РФ (патент № 2689379 от 05.03.2019, патент № 2711048 от 10.01.2019, патент № 2700681 от 13.06.2019 г). Созданы средства «Октафит», «Пентафит», «Гексафит» и получена декларация на них о соответствии требованиям Евразийского экономического союза за № ЕАЭС NRU Д- RU.АЖ50.В.03294/20 от 05.08.2020. Материалы исследования включены в проекты нормативной документации и направлены для планируемой регистрации в АО «Фармцентр ВИЛАР».

Положения, выносимые на защиту:

- разработана концептуальная модель создания новых многокомпонентных растительных средств;
- созданы по адаптированной схеме новые многокомпонентные растительные средства («Октафит», «Пентафит», «Гексафит»), предназначенные для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения;
- высоким фармакотерапевтическим эффектом отличается «Октафит» на моделях повреждения желудка;
- особенностью в действии «Пентафита» является его способность оказывать выраженное фармакотерапевтическое влияние при экспериментальных повреждениях печени;
- выраженное фармакотерапевтическое влияние проявляет «Гексафит» при поражениях органов гепатобилиарной системы;
- общими молекулярно-биологическими механизмами в действии полученных многокомпонентных средств являются их способности ингибировать процессы свободнорадикального окисления и стабилизировать биологические мембраны, а также повышать неспецифическую резистентность организма.

Методология и методы исследования. Теоретическую основу исследований составили труды А.Н. Кудрина, С.Я. Соколова, Т.Д. Даргаевой, С.М. Николаева, В.К. Колхира, Т.Л. Киселевой и др., впервые обосновавших необходимость создания многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения. Методология заключалась в создании комплексных растительных средств по адаптированной модели, в частности, в фармакологическом изучении трех новых многокомпонентных растительных лекарственных средств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной системы и желудка, на экспериментальных моделях. Предварительными фитохимическими и скрининговыми фармакологическими исследованиями были обоснованы рациональные составы многокомпонентных лекарственных средств, способы получения которых подтверждены 3 патентами РФ.

Исследования проведены на сертифицированных животных с использованием современных информативных методов. При выполнении работы использованы экспериментальные модели повреждений желудка, печени и билиарной системы, адекватные поставленным задачам, статистические методы анализа и обработки результатов.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, постановке цели и задач, обосновании объектов исследования, проведении фармакологических исследований, обобщению полученных данных и их статистической обработке, подготовке основных публикаций по выполненной работе. С участием автора разработаны исходные рецептуры новых лекарственных средств.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Связь задач исследований с проблемным планом. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» по теме: № 0576–2013–0009 «Проведение доклинических исследований отдельных фракций, субстанций и лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья».

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов подтверждена многократной повторностью экспериментов; исследованием фармакологической активности разработанных многокомпонентных лекарственных средств на экспериментальных моделях, статистической обработкой полученных данных и их сопоставлением с данными литературы.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: II научно-практической конференции с международным участием «От растения к препарату: традиции и современность» (Москва, 2014); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2015; 2016; 2017; 2018; 2019; 2020); III научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (Москва, 2015); международной научно-практической конференции «Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине», посвященной 85-летию ВИЛАР (Москва, 2016); Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016; 2017; 2018; 2019; 2020); научной конференции с международным участием «Молодые ученые и фармация XXI века» (Москва, 2016; 2018); IV международном съезде «Современные проблемы фитотерапии и травничества» (Москва, 2016); международной научной конференции «Перспективы лекарственного растениеводства», посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.И. Шретера (Москва, 2018); V Съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018); международной научной конференции «Метабомика и

качество жизни» (Москва, 2019); IX international research to practice Conference «Traditional medicine: ways of consolidation with modern healthcare» (Ulan-Ude, 2019); XIII Международном симпозиуме «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования» (Москва, 2019); XIV Национальном Конгрессе терапевтов (Москва, 2019); VII научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (Москва, 2019).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликованы 45 работ, в том числе 18 статей - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, изданы 2 монографии, получены 3 патента РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 224 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 367 источников, в том числе 157 - на иностранных языках. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 33 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Краткая характеристика объектов исследования

На основе разработанной и адаптированной модели созданы многокомпонентные средства: «Октафит», «Пентафит», «Гексафит» (условные названия). «Октафит» представляет собой 8-компонентный экстракт сухой, полученный из листьев подорожника большого (*Plantago major* L.) – 187,5 г, травы сушеницы топяной (*Gnaphalium uliginosum* L.) – 187,5 г, корневищ и корней девясила высокого (*Inula helenium* L.) – 187,5 г, цветков ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.) – 125 г, корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) – 125 г, травы горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.) – 62,5 г, листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) - 62,5 г, плодов рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia* L.) – 62,5 г. Экстракт получен путем экстрагирования отдельных компонентов 70% спиртом этиловым с последующим объединением полученных извлечений. В полученном экстракте содержатся каротиноиды, флавоноиды, дубильные вещества, полисахариды, тритерпеновые сапонины, стероиды, белки, сесквитерпеновые лактоны, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация его осуществлена по сумме флавоноидов в пересчете на рутин; содержание суммы флавоноидов регламентируется не менее 1,6. По результатам исследований получен патент РФ за № 2711048 от 10.01.2019 года. «Пентафит» – 5-компонентный экстракт сухой, полученный из корней и корневищ девясила высокого (*Inula helenium* L.) – 250 г, травы золототысячника обыкновенного (*Centaureum erythraea* Rafn.) – 150 г, цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum*

vulgare L.) – 100 г, плодов шиповника (*Rosa* sp.) – 275 г, плодов боярышника (*Crataegus* sp.) – 225 г. «Пентафит» получен при совместном экстрагировании компонентов 50% спиртом этиловым. В полученном экстракте содержатся флавоноиды, каротиноиды, полисахариды, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация «Пентафита» осуществлена по сумме флавоноидов в пересчет на лютеолин-стандарт и её содержание регламентируется не менее 1%. Способ получения средства, обладающего антигепатотоксической активностью, защищен патентом РФ за № 2689379 от 05.03.2019 года. «Гексафит» представляет собой 6-компонентный экстракт сухой, полученный из цветков бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* L.) – 300 г, цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) – 100 г, плодов шиповника (*Rosa* sp.) – 100 г, листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) – 100 г, листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.) – 50 г, корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) – 50 г. Экстракт получен при совместном экстрагировании компонентов горячей водой 75-85°C. В нем содержатся флавоноиды, каротиноиды, полисахариды, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация экстракта проводилась по сумме флавоноидов в пересчете на лютеолин-стандарт и изосалипурпозид-стандарт. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-стандарт не менее 4%, а в пересчете на изосалипурпозид-стандарт – не менее 15%. По результатам проведенного исследования получен патент РФ за № 2700681 от 13.06.2019 года.

Характеристика методов определения фармакотерапевтической эффективности растительных средств

В соответствии с задачами исследований были использованы основные модели повреждений желудка и органов гепатобилиарной системы. Для оценки функционального состояния желудка, печени, желчного пузыря и характеристики их структурной организации были использованы наиболее информативные методики, позволяющие в совокупности оценить фармакотерапевтическую эффективность и особенности действия полученных экстрактов. Работа выполнена в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах», «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эксперименты выполнены на 310 белых беспородных мышцах-самцах с исходной массой 18-22 г, 1780 нелинейных белых крысах-самцах с исходной массой 180-200 г и на 120 морских свинках обоего пола с исходной массой 400-500 г. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях сертифицированного вивария ФГБНУ ВИЛАР на стандартном кормовом рационе со свободным доступом к корму (полноценный комбикорм ПК-120 для содержания лабораторных животных, ГОСТ Р 50258-92, производитель ООО «Лабораторкорм») и воде.

Фармакологические исследования проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986), Приказу МЗ РФ за № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Дизайн исследований одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР (протокол № 7 от 1 октября 2013 года). Острую токсичность полученных экстрактов определяли по методу Кербера (цит. по Сернову и др., 2000) на белых беспородных мышках-самцах с исходной массой 20-22 г при введении *per os* с помощью внутрижелудочного зонда в виде водных растворов.

Гепатопротективную эффективность экстракта «Пентафит» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг и препарата сравнения -карсила «АО Софарма» (Болгария) в изоэффективной дозе 50 мг/кг изучали в условиях тетрахлорметанового гепатита и острого D-галактозаминового гепатита у белых крыс. Для оценки антитоксической функции печени регистрировали продолжительность гексеналового сна по длительности нахождения крыс в боковом положении при внутрибрюшинном введении гексенала («МедПро Инк Лтд», Латвия) в дозе 60 мг/кг массы по рекомендации В.В. Гацура (Сернов и др., 2000). Повреждение печени вызывали введением *per os* крысам 50 % (v/v) масляного раствора тетрахлорметана (CCl₄) («Реахим», Россия) в объеме 0,4 мл/100 г массы 1 раз в сутки в течение 4 дней (Буеверов, 2012). «Пентафит» вводили животным *per os* 1 раз в сутки в дозе 300 мг/кг в течение 10 дней при CCl₄ гепатите, начиная со второго дня начала эксперимента. В другой серии острое поражение печени вызывали у крыс путем однократного внутрибрюшинного введения D-галактозамина гидрохлорида, фирмы («Sigma», США) в дозе 1,0 г/кг массы животного (Венгеровский и др., 2012), а «Пентафит» вводили внутрижелудочно (1 раз в сутки в течение 10 дней) в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг. Функциональное состояние печени у животных оценивали через 7, 14, 21 и 28 суток от начала эксперимента по наиболее информативным признакам: активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержанию холестерина, β-липопротеидов, общего билирубина и его фракций, концентрации белка в сыворотке крови с использованием биохимических наборов фирмы «Диакон» (Россия) и анализатора для клинической химии «Clima MC-15» (Италия). Определение тимоловой пробы проводили по цветной реакции с диацетилмонооксимом, коэффициент ретенции бромсульфалеина определяли по рекомендации В.Н Тугариновой (цит. по Долгову, 2012). О функциональной состоятельности монооксигеназной системы печени судили по концентрации цитохрома P₄₅₀ в микросомальной фракции печени. Микросомы из печени животных выделяли по рекомендации И.И. Карузиной, А.И. Арчакова (1979). Содержание этого фермента измеряли на спектрофотометре «Shimadzu» (Япония) по методу T. Omura и R. Sato (Omura et

al., 1964). Концентрацию белка в микросомах определяли по методу Лоури (Авдеев, 1977). Скорость инактивации восстановленного цитохрома регистрировали при температуре 37°C через 3 минуты в течении 30 минут. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в сыворотке крови диеновых конъюгатов (ДК) по (Стальная и др., 1977) и малонового диальдегида (МДА) по (Р.А. Темирбулатов и Е.И. Селезнев, 1981). Для оценки состояния свободнорадикального окисления липидов также был использован метод хемилюминесцентного анализа. Спонтанную хемилюминесценцию (слабое свечение) липидов печени регистрировали на специальной квантометрической установке, предназначенной для измерения слабых световых потоков (Владимиров, 1972). Липиды из ткани печени экстрагировали по методу J. Folch с соавторами (1957) хлороформ-метаноловой смесью, свежеприготовленной в соотношении 2:1 по объему. Желчегонную активность экстракта изучали в условиях токсического гепатита. Желчь у наркотизированных животных (тиопентал натрия, 45 мг/кг, «Синтез ОАО», Россия) получали по общепринятой методике (Скакун и др., 1967) с применением полиэтиленовой канюли, вставленной в общий желчный проток. О желчегонной активности средств судили по скорости холереза и общему количеству выделенной желчи, которую собирали в течение 4-6 часов, содержанию основных её ингредиентов: желчных кислот, холестерина и билирубина. Патоморфологические исследования печени крыс проводили с использованием гистологических, гистохимических и гистоэнзимологических методик. Гистологическое строение печени оценивали при окраске срезов печени гематоксилином и эозином, липиды - суданом черным, активность сукцинатдегидрогеназы – по Нахласу.

Гастропротективную эффективность «Октафита» в экспериментально-терапевтических дозах и препаратов сравнения бефунгина («Татхимфармпрепараты ОАО», Россия) 0,3 мл/кг и ранитидина («Panacea Biotec Ltd.», Индия) 50 мг/кг в виде водных растворов определяли на моделях нейрогенной, острой аспириновой и хронической бутадиионой язв у крыс (Руководство ..., 2012). При нейрогенной язве «Октафит» в виде водного раствора вводили *per os* в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней предварительно и за один час до стрессорного воздействия, референтные препараты вводили по аналогичной схеме. Оценку фармакотерапевтической эффективности «Октафита» проводили по окончании экспериментов. Животных подвергали эвтаназии в CO₂ камере. Затем вскрывали желудки, слизистую оболочку промывали физиологическим раствором (t – 37°C) и определяли с использованием бинокулярного микроскопа МБС-10 (Россия) (увеличение 1, миллиметровая шкала) количество и характер язвенных поражений на слизистой желудка. Индекс Паулса (ИП) вычисляли по формуле $IП = A \times V / 100$, где А – среднее количество язв на одно животное; В – количество животных с язвами в группе. О противоязвенном действии (ПД) экстракта судили по отношению ИП в контроле к ИП в опытной группе

животных (ПД = ИПк/ИПО); при ПД=2 и более считали, что экстракт, а также референтные препараты оказывают гастропротективное влияние (Руководство, 2012). Нейрогенные язвы у крыс вызывали подвешиванием их за шейную кожную складку на 24 часа, а затем оценивали влияние лекарственных средств с вычислением ПД. За 1 сутки до иммобилизации животных лишали корма, воды и подстилки. На 8-е сутки эксперимента животных подвергали иммобилизационному стрессу и определяли выраженность «триады Селье»: гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и селезенки, появление язвенных повреждений в слизистой оболочке желудка. Для оценки влияния полученного средства на состояние антиоксидантной системы – активность каталазы в сыворотке крови (Королук и др., 1988). Аспириновую язву у крыс создавали введением *per os* ацетилсалициловой кислоты («Байер», Германия) в дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней. «Октафит» в виде водного раствора вводили *per os* в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней от начала эксперимента; референтные препараты вводили по аналогичной схеме. Определение гастропротективной эффективности указанных средств проводили спустя 18 часов после последнего их введения. Эффективность «Октафита» изучали также в условиях хронической бутадионовой язвы. Язвенное поражение слизистой желудка воспроизводили внутрибрюшинным введением бутадиона («Мир-Фарм ЗАО», Россия) в дозе 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней. С четвертого дня опытным животным вводили в желудок экстракт и препараты сравнения в указанных дозах соответственно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Патоморфологические исследования желудка крыс проводили на 7-, 14- и 21-е сутки с использованием гистологических методик (Руководство, 2012).

Желчегонное действие и гепатопротективную эффективность «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг и препарата сравнения аллохола (ЗАО «Вифитех», Россия) в изоэффективной дозе 250 мг/кг изучали в условиях экспериментального холецистита, тетрахлорметанового и острого D-галактозаминового гепатита. При оценке желчегонной активности в некоторых экспериментах содержание индивидуальных желчных кислот оценивали по методу (Карбач, 1961). Экспериментальный холецистит у морских свинок воспроизводили после наркотизации внутрибрюшинным введением гексенала в дозе 50 мг/кг, а затем производили вскрытие брюшной полости у морских свинок и с помощью тонких инъекционных игл осуществляли частичный забор желчи и вводили после этого в полость желчного пузыря 0,1 мл 3 % раствора перекиси водорода (H₂O₂) (ООО «ЮжФарм», Россия). «Гексафит» вводили в желудок морских свинок 1 раз в сутки в течение 10 дней с лечебно-профилактической целью в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг массы животных, начиная со 2-го дня после инъекции H₂O₂. Патоморфологические исследования желчного пузыря морских свинок проводили на 3-, 7-, 14- и 21-е сутки с использованием гистологических и гистохимических методик. Структурное

состояние желчного пузыря оценивали при окраске срезов гематоксилином и эозином, активность сукцинатдегидрогеназы – по Нахласу.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением пакета программ Statistica 10. Определение нормальности распределения переменных проводили на основании гистограмм распределения, величин асимметрии и эксцессы. Для оценки значимости различий выборок, имеющих распределение, близкое к нормальному, применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Различия между сравниваемыми значениями считали достоверными при уровне вероятности 95% и более ($p \leq 0,05$) (Ланг и др., 2011; Боровиков, 2014).

Разработка адаптированной концептуальной модели по созданию новых растительных многокомпонентных средств

Рациональное использование лекарственного растительного сырья (ЛРС) является важной областью в разработке ЛС. Для этого разрабатываются прогрессивные щадящие технологии получения новых эффективных лекарственных форм, которые обеспечивают максимальное извлечение действующих веществ из растительного сырья. К этому разряду относится перевод сборов в рациональные формы в виде экстрактов (Даргаева и др., 2000; Сокольская, 2000; Колхир и др. 2013). При заболеваниях пищеварительной системы применяются препараты на основе экстрактов: силимар, сибектан, таначехол, фламин, калефлон, ликвиритон, аллонтон и др. (Фитопрепараты ..., 2009; Вичканова и др., 2009). Создание ЛС включает в себя несколько этапов исследования: патентный поиск, оценку сырьевой базы, фитохимическое исследование, разработку современных прогрессивных лекарственных форм и их доклиническое экспериментальное изучение.

Создание ЛП на основе растительного сырья в рамках импортозамещения согласуется с Национальным проектом «Здоровье» и Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы РФ «Развитие здравоохранения». В связи с этим, разработка экстрактов расширяет реестр отечественных ЛС растительного происхождения и дополняет информационный массив по созданию препаратов. Полученные экстракты в качестве субстанций могут служить основой для создания новых, инновационных лекарственных форм. Исследования по разработке растительных препаратов отвечают современным задачам медицинской науки. В этой связи обязательным условием при разработке является проведение патентного поиска, который способствует выбору современных направлений конкурентоспособных препаратов. Одной из основных позиций реализуемых мероприятий является переход фармацевтической отрасли на инновационную модель развития, разработка и создание новых оригинальных ЛС – аналогов, находящихся под патентной защитой. Наиболее удобной и экономически выгодной лекарственной

формой для потребителя служат сборы, которые являются источником для получения новых эффективных экстрактов. Использование многокомпонентной композиции продиктовано поливалентным механизмом развития патологических процессов при заболеваниях органов пищеварения. В этой связи приводятся обоснования рациональных составов сборов, отвечающие поставленной задаче. Максимальный перевод биологически активных веществ (БАВ) из сборов в экстракты является перспективным, а исследования экстрактов как субстанций – необходимым этапом в создании новых ЛС. При этом рекомендуется использование моделей на животных в соответствии с действующими методическими указаниями (Руководство, 2012).

На основании существующих подходов к разработке ЛС (Евдокимова, 2007; Самылина, 2016; Лубсандоржиева, 2016) разработана адаптированная концептуальная модель создания многокомпонентных растительных лекарственных средств. Предложенные составы исходных сборов являются новыми, несущими в себе отличительные особенности новизны. Процесс исследований изображен в виде блок-схемы по разработке многокомпонентных растительных средств (рисунок 1). Данная блок-схема позволяет учесть основные факторы, влияющие на достижение цели, направленные на разработку и дальнейшее внедрение инновационных лекарственных препаратов растительного происхождения. С целью расширения номенклатуры препаратов из ЛРС для лечения заболеваний органов пищеварения определены задачи, способствующие достижению поставленной цели, установлены факторы внутренней и внешней среды, критерии достижения цели на отдельных этапах исследований. Схематично объем работ по разработке новых средств растительного происхождения можно разделить на блоки: информационный (обоснование актуальности разработки нового растительного препарата); аналитический (методологические подходы, разработка рецептур); экспериментальный (доклинические) и клинические исследования с внедрением нормативной документации.

Обоснование актуальности создания новых растительных средств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний, строится на анализе статистических данных о структуре заболеваемости населения за определенные периоды, номенклатуре ЛП на отечественном фармацевтическом рынке и на анализе данных о современных направлениях исследований в медицинской науке. Широкая распространенность заболевания среди населения, социальный характер, хронизация его при угнетении защитных сил организма ставит задачу – разработать новый препарат для его профилактики и лечения.

Основная задача аналитического блока – выбор перспективных видов сырья для составления рецептуры потенциального препарата на основе анализа собранной информации из опыта традиционной медицины и современной фитотерапии (Митрофанова, 2012). Объектами изучения на этом этапе являются рецептурники традиционной медицины, монографии по фитотерапии.

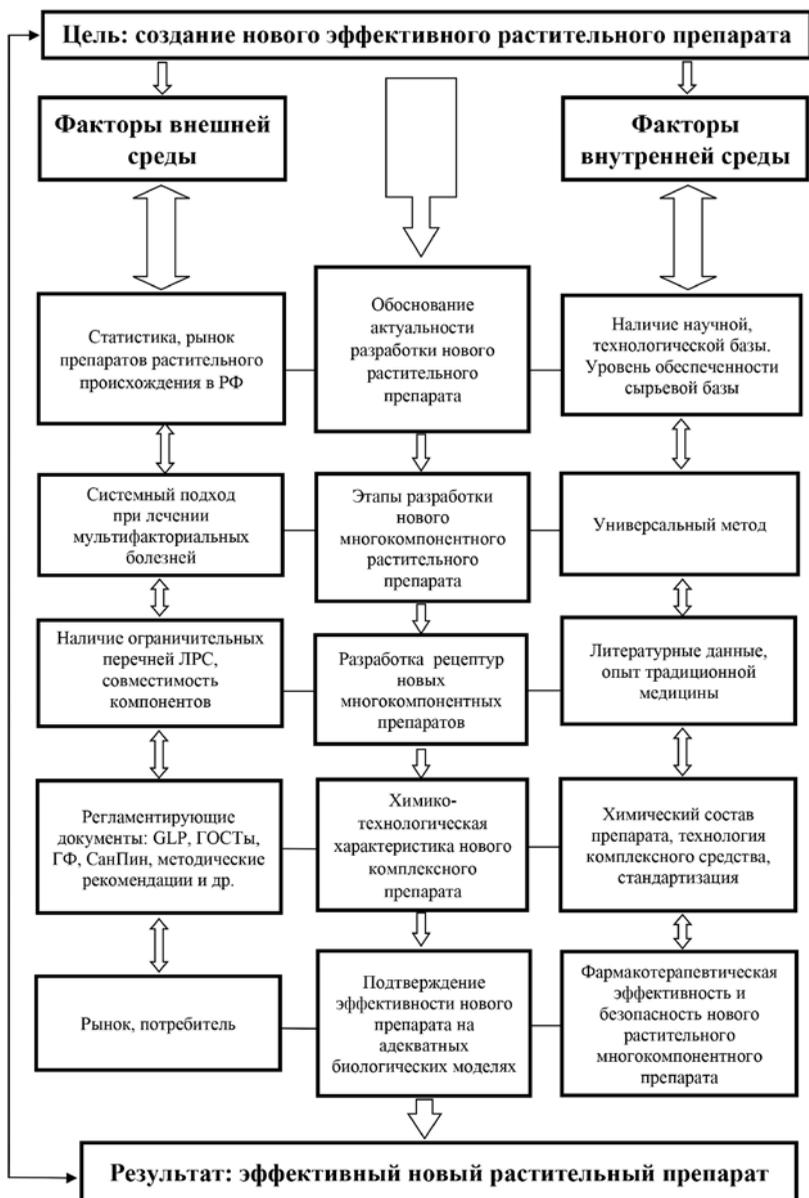


Рисунок 1 — Адаптированная концептуальная модель по разработке многокомпонентных растительных препаратов

При разработке новых растительных композиций предпочтение было отдано универсальному методу А.Н. Кудрина о многовекторном воздействии растительных препаратов, направленных на устранение причины заболевания и мобилизацию защитных сил всего организма (цит. Николаев, 2012; Лубсандоржиева, 2016). Так, критериями выбора перспективности включения определенного вида ЛРС в состав нового препарата являются: обеспеченность сырьевой базы входящих компонентов; частота включаемости в рецептурах для лечения патологии; официальность, в том числе присутствие в зарубежных фармакопеях, наличие разрешения к применению в составе биологически активных добавок, принадлежность к пищевым растениям; изученность химического состава основных действующих веществ и специфической фармакологической активности, дающие возможность прогнозировать фармакотерапевтическую эффективность нового препарата. Задачами экспериментального блока являются химическое, фармакогностическое изучение, доклинические (фармакологические и токсикологические) исследования, технология и разработка потенциального препарата. Химическая часть исследования включает в себя классические методы изучения природных веществ, оказывающих фармакологическое действие; по их содержанию проводят стандартизацию исходного сырья, субстанции и готовой лекарственной формы (Колхир и др., 2013; Лубсандоржиева и др. 2019). Фармакологическая часть исследований включает изучение фармакологических свойств, а также токсичности нового средства (Лесиовская, 2011). Критериями достижения цели на данном этапе являются более высокая эффективность и безопасность средства по сравнению с аналогами. Фармакологический эффект нового средства зависит от химического состава основных, сопутствующих БАВ, их синергетического взаимодействия, дозы, биодоступности, способа и скорости введения, длительности применения. К факторам внешней среды, влияющим на подтверждение эффективности и дальнейшей востребованности нового препарата, можно отнести оценку потребителя, маркетинг и другие атрибуты потребительского рынка. Экспериментальный блок завершается организационным этапом, на котором решаются задачи разработки нормативной документации, последующего клинического изучения эффективности и безопасности средства, организации производства и реализации в соответствии с законодательными нормами. На стадии разработки нормативной документации и промышленной апробации нового средства к критериям достижения цели можно отнести разработку регламентирующих показателей качества и экономическую оценку перспективности и окупаемости промышленного производства. Применение такого методологического подхода к разработке новых растительных препаратов, основанного на анализе данных традиционной медицины и современной фармакологии позволит разрабатывать научно-обоснованные варианты рецептур многокомпонентных средств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения; определить

эффективность предложенных средств. При разработке указанных средств проанализированы исходные сборы для лечения заболеваний органов пищеварения. Выбор объектов исследования проводили по следующим критериям: вид ЛРС может быть фармакопейным; выбранное ЛРС должно обладать фармакологическими свойствами, необходимыми для профилактики и лечения соответствующих нозологических форм; сырье должно иметь доступную базу. Согласно адаптированной схеме, созданы новые многокомпонентные растительные лекарственные средства – «Октафит», «Пентафит», «Гексафит», оказывающие выраженный фармакотерапевтический эффект при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы в условиях эксперимента. Предложенная модель может служить методологической основой при разработке новых многокомпонентных средств растительного происхождения.

Исследование фармакотерапевтической эффективности «Октафита» при повреждениях желудка

Для реализации поставленных задач проведены исследования по установлению острой токсичности, изучению противоязвенной эффективности полученного экстракта в условиях нейрогенной и острой аспириновой язвы, а также определению гастропротективной эффективности «Октафита» на модели хронической бутадиионозой язвы.

Определение острой токсичности «Октафита» проводили по методу Кербера на белых беспородных мышах-самцах с исходной массой 18–22 г при введении *per os* в виде водного раствора в диапазоне доз 50–1000 мг/кг. Контрольным животным вводили воду очищенную в эквивалентном объеме. Максимально допустимый объем введения жидкости в желудок мышам составлял 0,5 мл. Установлено, что введение «Октафита» мышам в указанных дозах не приводит к их гибели на протяжении всего периода наблюдения (14 суток). Полученные данные позволяют отнести «Октафит» к малотоксичным веществам по действующей классификации.

В условиях аспириновой язвы у крыс оценивали гастропротективное влияние «Октафита» в дозах 50, 100, 150, 200 мг/кг препаратов сравнения бифунгина 0,3 мг/кг и ранитидина 50 мг/кг. Установлено, что введение «Октафита» в дозе 50 мг/кг не оказывает заметного гастропротективного действия (ПД=1,3), тогда как при его введении в более высоких дозах отмечается достоверный дозозависимый гастропротективный эффект. Так, на фоне введения «Октафита» в дозах 100 и 150 мг/кг ПД составлял 2,4 и 3,0. При дальнейшем увеличении дозы испытуемого средства нарастания гастропротективного эффекта не отмечалось. При этом эффективность «Октафита» в дозах 100–200 мг/кг превосходила таковую у препаратов сравнения. Гастропротективная эффективность «Октафита» в дозах 150 и 200 мг/кг была аналогичной, поэтому все последующие эксперименты проведены с использованием экспериментально-терапевтической дозы – 150 мг/кг.

При исследовании гастропротективной эффективности «Октафита» в условиях нейрогенной язвы у крыс было установлено, что его введение крысам *per os* в дозе 150 мг/кг оказывает выраженное стресспротективное, гастрозащитное действие. Стресспротективное действие проявлялось в уменьшении выраженности признаков «триады Селье». При введении «Октафита» масса надпочечников у крыс была на 20 % меньше, чем у крыс контрольной группы; масса тимуса и селезенки больше, чем в контроле на 13 % и 26 % соответственно. Результаты изучения влияния «Октафита» на течение нейрогенной язвы у крыс представлены в таблице 1. На фоне введения «Октафита» язвы обнаруживали лишь у 50% животных. Эффективность экстракта характеризовалась сокращением среднего количества точечных на 52%, крупных – на 82% и полосовидных язв – на 71% и снижением язвенных поражений на 1 животное.

Таблица 1 – Влияние «Октафита» на течение нейрогенной язвы у крыс

Группы животных, n=8	Кол-во крыс с язвами, %	Среднее кол-во язв			Кол-во язв на 1 крысу	Кол-во эрозий на 1 крысу	ИП/ПД
		Крупные	Полосовидные	Точечные			
Интактная (H ₂ O)	0	0	2	0	0	0	0
Контрольная (стресс + H ₂ O)	100	1,1±0,30	0,7±0,30	6,5±0,13	8,3±0,15	6,2±0,10	8,3/0
Опытная 1 (стресс + «Октафит»)	50	0,2±0,01*	0,2±0,01*	3,1±0,30	3,5±0,10*	2,9±0,20	1,8/4,6
Опытная 2 (стресс + бифунгин)	80	0,6±0,20	0,3±0,10	4,0±0,80	4,9±0,10*	4,6±0,40	4,1/2,0
Опытная 3 (стресс + ранитидин)	80	0,4±0,01*	0,2±0,02*	4,0±0,60	4,6±0,50*	4,1±0,20	3,8/2,2

Примечание: здесь и далее: * – различия статистически значимы между данными контрольной и опытной групп при P < 0,05; n – количество животных в группе.

На фоне введения «Октафита» ИП снижается до 1,8. Введение животным «Октафита» в указанной дозе сопровождается ингибированием ПОЛ, о чем свидетельствует снижение концентрации МДА в 2 раза по сравнению с животными контрольной группы, что обусловлено способностью изучаемого средства повышать активность ферментов антиоксидантной защиты. У животных,

получавших «Октафит», на фоне иммобилизационного стресса наблюдали повышение активности каталазы на 65% по сравнению с контролем. Под влиянием биологически активных веществ, содержащихся в «Октафите», ограничивается гиперактивация стресс-реализующих систем организма животных: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпато-адреналовой со снижением факторов агрессии, наряду с мобилизацией стресс-лимитирующих систем с факторами защиты слизистой оболочки желудка и стабилизацией мембран клеток. Таким образом, «Октафит» в экспериментально-терапевтической дозе в условиях нейрогенной язвы проявляет за счет содержания в нем БАВ, прежде всего фенольной природы, выраженный гастропротективный эффект, оказывая антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, превосходящее эффекты препаратов сравнения. Указанное средство обладает стресспротективной активностью и повышает неспецифическую резистентность организма.

Изучено влияние «Октафита» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг на течение острой аспириновой язвы желудка у белых крыс. На фоне введения «Октафита» наблюдали менее выраженные повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ): язвы обнаруживали у 67% животных. Эффективность «Октафита» характеризовалась уменьшением числа язв: крупных – на 80%, полосовидных и точечных язв – на 66%, и уменьшением количества язвенных поражений на 1 крысу на 66%, эрозий – на 59%, по сравнению с контролем. При введении «Октафита» ИП снижается до 3,4, а ПД составил 4,5. Введение «Октафита» крысам сопровождается повышением резистентности СОЖ, ограничением факторов агрессии благодаря содержащимся в нем БАВ, прежде всего флавоноидов, дубильных и других природных соединений. Для оценки влияния «Октафита» на состояние антиоксидантной системы организма определяли активность каталазы в сыворотке крови (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние «Октафита» на показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы крыс при повреждении желудка ацетилсалициловой кислотой

Группы животных, n=10	МДА в сыворотке крови, нмоль/мл	Каталаза в сыворотке крови, мкат/л
Интактная (H ₂ O)	3,71±0,32	5,53±0,72
Контрольная (аспирин + H ₂ O)	9,00±0,45	7,00±0,52
Опытная 1 (аспирин + «Октафит»)	5,58±0,20*	10,95±0,43*
Опытная 2 (аспирин + бифунгин)	6,27±0,30*	10,3±0,23*
Опытная 3 (аспирин + ранитидин)	7,73±0,52	9,48±0,75

Введение животным «Октафита» приводит к торможению ПОЛ, о чем свидетельствует снижение концентрации МДА на 38 % в сравнении с контролем. Этот эффект обусловлен способностью «Октафита» повышать активность

ферментов антиоксидантной защиты. Так, у животных, получавших изучаемое средство на фоне повреждения желудка, наблюдали повышение активности каталазы на 56 % по сравнению с контролем. Препараты сравнения оказывали менее выраженное действие. Известно, что ацетилсалициловая кислота вызывает разрушение слизистого барьера, обусловленного блокадой простагландин-синтезного комплекса вследствие ингибирования циклооксигеназ, а также ишемии слизистой оболочки с расстройством микроциркуляции и развитием микротромбозов в субэпителиальном слое (Новиков, 2008). Биологически активные вещества, содержащиеся в экстракте, ограничивают повреждение слизистой желудка благодаря их действию, в первую очередь, мембраностабилизирующему влиянию за счет содержания флавоноидов, дубильных веществ и других соединений, способных подавлять свободнорадикальное окисление биомакромолекул и тем самым ограничивать деструкцию слизистой. «Октафит» при курсовом введении белым крысам в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг в условиях острой аспириновой язвы оказывает выраженное гастропротективное влияние, благодаря мембраностабилизирующему и антиоксидантному действию, превосходя эффекты препаратов сравнения.

Введение «Октафита» при хронической бутадионовой язве у крыс ограничивает образование язвенных дефектов с уменьшением их площади на 7-е сутки на 21%, на 14-е – на 33%, а на 21-е – на 72% по сравнению с контролем. На 21 сутки опыта, при введении «Октафита», язвы обнаруживали у 50%, количество деструкций на 1 крысу снизилось на 56%, ИП – до 3,7 по сравнению с контролем, ПД = 3,4. Выраженное гастропротективное влияние «Октафита» на поздних сроках течения патологического процесса, очевидно, обусловлено активной регенерацией клеток эпителия СОЖ. и связано с наличием в нем широкого перечня БАВ, ограничивающих повреждающее действие бутадиона у белых крыс, благодаря способности экстракта ингибировать активность циклооксигеназы 1 и 2 с последующим снижением продукции простагландинов. Гистологически в данном эксперименте было установлено, что на 14-е сутки эксперимента у крыс контрольной группы сохранялся обширный и глубокий дефект с некротическими массами, стенка желудка в области язвы была утолщена, инфильтрирована, наблюдалась выраженная воспалительная реакция с отеком всех слоев. В инфильтрате уже были заметны макрофаги, фибробласты. На дне язвы обнаруживали новообразования сосудов, сохранялись отек и выраженная гиперемия. У краев язвы обнаруживали слизистые железки (рисунок 2). У животных на фоне введения «Октафита» были заметны процессы активного заживления дефекта с грануляцией, заполняющей язвенные полости, а также обнаружены участки покровного эпителия с высоким содержанием слизи (рисунок 3).

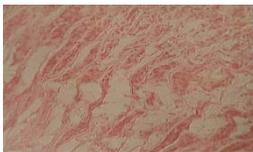


Рисунок 2 – Хроническая бутадионовая язва, 14-е сутки. Стенка желудка крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

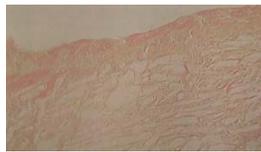


Рисунок 3 – Хроническая бутадионовая язва, 14-е сутки. Стенка желудка крысы, получавшей «Октафит». Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

Спустя 21 сутки опыта в контрольной группе крыс наблюдали явления частичного очищения язвенного дефекта от некротических масс, сохранялся отек всех слоев стенки, была заметна гиперемия зоны повреждения. В опытной группе животных, получавших «Октафит», были отчетливо заметны процессы активной регенерации в зоне дефекта, рубцы практически заполняли дефект.

Курсовое введение животным «Октафита» в экспериментально-терапевтической дозе характеризуется закономерным снижением ИП и повышением ПД - основных критериев гастропротективной активности. «Октафит» оказывает мембраностабилизирующее действие за счет содержания в нем комплекса полифенольных соединений, способных подавлять СРО липидов, и тем самым ограничивать деструкцию слизистой. Комплекс БАВ, содержащихся в «Октафите», способствует заживлению язвенного дефекта благодаря его влиянию на основные патогенетические механизмы указанной патологии. Установлено, что указанное средство обладает стресспротективной активностью и повышает неспецифическую резистентность организма. По сути, рассматривается системное влияние «Октафита», уравнивающее факторы агрессии и защиты при его применении. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной гастропротективной эффективности «Октафита» в экспериментально-терапевтической дозе и аргументируют целесообразность его применения в схеме лечения больных с язвенной болезнью.

Исследование фармакотерапевтической эффективности «Пентафита» при повреждениях печени

На основании анализа литературы и фармакологического скрининга из 7 потенциальных композиций был обоснован сбор следующего состава: корни и корневища девясила высокого (*Inula helenium* L.), трава золототысячника обыкновенного (*Centaureum erythraea* Rafn.), цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), плоды шиповника (*Rosa* sp.), плоды боярышника (*Crataegus* sp.). Компоненты растительного сбора были включены с учетом многофакторных механизмов развития заболеваний гепатобилиарной системы, что соответствует принципам фармакологической регуляции системы пищеварения (Соколов, 2000;

Куркин, 2007; Вайс и др. 2004), и на его основе получен экстракт сухой под условным названием «Пентафит». Острую токсичность «Пентафита» определяли по методу Кербера на белых беспородных мышах-самцах при введении *per os* в виде водного раствора в диапазоне доз 25–1000 мг/кг. Результаты проведенных экспериментов позволяют отнести «Пентафит» к малотоксичным веществам по действующей классификации. Предварительно на модели гексеналового сна у интактных нелинейных крыс-самцов определены экспериментально-терапевтические дозы «Пентафита». Изучение влияния «Пентафита» на детоксицирующую функцию печени крыс проведено при его однократном введении *per os* в дозах 100, 200, 300, 400 мг/кг. Для оценки антитоксической функции печени оценивали продолжительность гексеналового сна. Введение крысам «Пентафита» в дозе 100 мг/кг не оказывает заметного влияния на длительность гексеналового сна. «Пентафит» в дозах 200–400 мг/кг сокращает продолжительность гексеналового сна у крыс, что свидетельствует о стимуляции исследуемым средством детоксикационной функции печени. На фоне введения «Пентафита» в дозах 200 и 300 мг/кг продолжительность гексеналового сна у крыс сокращалась на 34–41% по сравнению с данными в контрольной группе. При дальнейшем увеличении дозы испытуемого средства нарастания антигепатотоксического эффекта не отмечается. При этом эффективность «Пентафита» в дозах 200–300 мг/кг превосходила таковую у препарата сравнения: у животных, получавших карсил в изоэффективной дозе 50 мг/кг, продолжительность гексеналового сна сокращалась на 28% по сравнению с данными в контроле. Антигепатоксическая активность «Пентафита» в дозах 300–400 мг/кг была аналогичной, поэтому все последующие эксперименты проведены с использованием экспериментально-терапевтической дозы –300 мг/кг.

Изучена гепатопротективная эффективность «Пентафита» в условиях тетрахлорметанового гепатита. При введении «Пентафита» в указанной дозе продолжительность гексеналового сна у крыс сокращается на 29 и 27% на 7-е и 14-е сутки эксперимента соответственно, что свидетельствует о стимуляции средством детоксикационной функции печени. Карсил сокращает длительность гексеналового сна на 14%, оказывая менее выраженное действие. Проведено изучение влияния «Пентафита» на функциональную активность печени нелинейных крыс-самцов при CCl₄-гепатите (таблица 3).

Курсовое введение «Пентафита» в дозе 300 мг/кг на фоне CCl₄-гепатита оказывает защитное действие, уменьшая выраженность нарушений функционального состояния печени животных. Через 14 суток опыта у крыс опытной группы активность АЛТ, АСТ; содержание общего билирубина, β-липопротеидов, холестерина, показатели тимоловой и бромсульфалеиновой проб оставались ниже показателей у животных контрольной группы. На 21-е сутки эксперимента содержание общего белка увеличилось до 72,3±1,4 г/л, приближаясь к показателю интактной группы. Значительно снижались содержания общего

билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина на 34, 38 и 33% соответственно по сравнению с контролем.

Таблица 3 – Влияние «Пентафита» на функциональное состояние печени крыс при токсическом CCl₄-гепатите

Основные биохимические показатели	Интактная (H ₂ O), n=10	Контрольная (CCl ₄ + H ₂ O), n=9	Опытная 1 (CCl ₄ + «Пентафит»), n=9	Опытная 2 (CCl ₄ + карсил), n=9
14 сутки				
АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,00	404,1±18,02	304,3±22,12*	343,1±12,41*
АСТ, мкмоль/л	41,0±5,01	240,1±10,10	188,4±9,22*	200,1±18,50
Тимоловая проба, ед. М.	1,4±0,19	6,8±1,00	4,6±0,20	4,3±0,20*
В-липопротеиды, ед.	9,0±0,25	18,2±1,30	14,1±0,68*	15,0±0,85
Общий белок, г/л	74,5±1,11	74,5±1,10	63,3±1,00	65,5±1,21
Холестерин, мг%	56,0±2,00	123,0±11,00	87,6±5,66*	87,0±9,30*
Бромсульфалеиновая проба, %	2,4±0,30	11,6±0,80	7,3±0,42*	6,3±0,23*
Общий билирубин, мг%	0,7±0,03	4,9±0,20	3,6±0,20*	3,8±0,12*
Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	2,5±0,10	1,3±0,10	1,5±0,09*
Непрямой билирубин, мг%	0,5±0,17	2,5±0,07	2,2±0,30	2,2±0,20
21 сутки				
АЛТ, мкмоль /л	68,0±11,00	312,3±14,12	262,2±12,00*	275,1±11,21*
АСТ, мкмоль /л	41,0±5,01	169,1±5,00	143,2±20,11	157,0±12,30
Тимоловая проба, ед. М.	1,4±0,19	6,8±0,10	3,2±0,06*	4,0±0,12
В-липопротеиды, ед.	9,0±0,25	15,5±0,50	12,8±0,40*	14,2±0,25
Общий белок, г/л	74,5±1,11	65,2±1,52	72,3±1,40*	71,3±1,21*
Холестерин, мг%	56,0±2,00	101,0±6,00	77,5±3,70*	75,0±2,50*
Бромсульфалеиновая проба, %	2,4±0,30	5,8±0,60	3,2±0,40*	3,0±0,40*
Общий билирубин, мг%	0,7±0,03	2,0±0,09	1,3±0,05*	1,5±0,10
Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	0,7±,004	0,5±0,04*	0,5±0,05
Непрямой билирубин, мг%	0,5±0,17	1,2±0,10	0,8±0,02*	0,7±0,07*

В продолжении исследований установлено фармакотерапевтическое влияние указанного средства, в основе которого лежат его способности повышать активность монооксигеназной системы печени. На 7-е сутки эксперимента

введение «Пентафита» в указанной дозе значительно повышает содержание цитохрома P₄₅₀ в микросомах печени. Повышение на 54% ключевого фермента монооксигеназной системы, ответственного за детоксикационную функцию печени, сопровождается замедлением скорости его инактивации за счет стабилизации мембранных структур. Препарат сравнения карсил также оказывал влияние на состояние монооксигеназной системы печени при токсическом гепатите. Наряду с этим, «Пентафит» снижает количество МДА в сыворотке крови крыс на 32%, что свидетельствует о его антиоксидантном действии и мембраностабилизирующей активности за счет содержания БАВ, преимущественно фенольной природы, что подтверждается данными хемилюминесцентного исследования.

Динамику изменений показателей хемилюминесценции липидов под влиянием указанного экстракта при экспериментальном тетрахлорметановом гепатите у крыс анализировали на 3-и, 7-, 14-, 21- и 28-е сутки эксперимента (таблица 4). Проведенный анализ хемилюминесценции липидов печени свидетельствует о торможении перекисных процессов в органе под влиянием «Пентафита». На 7-е сутки эксперимента интенсивность слабого свечения липидов печени под влиянием «Пентафита» снижалась на 18% по сравнению с уровнем хемилюминесценции липидов в соответствующем контроле, на 14-е сутки - на 38%, а с 21 дня наблюдения не было выявлено статистически значимой разницы по данному показателю в опытной и контрольной группах животных.

Таблица 4 – Динамика изменений показателей хемилюминесценции липидов (в имп/с) под влиянием «Пентафита» при экспериментальном CCl₄-гепатите у крыс

Сроки исследования	Интактная (H ₂ O), n=10	Контрольная (CCl ₄ + H ₂ O), n=10	Опытная 1 (CCl ₄ + «Пентафит»), n=10
3 сутки	38,0±3,81	254,0±11,60	187,0±6,51*
7 сутки	34,0±4,01	143,3±10,81	117,0±4,70*
14 сутки	40,0±3,91	134,6±16,02	83,0±8,52*
21 сутки	37,0±5,00	72,2±8,82	61,0±8,31
28 сутки	38,3±3,01	68,3±10,50	44,0±8,51

Проведенные исследования по оценке желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени свидетельствовали о торможении образования желчных кислот и подавлении желчеотделительной функции печени у белых крыс на фоне отравления CCl₄. Курсовое введение «Пентафита» в указанной дозе на фоне CCl₄-гепатита крыс оказывает желчегонное действие, стимулируя холеретическую реакцию крыс. При введении «Пентафита» на 7-е сутки скорость секреции желчи возрастала в среднем на 19% по сравнению с контролем, на 14-е сутки – на 25%, а на 21-е и 28-е сутки - на 22 и 25%. На этом фоне наблюдали изменения в биохимическом составе сецернируемой желчи. Введение указанного средства сопровождается стимуляцией выделения желчи,

синтеза желчных кислот, экскрецией билирубина и холестерина. Содержание общего количества желчи возрастало на 20%, превышая показатели контрольной группы, причем содержание холатов увеличилось на 44 и 60% на 7-14 сутки наблюдения. На фоне введения белым крысам «Пентафита» экскреция билирубина с желчью возрастала на 29% и 43% на 7-е и 14-е сутки наблюдения, а на 21-е и 28-е сутки на 25% и на 11% по сравнению с контролем. Под влиянием «Пентафита» содержание в желчи холестерина увеличилось на 14-е и 21-е сутки на 38 и 70% соответственно по сравнению с контролем. Препарат сравнения карсил оказывал менее выраженное действие на процессы желчеобразования и желчевыделения по сравнению с «Пентафитом».

При патоморфологическом исследовании на 14-е сутки развития токсического гепатита в печени у животных контрольной группы сохранялись выраженные гемодинамические нарушения, альтеративные изменения с участками некроза и некробиоза, явлениями зернистой, гидропической дистрофии. Наблюдали дисконфракцию балочного строения долек, находили круглоклеточные инфильтраты в паренхиме органа, в центре долек обнаруживали очаги крупнокапельной жировой дистрофии. Содержание ДНК и гликогена было меньшим, чем в опыте; активность сукцинатдегидрогеназы оставалась еще сниженной (рисунок 4).

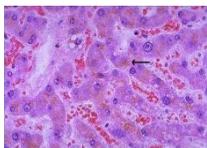


Рисунок 4 – Контрольная группа (тетрахлорметановый гепатит), окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 400 (14-е сутки)

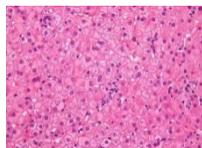


Рисунок 5 – Двухядерные и гипертрофированные гепатоциты в печени белых крыс при фармакотерапии «Пентафитом» экспериментального тетрачлорметанового гепатита. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 200 (14-е сутки)

В опыте, на фоне фармакотерапии «Пентафитом» отмечали еще расширенные капилляры несмотря на то, что в большинстве случаев наблюдали уже нормализацию балочного строения долек. Очаги клеточной инфильтрации обнаруживали по ходу сосудов; в двух случаях были отмечены явления очаговой дистрофии печени по типу «мутного» набухания. Характерным в гистологической картине печени данной группы крыс было наличие множества гипертрофированных и двухядерных клеток. Гликоген находили в печени во всех случаях, и содержание его было даже выше, чем в органах у интактных животных (рисунок 5). На 28-е сутки эксперимента в печени у животных контрольной группы наблюдали еще признаки дисконфракции печеночных балок, явления зернистой дистрофии; встречали множество узелковых инфильтратов как в паренхиме органа, так и по ходу сосудов, увеличение гипертрофированных гепатоцитов с

темноокрашенными ядрами. В группе крыс, при фармакотерапии «Пентафитом», структура печени мало отличалась от строения органа у интактных крыс. Активность ферментов практически соответствовала уровням у интактных животных.

Гепатопротективная эффективность «Пентафита» изучена при D-галактозаминовом гепатите. При введении «Пентафита» активность АЛТ к 14-му дню эксперимента снижается на 53% по сравнению с контролем. Отмечается значимое снижение активности АСТ к 14-м суткам на 22%. Тимоловая проба уменьшалась в 1,3 раза к 14-м суткам по сравнению с контрольной группой. У опытных животных показатели содержания β -липопротеидов и холестерина к 14-му дню эксперимента приближалось к данным у интактной группы. Показатели общего и прямого билирубина при введении «Пентафита» к 14-му дню снижались на 33%, а непрямой билирубин снижался соответственно на 26 и 38% по сравнению с контрольной группой. Введение животным карсила характеризовалось аналогичной тенденцией, но менее выраженным действием.

Дополнительно проведены эксперименты по изучению стресспротективной активности «Пентафита» в условиях острого эмоционального стресса. Результаты исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Влияние «Пентафита» на степень гипертрофии надпочечников, инволюцию иммунокомпетентных органов, индекс Паулса у белых крыс на фоне эмоционального стресса

Показатели	Группы животных, n=10			
	Интактная,	Контрольная (стресс + H ₂ O)	Опытная 1 (стресс + «Пентафит» 300 мг/кг)	Опытная 2 стресс + карсил 50 мг/кг)
Масса (мг/100г) надпочечников	30,7±2,08	57,2±3,21	45,2±1,60*	52,3±3,00
Масса (мг/100г) тимуса	140,5±8,42	110,0±4,00	129,8±5,40*	120,4±5,60*
Масса (мг/100г) селезенки	455,3±10,45	342,0±13,20	415,3±9,20*	390,6±20,22
ИП для кровоизлияний	-	6,0	3,5	4,8
ИП для эрозий	-	3,0	1,0	1,4
ИП для язв	-	1,2	0,01	0,1

Как следует из таблицы 5, курсовое введение «Пентафита» сопровождается уменьшением выраженности признаков стресс-реакции: гипертрофия надпочечников у крыс, получавших экстракт, была меньше на 21%, чем в контроле; масса тимуса на 17% и селезенки – на 21% соответственно больше, чем у крыс контрольной группы. Наряду с этим испытываемые средства оказывали

гастропротективное действие, уменьшая выраженность язвенных повреждений слизистой оболочки животных, о чем свидетельствует уменьшение ИП для точечных кровоизлияний и эрозий. У крыс, получавших «Пентафит» полосовидных язв не было отмечено, тогда как в контрольной группе наблюдали у 80% животных. По результатам проведенных исследований установлено, что «Пентафит» при курсовом введении в дозе 300 мг/кг оказывает стресспротективное действие при эмоциональном стрессе, препятствуя развитию признаков триады Селье.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что «Пентафит» при курсовом его введении в экспериментально-терапевтической дозе животным оказывает выраженное гепатопротективное влияние. Под его влиянием с ранних сроков повреждения печени снижается активность ферментов, уменьшается выраженность воспалительной реакции, угнетается перекисное окисление липидов и другие изменения, которые в совокупности приводят к уменьшению тяжести патологического процесса, выраженному ускорению восстановления печени. В специальных опытах установлено, что изучаемое средство обладает стресспротективной активностью и повышает неспецифическую резистентность организма. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность применения «Пентафита», содержащего комплекс биологически активных веществ, в том числе соединения фенольной природы, в профилактике и комплексном лечении заболеваний печени.

Исследование фармакотерапевтической эффективности «Гексафита» при повреждениях органов гепатобилиарной системы и фармакологических свойств комплекса фенольных соединений

К числу распространенных заболеваний гастродуоденальной зоны относят холецистит. При воспалительных процессах в желчном пузыре развиваются органические и функциональные изменения в печени. Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей имеют характер хронического течения с сезонными обострениями. В этой связи для профилактики и лечения целесообразно применение лекарственных средств растительного происхождения (Соколов, 2000; Лубсандоржиева, 2016, Goldman, 2001, Вайс, 2004). Предварительно проводили оценку острой токсичности «Гексафита» по методу Кербера на белых беспородных мышках-самцах при введении *per os* в виде водного раствора в диапазоне доз 25–1000 мг/кг. Установлено, что введение «Гексафита» в указанных дозах мышам не приводит к их гибели на протяжении всего периода наблюдения (14 суток). Полученные данные позволяют отнести «Гексафит» к малотоксичным веществам по действующей классификации.

Изучение влияния «Гексафита» на желчегонную функцию печени интактных крыс-самцов проводили при его однократном введении в дозах 150, 200, 250, 300 мг/кг. Введение крысам «Гексафита» в дозе 150 мг/кг не оказывает существенного

влияния на скорость секреции желчи, в то время как при его введении в более высоких дозах наблюдается значимый желчегонный эффект. При введении крысам «Гексафита» в дозах 200, 250 и 300 мг/кг возрастает скорость секреции желчи, что свидетельствует о желчегонной активности средства. На фоне введения «Гексафита» в дозах 200 и 250 мг/кг скорость секреции желчи возрастала соответственно через 2 часа на 46 и 78%, через 3 часа – на 64 и 200%, через 4 часа – на 37 и 55%, через 5 часов – на 27 и 45% и удерживалась в течение 4–5 часов. При дальнейшем увеличении дозы данного средства не отмечалось нарастания желчегонного эффекта. При этом эффективность «Гексафита» в дозах 200-300 мг/кг превосходила таковую у препарата сравнения. Учитывая, что желчегонная активность «Гексафита» в дозах 250 и 300 мг/кг была аналогичной, все последующие эксперименты выполняли с использованием экспериментально-терапевтической дозы – 250 мг/кг. Фармакологическое исследование желчегонной активности «Гексафита» в дозе 250 мг/кг проводили на интактных крысах в сравнении с препаратом аллохол в изоэффективной дозе 250 мг/кг. Наблюдаемая выраженная холеретическая реакция у животных на фоне введения «Гексафита» сопровождалась изменениями в содержании главных компонентов желчи – желчных кислот, холестерина и билирубина. В целом, данные проведенных исследований свидетельствуют о выраженной желчегонной активности «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе.

Изучение желчегонной активности «Гексафита» в дозе 250 мг/кг проводили на морских свинках в условиях экспериментального холецистита в сравнении с аллохолом (таблица 6). Под влиянием «Гексафита» ускорялось желчеотделение у морских свинок на 3-и сутки эксперимента на 25%, 7-е сутки – на 48%, 14-е сутки – на 22%; повышалось содержание в выделенной желчи желчных кислот на 35 - 61% по сравнению с их уровнем в контроле.

Таблица 6 – Динамика изменения скорости секреции желчи под влиянием «Гексафита» при экспериментальном холецистите у морских свинок

Группы животных, n=10	Скорость секреции желчи, мг/ мин на 100г массы животного			
	3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
Интактные свинки,	5,2±0,40	5,4±0,32	5,0±0,20	5,1±0,41
Контрольная (H ₂ O ₂ + H ₂ O)	4,3±0,11	4,0±0,20	5,0±0,21	5,2±0,42
Опытная 1 (H ₂ O ₂ + «Гексафит»)	5,4±0,22*	5,9±0,30*	6,1±0,30*	5,0±0,51
Опытная 2 (H ₂ O ₂ + аллохол)	4,8±0,31	5,1±0,21*	5,3±0,60*	5,0±0,30

На 7-е сутки экспериментального холецистита морфологическая картина желчного пузыря в контрольной группе и у животных, на фоне введения «Гексафита» четко различалась. Следует отметить, что при курсовом введении «Гексафита» в указанной дозе отмечали неравномерное утолщение слизистой

оболочки, менее выраженную её инфильтрацию лейкоцитами. Эпителиальный пласт не был подвержен грубым деструктивным изменениям в отличие от данных в контроле, наблюдали небольшой отек. На 14-е сутки при фармакотерапии «Гексафитом» уже мало заметны инфильтрация лейкоцитами и отек слоев стенки желчного пузыря по сравнению с сохраняющимися реакциями отека и инфильтрации форменными элементами крови стенки пузыря в контроле. В инфильтратах преобладающими клетками были фибробласты. В подслизистом слое находили железистые клетки, которые дают положительную реакцию на кислые и нейтральные мукополисахариды (рисунок 6). На 21-е сутки эксперимента морфологическая картина желчного пузыря у морских свинок, получавших «Гексафит», не отличалась от картины у животных интактной группы. В ряде случаев в подслизистом слое находили признаки очагового огрубения волокон соединительной ткани, гистохимически выявлялись мукополисахариды. К этому сроку наблюдения у животных контрольной группы находили оставшиеся в нижележащих слоях стенки желчного пузыря очаги инфильтратов и полнокровие сосудов в серозной оболочке (рисунок 7).

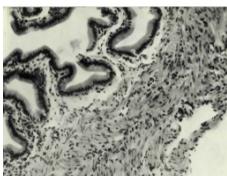


Рисунок 6 – Экспериментальный холецистит на фоне фармакотерапии «Гексафитом» на 14-е сутки наблюдения. Увеличение 7 x 3,5

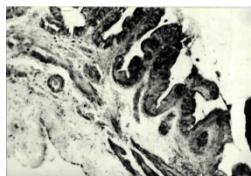


Рисунок 7 – Экспериментальный холецистит (контрольная группа) на 21-е сутки наблюдения. Увеличение 7x20

Экспериментальная фармакотерапия «Гексафитом» повреждения желчного пузыря и его протоков у лабораторных животных сопровождается ранним восстановлением его морфофункционального состояния. Установленный эффект «Гексафита» при экспериментальном холецистите обусловлен наличием в нем, прежде всего, веществ фенольной природы. Благодаря их содержанию обеспечивается ускорение холереза и восстановление структуры органа. По степени выраженности фармакотерапевтического эффекта «Гексафит» превосходит аллохола.

Изучено влияние «Гексафита» в указанной дозе на течение экспериментального гепатита у белых крыс, вызванного введением CCl_4 . На 7-е сутки эксперимента у животных, получавших «Гексафит» отмечалось достоверное снижение активности АЛТ, АСТ (на 32 и 22% соответственно); установлено уменьшение тимоловой пробы на 33%, концентрации β -липопротеидов – на 33% по сравнению с соответствующими показателями в контроле. При введении крысам «Гексафита» на 21-е сутки эксперимента содержание общего белка увеличивалось до $75,1 \pm 1,3$ г/л, т.е. близко к данным

интактной группы; снижались концентрации общего билирубина и его фракций в среднем на 25% по сравнению с контролем. На 28-е сутки опыта в сыворотке крови у белых крыс отчетливо снижаются активность ферментов – маркеров цитолиза и холестаза, а в контрольной группе наблюдалась картина продолжающегося патологического процесса. При этом эффективность «Гексафита» по некоторым показателям превосходила таковую у аллохола. Проведенный анализ хемилюминесценции липидов печени свидетельствовал о торможении перекисных процессов в органе под влиянием «Гексафита». В частности, на 7-е сутки течения экспериментального гепатита интенсивность слабого свечения липидов печени под влиянием «Гексафита» снижалась на 31% по сравнению с уровнем хемилюминесценции липидов в соответствующем контроле, на 14-е сутки на 38%, а с 21-го дня наблюдения не было выявлено статистически значимой разницы по данному показателю в опытной и контрольной группе животных.

В другой серии опытов изучено влияние «Гексафита» в указанной дозе на изменения скорости и биохимического состава желчи при экспериментальном СС₄-гепатите у крыс (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика изменения скорости секреции желчи под влиянием «Гексафита» при экспериментальном СС₄-гепатите у крыс

Группы животных, n=10	Скорость секреции желчи в течение 4 часов, мг/мин на 100 г массы			
	1 час	2 час	3 час	4 час
Интактная	5,4±0,30	5,2±0,21	5,2±0,40	5,2±0,41
14 сутки				
Контрольная (СС ₄ +Н ₂ О)	4,4±0,40	4,4±0,32	4,3±0,31	4,0±0,41
Опытная 1 (СС ₄ + «Гексафит»)	6,0±0,50*	5,8±0,41*	6,2±0,31*	6,2±0,20*
Опытная 2 (СС ₄ + аллохол)	5,8±0,42	5,6±0,32*	5,8±0,40	5,8±0,32
21 сутки				
Контрольная (СС ₄ +Н ₂ О)	4,3±0,11	4,0±0,22	4,5±0,21	3,9±0,21
Опытная 1 (СС ₄ + «Гексафит»)	6,6±0,31*	6,0±0,50*	5,8±0,42*	5,6±0,52*
Опытная 2 (СС ₄ + аллохол)	6,2±0,20*	5,7±0,41	5,5±0,30*	5,3±0,30*

При введении «Гексафита» на 14-е сутки опыта скорость секреции желчи возрастает в среднем на 42%, на 21-е сутки – в среднем на 44% (со второго по четвертый час): содержание общей желчи в среднем увеличилось на 33%. При исследовании биохимического состава желчи у животных содержание холатов увеличилось в 2 раза на 7 – 21-е сутки наблюдения, экскреция билирубина с желчью возрастала на 14- и 21-е сутки в 1,5 раза, содержание в желчи холестерина

увеличилось на 7-е сутки на 50%, а на 14- и 21-е сутки на – 18 и на 12% соответственно по сравнению с контролем.

Проведено изучение гепатопротекторной эффективности «Гексафита» в условиях D-галактозаминового гепатита (таблица 8). Введение «Гексафита» при D-галактозаминового повреждении печени у белых крыс характеризуется выраженным гепатозащитным эффектом: отчетливо снижалась активность ферментов в сыворотке крови (АЛТ – на 46%, АСТ – на 19%, ЩФ – на 14% и ЛДГ – на 19%), повышалось содержание гликогена на 44%, уменьшалась концентрация ДК на 16%. На фоне введения аллохола другой группе животных наблюдали сходное действие.

Таблица 8 – Влияние «Гексафита» на основные биохимические показатели сыворотки крови при D-галактозаминового гепатите у крыс

Основные биохимические показатели	Интактная, n=8	Контрольная (D-галактозамин + H ₂ O), n=8	Опытная 1 (D-галактозамин + «Гексафит»), n=8	Опытная 2 (D-галактозамин + аллохол), n=8
АЛТ, мкмоль/л	121,0±9,20	300,2±15,10	162,0±7,21*	172,5±7,31*
АСТ, мкмоль/л	90,0±10,00	128,3±15,01	104,2±6,01	100,4±5,30
ЩФ, ед/л	321,0±23,10	457,0±15,21	392,5±5,81*	400,0±10,02
ЛДГ, ед/л	100,0±5,10	241,0±24,70	196,6±12,02	190,1±14,10
МДА, мкМ/л	73,0±3,41	239,0±12,20	174,3±5,52*	185,3±7,31*
ДК, мкМ/л	0,6±0,04	1,0±0,06	0,9±0,03*	0,9±0,03*
Гликоген в печени, г %	2,5±0,20	0,7±0,05	1,3±0,15*	1,4±0,10*

Исследование желчеобразовательной функции печени показало ускорение секреции желчи под влиянием «Гексафита» на 63% по сравнению с контролем (таблица 9).

Установлено увеличение в желчи гликохолевой и таурохоленедезоксихолевой желчных кислот на 133% и 68% соответственно, а также ускоренное выведение холестерина с желчью на 60% по сравнению с контролем. При патоморфологическом исследовании в контроле наблюдали грубые изменения в структурной организации печени, выражающиеся в проявлении крупно- и среднекапельной жировой дистрофии. В опыте при введении «Гексафита» в дозе 250 мг/кг наблюдали лишь отдельные участки с мелкокапельной жировой дистрофией. В контроле отмечали слабо выраженную инфильтрацию полиморфоядерными клетками, нарушенными были балочное строение, наблюдали явления кариолизиса, а на фоне введения «Гексафита» радиальная направленность печеночных балок сохранялась. Полученные результаты указывают, что «Гексафит» при D-галактозаминового гепатите ограничивает дисфункцию печени и дезорганизацию структуры органа.

Таблица 9 – Влияние «Гексафита» на желчеобразовательную функцию печени при D-галактозаминовом гепатите у крыс

Показатели холереза	Интактная, n=8	Контрольная (D-галактозамин+ H ₂ O), n=8	Опытная 1 (D-галактозамин + Гексафит»), n=8	Опытная 2 (D-галактозамин + аллохол), n=8
Скорость секреции желчи, мг/мин на 100,0 г массы	3,2±0,10	3,0±0,10	4,9±0,31*	4,0±0,30*
Содержание желчных кислот в желчи, мг %	1453±14,4	843±60,4	1150±50,0*	1200±55,0*
Содержание таурохолевой кислоты в желчи, мг %	716±86,3	373±35,2	617±46,0*	627±50,0*
Содержание таурохенодезоксихолевой кислоты в желчи, мг %	356±32,4	116±16,8	195±44,0	215±40,5
Содержание гликохолевой кислоты в желчи, мг %	266±28,8	80±26,8	187±12,9*	197±20,1*
Содержание гликохенодезоксихолевой кислоты в желчи, мг %	70±17,9	60±13,4	85±12,9	95±15,2
Концентрация билирубина в желчи, мкМ/л	165,0±10,00	230,0±16,71	164,0±5,51*	175,2±9,80*
Концентрация холестерина в желчи, мкМ/л	300,0±28,11	140,0±6,70	225,0±14,40*	234,3±10,30*

Проведено изучение стресспротективной активности «Гексафита» в условиях острого эмоционального стресса. Курсовое введение «Гексафита» сопровождалось уменьшением выраженности признаков триады Селье: гипертрофия надпочечников у крыс, получавших экстракт, была меньше на 24%, чем в контроле; масса тимуса на 20% и селезенки – на 21% соответственно больше, чем у крыс контрольной группы. Наряду с этим испытуемое средство оказывало гастропротективное действие, уменьшая выраженность язвенных повреждений слизистой оболочки животных, о чем свидетельствует уменьшение ИП для точечных кровоизлияний и эрозий. У крыс, получавших «Гексафит», полосовидных язв не было отмечено, тогда как в контрольной группе таковые отмечались у 90% животных. По результатам проведенных исследований установлено, что «Гексафит» при курсовом введении в дозе 250 мг/кг оказывает стресспротективное действие при эмоциональном стрессе, препятствуя развитию признаков триады Селье.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что курсовое введение «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе лабораторным животным с повреждениями желчного пузыря и печени оказывает желчегонное действие, гепатопротективное влияние. Под влиянием «Гексафита» снижалась активность ферментов – маркеров синдрома холестаза, стимулировалась холеретическая реакция с повышением холатообразующей функции печени. Фармакотерапевтическое влияние «Гексафита» при повреждении органов гепатобилиарной системы обусловлено наличием в нем комплекса БАВ. Благодаря их содержанию обеспечивается ингибирующее действие «Гексафита» на СРО липидов, стабилизацию биологических мембран гепатоцитов с последующим повышением функциональной активности органов гепатобилиарной системы. В специальных опытах доказана возможность «Гексафита» повышать неспецифическую резистентность организма. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность применения «Гексафита» в профилактике и комплексном лечении заболеваний гепатобилиарной системы.

В целях уточнения базисного механизма действия полученных экстрактов были проведены специальные опыты с введением белым крысам суммы фенольных соединений (ФС), выделенной из «Гексафита». Установлено, что введение интактным белым крысам указанной суммы ФС сопровождается ускорением секреции желчи и повышением синтеза желчных кислот в 2 раза по сравнению с данными в контроле. Данный специфический фармакологический эффект суммы ФС в дозе 500 мг/кг был более выраженным, чем при использовании в дозе 100 мг/кг. Продолжительность холеретической реакции в этих условиях была высокой (4–5 часов). В последующем, в соответствии с задачами исследования, были проведены специальные опыты по оценке антиоксидантного действия суммы фенольных соединений. На модели CCl_4 -гепатита белых крыс изучали динамику СРО липидов печени под влиянием указанной суммы ФС.

Таблица 10 – Динамика изменения хемиллюминесценции липидов печени под влиянием суммы фенольных соединений при экспериментальном CCl_4 - гепатите у крыс

Сроки исследования	Показатели хемиллюминесценции липидов печени (имп/с)			
	Интактная (H_2O), n=24	Контрольная, ($CCl_4 + H_2O$), n=24	Опытная 1 ($CCl_4 +$ сумма ФС 100 мг/кг), n=24	Опытная 1 ($CCl_4 +$ сумма ФС500 мг/кг), n=24
7 сутки	51,5±3,80	153,6±15,42	113,3±10,31*	101,0±9,50*
14 сутки	49,2±5,90	168,2±6,21	112,2±7,20*	96,7±12,11*
21 сутки	47,5±3,21	75,0±9,00	62,4±7,41	63,2±3,10

Результаты проведенных исследований показали, что введение суммы ФС характеризуется выраженным торможением свечения липидов печени (таблица

10). На фоне введения суммарного комплекса фенолов в дозе 100 мг/кг скорость радикальных реакций снижается на 15 – 33% в зависимости от сроков наблюдения и развития патологического процесса. При применении суммы фенольных соединений в дозе 500 мг/кг был выявлен более выраженный ингибирующий эффект на процессы свободнорадикального окисления. Снижение уровня слабого свечения липидов печени составило 26, 43 и 16% соответственно 7-, 14- и 21-м суткам развития повреждения печени. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов под влиянием фенольного комплекса значительно снижается.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов подтверждают, что на ранних сроках поражений органов резко активируются свободнорадикальные процессы, независимо от природы использованных повреждающих агентов с развитием патологических изменений в органах пищеварения. Следовательно, важным в механизме развития повреждений в органах пищеварительной системы следует признать ускорение свободнорадикальных процессов, ведущее к дестабилизации биологических мембран; а обнаружение маркеров в биологических средах может служить дополнительным дифференциально-диагностическим критерием и может быть использовано для оценки тяжести патологического процесса и контроля эффективности фармакотерапии заболеваний органов гепатобилиарной системы и желудка.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общие закономерности в действии многокомпонентных средств

Установленное свойство указанных многокомпонентных средств стабилизировать мембранные структуры клеток посредством угнетения в них радикальных процессов за счет содержащихся в них БАВ является исключительно важным. Очевидно, что на этой основе достигается высокий интегрированный фармакотерапевтический эффект при применении комплексных ЛС. В этих условиях, как показали проведенные исследования, уменьшаются патологические процессы при курсовом применении «Октафита», «Пентафита» и «Гексафита». Вместе с тем, исходя из проведенного анализа, а также на основании других исследований с использованием соответствующих критериев оценки функционального состояния желудка и органов гепатобилиарной системы, следует отметить особенности в фармакотерапевтическом влиянии отдельных многокомпонентных средств. В частности, у «Октафита» уменьшать - ИП и повышать ПД, у «Пентафита» в большей мере проявляются способности предотвращать и уменьшать явления цитолиза, а у «Гексафита» – предупреждать преимущественно развитие синдрома холестаза. На основании полученных данных можно выделить некоторую общность в молекулярно-биологическом действии многокомпонентных средств, заключающуюся в способности их ингибировать СРО липидов и стабилизировать биологические мембраны клеток желудка и органов гепатобилиарной системы, а также повышать неспецифическую резистентность. На

фоне их введения закономерно уменьшаются показатели, характеризующие интенсивность свободнорадикальных реакций. Специальными опытами доказана возможность созданных полиэкстрактов оказывать стресспротективное действие, повышая этим неспецифическую резистентность организма. При сравнительном анализе, наиболее эффективным было использование при повреждениях желудка «Октафита». «Пентафит» оказывает достоверно выраженный эффект при фармакотерапии патологий печени. При повреждениях билиарной системы более выраженный фармакотерапевтический эффект отмечается при назначении «Гексафита».

Поскольку указанные многокомпонентные средства содержат в своем составе в значительных количествах вещества фенольной природы, а для некоторых из них известна антирадикальная активность (Запрометов и др., 1994; Вольнец и др., 2013; Bao et al., 2015; Shahidi et al., 2015 и др.), то возникает вопрос – не с этим ли свойством экстрактов связано их высокое фармакотерапевтическое влияние при поражениях желудка и органов гепатобилиарной системы? Данные проведенных экспериментов свидетельствуют, что уже на ранних этапах поражения желудка, печени и билиарной системы ускоряются свободнорадикальные процессы. Причем, интенсивность СРО, особенно на ранних сроках развития патологических процессов коррелирует с выраженностью функциональных нарушений и деструктивных изменений в органах, что согласуется с данными (Луценко и др., 2016; Cutler et al., 2003; Bhattacharyya et al., 2014). В пользу этого свидетельствуют также данные об угнетении каталитической активности ферментов, повышении проницаемости мембран на фоне активации перекисидации липидов в гепатоцитах (Зенков и др., 2001; Меньшикова и др., 2006 и др.). Как было установлено, важную роль в ускорении свободнорадикального механизма цитолиза играют активные формы кислорода. В частности, OH -радикал является высокоактивным и может окислять многие органические субстраты, особенно ненасыщенные жирные ацилы мембранных фосфолипидов, образуя дополнительно радикал R' , способный продолжать цепь СРО в липидном бислое. Далее, перенапряжение в ферментных системах также может способствовать ускорению свободнорадикальных реакций в липидных компонентах мембран посредством образования супероксидного радикала ($\text{O}_2^{\cdot -}$) с последующей генерацией OH -радикала (Дубинина, 2006; Луценко и др., 2014; Alok et al., 2014). Очевидно, активация СРО липидов приводит к деструкции мембранных структур, инактивации ферментных систем. В частности, было установлено, что накопление метаболитов СРО липидов в эндоплазматическом ретикулуме одновременно сопровождается снижением и разрушением цитохрома P_{450} . Так, многие авторы наблюдали обратную корреляцию между содержанием цитохрома P_{450} и концентрацией продуктов радикальных реакций (Cutler et al., 2003; Serviddio et al., 2013 и др.). При этом упоминается способность МДА «сшивать» белки. Так или иначе, можно предполагать, что в деградации цитохрома P_{450} и других ферментных систем решающую роль играют активация процессов и накопление продуктов гиперлипидперекисидации. Безусловно,

в токсическом действии каждого повреждающего агента проявляются специфические особенности, связанные не только с частными механизмами повреждающего агента и характером вызванных патологических процессов, но и точкой приложения и избирательной токсичностью ксенобиотиков. Однако специфические механизмы действия характеризуют преимущественно одну сторону действия яда, отчасти выполняющую триггерную функцию в формировании и развитии сложного патологического процесса. В токсическом действии использованных ядов все же преобладают неспецифические (универсальные, общие) механизмы.

По результатам проведенных исследований при повреждениях желудка, печени, а также билиарной системы было установлено закономерное участие активации СРО липидов. Кроме того, как показали исследования Г.Ч. Махаковой с соавт. (2001) при поражении желудка и печени резко снижается функциональная состоятельность ферментной антиоксидантной защитной системы (глутатиопероксидазы, супероксиддисмутазы). В этой ситуации, вероятно, возникает своеобразный «антиоксидантный» голод в организме, благодаря которому поддерживается высокая интенсивность свободнорадикальных процессов. Все это дает основание для заключения о том, что процессы ускорения ПОЛ являются важными молекулярно-биологическими механизмами в развитии не только повреждений желудка, печени, но и поражения билиарной системы. Изложенное представление об активации пероксидации липидов, как о важном универсальном молекулярно-биологическом механизме развития повреждений желудка и органов гепатобилиарной системы, позволяет объяснить с общих позиций полученные результаты исследований и имеющиеся другие факты о патогенезе повреждений этих органов. Благодаря этому, возможно создание теоретических предпосылок для целенаправленного поиска перспективных фармакотерапевтических препаратов с базисным ингибирующим свободнорадикальные реакции механизмом действия. Целесообразным представляется изыскание нетоксичных лекарственных препаратов с антиоксидантным действием, способных предотвращать гиперлипидпероксидацию, деструкцию мембранных структур клеток и одновременно повышающих естественные возможности антиоксидантной защиты и сопротивляемость организма к воздействию различных факторов. Причем, исключительно важным представляется учитывать и без того отягощенное состояние желудка, печени и билиарной системы на фоне интоксикации организма и снижения неспецифической резистентности. В этом плане наибольший интерес представляют многокомпонентные средства растительного происхождения, содержащие БАВ. Широкое распространение фенольных соединений в растениях, многообразие их фармакологической активности издавна привлекают внимание исследователей (Shahidi et al., 2015; Ambriz-Perez et al., 2016 и др.). Как известно, ЛП растительного происхождения с содержанием фенольных соединений оказывают выраженное желчегонное, противовоспалительное, спазмолитическое и капилляроукрепляющее

действие (Вольнец и др., 2013; Куркин и др., 2013; Hernandez et al., 2008; Hoensch et al., 2015). Особый интерес представляют результаты исследований (Луценко и др., 2016; Petti et al., 2009), показавших мембраностабилизирующее действие растительных ФС при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы, что соответствует данным, полученным в проведенных экспериментах. Из особенностей фармакотерапевтического влияния «Октафита» при экспериментальных повреждениях желудка ацетилсалициловой кислотой и бутадиионом у животных следует выделить более выраженное действие на снижение ИП, повышение ПД с уменьшением деструкции язвенных дефектов СОЖ на фоне ограничения ПОЛ и стабилизации биомембран. На фоне применения «Пентафита» наблюдали выраженное торможение свободнорадикальных реакций в печени при отравлениях с одновременным снижением активности ферментов в сыворотке крови, нормализацией других показателей функционального состояния органа и предотвращением выраженных признаков повреждений печени. При этом наблюдаемые благоприятные изменения в течении экспериментального повреждения печени проявлялись уже на ранних стадиях развития патологического процесса. При введении «Гексафита» при токсических поражениях печени стимулировалась холеретическая реакция с повышением холатообразующей функции печени, снижались признаки цитолиза и холестаза, обнаруживали высокий эффект в отношении предотвращения ими вторичных очагов некроза и некробиоза в печени. Полученные данные о том, что созданные экстракты являются высокоэффективными при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы согласуются с предположениями ряда авторов о том, что многие фармакологические эффекты фенольных препаратов определяются повышенной их функциональной активностью, а также способностью стабилизировать биологические мембраны (Вольнец и др., 2013; Сайбель и др., 2016; Rashid et al., 2013). Дополнительными экспериментами установлено, что созданные средства обладают стресспротективной активностью и повышают неспецифическую резистентность организма. Вместе с тем стимулирующее влияние исследуемых средств на репаративные процессы и адаптивные реакции организма, установленное при фармакотерапии повреждений желудка, печени и билиарной системы соответствует наблюдениям авторов, отмечавших аналогичную особенность в действии растительных препаратов и других стабилизаторов биомембран при некоторых патологических состояниях (Зенков и др., 2001; Меньшикова и др., 2006; Cutler et al., 2003).

Природные антиоксиданты, в частности растительные фенолы, взаимодействуя со свободными радикалами, замедляют интенсивность радикальных реакций с уменьшением активности и концентрации, образующихся токсичных перекисных продуктов и таким образом стимулируют, вероятно, репаративные процессы (Шахмарданова и др., 2016; Alok et al., 2014). Этим обстоятельством, по-видимому, объясняется ранняя активация регенераторных процессов при экспериментальном гепатите, язвах и холецистите на фоне

применения новых многокомпонентных средств. Благоприятное влияние растительных препаратов на детоксицирующую функцию печени, установленное при применении особенно «Пентафита», можно поставить в связь со способностями содержащихся в нем витаминов Е, А, С ингибировать пероксидацию в клетках (Потапович и др., 1998; Фархутдинов, 2006; Polyakov et al., 2001; Tapiero et al., 2004). Особенно широко антиоксиданты используются при отравлении организма веществами из группы токсикантов благодаря их основным свойствам – тормозить радикальные реакции и стимулировать эндогенные антиоксидантные системы организма (Шахмарданова и др., 2016). Можно полагать, что при окислении веществ в организме с образованием более токсичных метаболитов антиоксиданты, в частности растительного происхождения, будут препятствовать развитию отравления (Alok et al., 2014). В свою очередь, появление токсичных метаболитов в организме сопровождается активацией ферментных систем, ускоряющих реакции их превращения. Курсовое применение растительных препаратов сопровождалось повышением желчеобразовательной и ускорением желчевыделительной функции печени. Наиболее выраженная реакция наблюдалась при введении «Гексафита» при тетрахлорметаном гепатите у крыс. Желчеобразовательная функция печени, являясь энергозависимым процессом (Muriel, 2017; Sherlock, et al., 2018), как известно, находится в непосредственной связи с функциональной активностью ферментных систем. На фоне введения ядов, ингибирующих каталитическую активность ферментов и дестабилизирующих мембранные структуры, обнаруживали резкое угнетение холеретической реакции (Венгеровский и др., 1988; Дубинина, 2006; Мышкин и др., 2010; Луценко и др., 2016). С этими данными согласуются результаты проведенных исследований, свидетельствующие о подавлении холатообразующей функции печени у животных при введении ядов и повышении ее при фармакотерапии «Гексафитом». Преимущественный вклад в усиление холереза в этих условиях, несомненно, вносят содержащиеся в нем БАВ фенольной природы, что подтверждается результатами дополнительного эксперимента с введением только полифенольного комплекса «Гексафита». О способности флавоноидов стимулировать секрецию желчи сообщают (Колхир и др., 2013; Kumar et al., 2013; Hoensch et al., 2015 и др.). Известны также свойства растительных фенолов оказывать спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру желчного пузыря и протоков, благодаря которым обеспечивается отток желчи (Сайбель, и др., 2016; Soobrattee et al. 2005; Skerget et al., 2005 и др.). Преимущественно этими свойствами растительных фенолов обуславливается повышение холеретической реакции на фоне введения «Гексафита» и очищенной суммы полифенольных соединений из него, наблюдаемое в проведенных экспериментах. Определенное стимулирующее влияние на секреторную функцию печени и других пищеварительных желез оказывают присутствующие в экстрактах органические кислоты, эфирные масла и другие соединения. С мембраностабилизирующим действием растительных экстрактов, очевидно, связано проявление их противовоспалительной активности. Так, для некоторых

растительных фенолов и полисахаридов известна противозксудативная активность, проявляющаяся на фоне снижения проницаемости биомембран (Krishnaiah et al., 2011; Ravipati et al., 2012 и др.), которая, в сущности, обусловлена антиокислительными свойствами фенолов.

Таким образом, в основе многостороннего влияния полученных комплексных растительных экстрактов лежит один из важнейших механизмов действия компонентов – фенольных соединений, связанный с ингибированием СРО липидов и стабилизацией биологических мембран при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы. Безусловно, благоприятное влияние указанных препаратов на течение экспериментальных язвенной болезни, гепатита и холецистита определяется не только содержанием в них фенольных соединений. В проявление конечного фармакотерапевтического эффекта препаратов весомый вклад вносят и другие присутствующие БАВ. Композиционно, в структуре растительных экстрактов условно можно выделить группу БАВ, оказывающих действие на уровне базисных реакций (фенольные соединения; витамины Е, А, К, С, Р), пептиды, а также другие группы природных соединений, проявляющие фармакологическую активность на фоне базисной стабилизации мембран. В результате такого совокупного взаимодействия присутствующих в растительных экстрактах биологически активных соединений, очевидно, обуславливается выраженный фармакотерапевтический эффект при их применении.

При лечении больных, профилактике заболеваний, особенно хронических форм болезней, в традиционной медицине предпочтение отдавали многокомпонентным лекарственным препаратам, оздоровительным средствам ввиду их регулирующей эффективности в унисон эволюционно заложенным механизмам выздоровления, а также с целью минимизации риска развития нежелательных реакций. В частности, в тибетской, китайской, монгольской и бурятской традициях врачевания болезней до настоящего времени широко используются многокомпонентные препараты (Гриневич и др., 1970; Ибрагимова, 1994; Николаев, 2012). Так, Т.Л. Киселева (2011), исследуя комплексные лекарственные препараты, выделяет их своеобразие в сочетаемости ингредиентов, а также подчеркивает необходимость соблюдения принципа кинетического синергизма при включении в состав многокомпонентного препарата соответствующих компонентов с целью обеспечения выраженного эффекта и ограничения возможных нежелательных реакций при их применении. Сочетание нескольких фармакологически активных веществ в одной готовой форме приводит к потенцированию их эффектов, в результате этого даже малые дозы компонентов могут обеспечить выраженный эффект при снижении риска развития побочных реакций. Во многих комбинированных лекарствах реализуется данное явление за счет уменьшения доли входящих в комплекс компонентов. В редких случаях снижение риска развития побочных реакций нарушается, если положительный эффект существенно превышает отрицательный. Известно, что фармакотерапевтический эффект, в сущности, является результатом взаимодействия

лекарственного комплекса, с одной стороны, и организма больного, с другой. В обеспечении позитивного результата со снижением побочных явлений при применении многокомпонентных лекарственных препаратов важная роль принадлежит эволюционно заложенным механизмам поддержания здоровья путем включения процессов дезинтоксикации и десенсибилизации организма, которые нивелируют отрицательные эффекты препарата. Причем в некоторых случаях возможно управление процессами взаимодействия комплексного лекарства с организмом больного за счет уменьшения отдельных ингредиентов, изменения соотношения их в препарате с целью исключения возможных нежелательных реакций при их приеме, особенно, при длительном лечении хронических болезней (Николаев, 2012; Siegel T. 1982; Geng J. et al., 1991). Безусловная зависимость конечных фармакологических эффектов от характера и интенсивности молекулярно-биологических процессов, включая свободнорадикальные реакции, определяет важную роль многокомпонентных средств, содержащих фенольные соединения, как универсальных стабилизаторов биологических мембран, а также как средств, повышающих резистентность организма, и своеобразных регуляторов метаболической деятельности функциональной системы пищеварения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В токсическом действии четыреххлористого углерода, D-галактозамина, бутадиона, ацетилсалициловой кислоты, перекиси водорода важное значение имеют механизмы активации СРО липидов в клеточных мембранах. Установленный молекулярно-биологический механизм активации СРО липидов с дестабилизацией клеточных мембран можно рассматривать с позиций общей патологии как один из универсальных механизмов при повреждениях желудка, печени и желчевыводящих путей. В соответствии с этим, целенаправленный поиск комплексных растительных ЛП с широким спектром действия позволит разработать, с учетом патогенеза повреждений органов пищеварения, новые многокомпонентные средства, предназначенные для их эффективной профилактики и лечения. При этом в базисном механизме фармакотерапевтического влияния многокомпонентных средств следует иметь в виду их способности ингибировать свободнорадикальное окисление липидов и стабилизировать клеточные мембраны, а также повышать неспецифическую резистентность организма за счет содержания в них комплекса биологически активных веществ, включая соединения фенольной природы. При этом, как показали исследования, выраженный фармакотерапевтический эффект оказывают многокомпонентные средства: «Октафит» – при экспериментальной язвенной болезни, «Пентафит» – при экспериментальном гепатите, «Гексафит» – при экспериментальном холецистите. Выраженное фармакотерапевтическое влияние данных средств обусловлено наличием в них комплекса БАВ, прежде всего, соединений фенольной природы. Благодаря их доминирующему содержанию

обеспечивается ингибирующее действие комплексных растительных средств на свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран с последующим повышением функциональной активности органов. При введении животным с повреждениями желудка, печени и желчного пузыря многокомпонентных средств в экспериментально-терапевтических дозах с повреждениями желудка, печени и желчного пузыря предотвращается грубая деструкция и ускоряется инволюция нарушений в органах пищеварения. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность применения многокомпонентных средств, содержащих комплексы БАВ, включая соединения фенольной природы, в эффективной профилактике и лечении заболеваний органов пищеварения.

ВЫВОДЫ:

- на основании проведенного информационно-аналитического исследования по данной теме предложена адаптированная концептуальная схема разработки новых растительных лекарственных препаратов из отечественного сырья;
- по указанной схеме созданы и рекомендованы новые многокомпонентные средства в виде полиэкстрактов, содержащие широкий спектр биологически активных веществ;
- экспериментальная фармакотерапия повреждений желудка у белых крыс при введении «Октафита» характеризуется ранним восстановлением его морфофункционального состояния благодаря действию наличествующих в нем биологически активных веществ;
- у животных с повреждениями печени введение «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе сопровождается выраженным фармакотерапевтическим эффектом за счет его многостороннего действия;
- при экспериментальном холецистите и повреждениях печени у лабораторных животных введение «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе ограничивает нарушения на фоне антиоксидантного, мембраностабилизирующего, противовоспалительного, холеретического его действия;
- общими и ведущими механизмами в фармакотерапевтическом влиянии указанных средств при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы являются их способности ингибировать свободнорадикальное окисление липидов и стабилизировать мембраны клеток, а также повышать неспецифическую резистентность организма;
- полученные результаты о выраженной фармакотерапевтической эффективности созданных многокомпонентных средств при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы аргументируют целесообразность их применения в клинической и профилактической медицине.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При фармакотерапии язвенной болезни желудка, гепатитов и холециститов следует учитывать степень выраженности окислительного стресса.
2. При обосновании выбора лекарственных растительных препаратов, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения, следует отдавать предпочтение лекарственным средствам, обладающим антиоксидантным и повышающим резистентность организма действием.
3. Разработаны и предложены новые способы получения многокомпонентных растительных средств.
4. Полученные средства могут быть рекомендованы в составе комплексного применения их в клинической и профилактической медицине.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Колхир, В.К. Разработка гастро- и гепатопротекторных средств на основе лекарственного растительного сырья. Опыт ВИЛАР/ В.К. Колхир, А.И. Багинская, Т.А. Сокольская, Т.Е. Лескова, Т.Е. Трумпе, Ю.А. Леонидова, И.В. Воскобойникова, Е.В. Ферубко // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2013. – № 11. – С. 41-47.
2. Багинская, А.И. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Часть I. Изучение секреторной функции желудка; оценка язвенных поражений / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова, И.В. Воскобойникова, В.К. Колхир // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 33-42.
3. Багинская, А.И. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Часть II. Экспериментальные модели "острых" язв желудка / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова, И.В. Воскобойникова, В.К. Колхир // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2016. – Т. 19. – № 3. – С. 32-40.
4. Багинская, А.И. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Часть III. Экспериментальные модели язв желудка, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами и некротирующими агентами / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова, И.В. Воскобойникова, В.К. Колхир // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 33-42.
5. Багинская, А.И. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Часть IV. Экспериментальные модели субхронических и хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова, И.В. Воскобойникова, В.К. Колхир //

Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – Т. 19. – № 5. – С. 25-34.

6. Багинская, А.И. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова, И.В. Воскобойникова, В.К. Колхир, Н.И. Сидельников. – Москва, 2017. – 96 с.

7. Ферубко, Е.В. Изучение противоязвенной активности нового сбора / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева // **Вопросы обеспечения качества лекарственных средств.** – 2018. – № 1 (19). – С. 12-20.

8. Ферубко, Е.В. Изучение противоязвенной активности комплексного растительного экстракта при экспериментальных язвах желудка / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева, К.А. Пупыкина // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27783>. DOI:1017513/spno.27783

9. Ферубко, Е.В. Гепатопротекторная активность комплексного растительного экстракта / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева, К.А. Пупыкина // **Традиционная медицина.** – 2018. – № 3. – С. 20-24.

10. Лубсандоржиева, П.Б. Методологический подход к созданию многокомпонентных лекарственных растительных средств для лечения заболеваний органов пищеварения / П.Б. Лубсандоржиева, Е.В. Ферубко, Т.Д. Даргаева // **Традиционная медицина.** – 2018. – № 3. – С. 35-39.

11. Ферубко, Е.В. Изучение противоязвенной активности нового комплексного растительного экстракта / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2018. – Том 61, № 7– 8. – С.691-695.

12. Ферубко, Е.В. Гепатопротекторное действие многокомпонентного растительного экстракта / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2018. – Том 13, № 5 (77). – С.47-50.

13. Ферубко, Е.В. Гастропротективная активность комплексного растительного экстракта / Е.В. Ферубко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 5, том 28, приложение № 52. – С. 26.

14. Ферубко, Е.В. Оценка противоязвенной активности нового комплексного растительного экстракта при иммобилизационном стрессе / Е.В. Ферубко // Сборник научных трудов конференции А.И. Шретера «Перспективы лекарственного растениеводства». – М., ВИЛАР 2018. – С. 642-647.

15. Ферубко, Е.В. Влияние многокомпонентного растительного экстракта на детоксицирующую функцию печени / Е.В. Ферубко // Шестая научная конференция с международным участием: «Молодые ученые и фармация XXI века». Сборник научных трудов. – М., ВИЛАР, 2018. – С. 293-297.

16. Ферубко, Е.В. Оценка антигепатотоксического действия многокомпонентного растительного экстракта в эксперименте / Е.В. Ферубко,

С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева // Mongolian Journal of Integrated Medicine. – 2019. – № 1. – С. 64-68.

17. Ферубко, Е.В. Оценка противоязвенного действия многокомпонентного растительного экстракта в условиях эксперимента / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева // **Якутский медицинский журнал**. – 2019. – № 1, (65). – С. 45-47. DOI: 10.25789/УМЖ.2019.65.14

18. Ферубко, Е.В. Фармакотерапевтическая эффективность нового многокомпонентного экстракта при экспериментальных гепатитах / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов. – М., 2019. – С. 91-92.

19. Ферубко, Е.В. Оценка результатов изучения острой токсичности многокомпонентного растительного экстракта / Е.В. Ферубко // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М., 2019. – С. 91.

20. Ферубко, Е.В. Оценка влияния многокомпонентного растительного экстракта на детоксицирующую функцию печени при тетрахлорметановом гепатите / Е.В. Ферубко, Т.Д. Даргаева // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов. – М., 2019. – С. 91.

21. Ферубко, Е.В. Результаты экспериментальных исследований растительного экстракта на модели токсического поражения печени в эксперименте на животных / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева // **Традиционная медицина**. – 2019. – № 3. – С. 45-49.

22. Ферубко, Е.В. Исследование гепатопротекторной активности многокомпонентного экстракта в эксперименте на животных / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – № 3 (25) – С. 4-11.

23. Ферубко, Е.В. Экспериментальная фармакотерапия токсического гепатита растительным экстрактом / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2019. – Т. 22. – № 6. – С. 3-8. DOI: 10.29296/25877313-2019-06-01

24. Ферубко, Е.В. Экспериментальная фармакотерапия хронического холецистита экстрактом из растительного сырья / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. - № 4 (68). – С. 109 - 111.

25. Патент 2689379 Российской Федерации МПК А61К 36/738, А61К 36/738, А61К 36/28, А61К 36/28, А61К 36/51, А61Р 1/16 Способ получения средства, обладающего антигепатотоксической активностью / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева; заявители и патентообладатели Ферубко Е.В., Николаев С.М., Даргаева Т.Д. – №2019106135/19, заявл. 05.03.2019, опубл. 28.05.2019. – Бюл. № 16.

26. Патент 2700681 Российской Федерации МПК А61К 36/185, А61К 36/28, А61К 36/738 А61К 36/534, А61К 36/484, А61Р 1/16 и Средство, обладающее желчегонной активностью, и способ его получения / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева; заявители и патентообладатели Ферубко Е.В., Николаев С.М., Даргаева Т.Д. – № 2019118288/19, заявл. 13.06.2019, опубл. 19.09.2019. – Бюл. № 26.
27. Ферубко, Е.В. Изучение антиоксидантной активности растительного сбора противоязвенного действия и входящих в него компонентов / Е.В. Ферубко, А.А. Лапин, В.Н. Зеленков, Т.Д. Даргаева // Бутлеровские сообщения. – 2019. – Т. 60. – № 10. – С. 60-66. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/19-60-10-60
28. Ferubko, E.V. Study of elemental composition of hepatoprotective remedy / E.V. Ferubko, T.D. Dargaeva, V.N. Zelenkov // IX international research to practice Conference «Traditional medicine: ways of consolidation with modern health care». – Ulan-Ude, 2019. – P. 100-101.
29. Ферубко, Е.В. Изучение элементного состава сбора антигепатоксического действия и входящих в него компонентов / Е.В. Ферубко, В.Н. Зеленков, Е.В. Чупарина, Т.Д. Даргаева // Сборник научных трудов конференции «Метабономика и качество жизни». – М., ВИЛАР 2019. – С. 72-77.
30. Ферубко, Е.В. Изучение антиоксидантной активности сбора антигепатоксического действия и входящих в него компонентов / Е.В. Ферубко, В.Н. Зеленков, А.А. Лапин, Т.Д. Даргаева // Сборник научных трудов конференции «Метабономика и качество жизни». М., ВИЛАР, 2019. – С. 77-82.
31. Ферубко, Е.В. Изучение антиоксидантной активности сбора желчегонного действия и входящих в него компонентов / Е.В. Ферубко, В.Н. Зеленков, А.А. Лапин, Т.Д. Даргаева // Сборник научных трудов XIII Международного симпозиума "Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования". – Москва, РУДН, 2019. С. 179-181.
32. Ферубко, Е.В. Изучение желчегонной активности растительного экстракта в эксперименте / Е.В. Ферубко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2019. – № 5, том 29, приложение № 54. – С. 67.
33. Ферубко, Е.В. Оценка желчегонного действия экстракта в эксперименте / Е.В. Ферубко // Сборник тезисов XIV Национального Конгресса терапевтов. - 2019. - С. 113.
34. Патент 2711048 Российской Федерации МПК А61К36/738, А61К 36/23, А61К 36/28, А61К 36/68, А61Р 1/04 Противоязвенный сбор лекарственных растений / Е.В. Ферубко, К.А. Пупыкина С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ – № 2019100964/19 заявл. 10.01.2019 опубл. 14.01.2020. – Бюл. № 2.
35. Ferubko, E.V. Correction of toxic liver damage with a multicomponent herbal extract in an animal experiment / E.V. Ferubko, S.M. Nikolaev, T.D. Dargaeva, T.D.

- Rendyuk // **Pharmacognosy Journal**. – 2020. – № 12 (1). – P. 168-172. DOI: 10.5530/pj.2020.12.25
36. Ферубко, Е.В. Изучение фармакологической активности суммы фенольных соединений, выделенной из «Гексафита» / Е.В. Ферубко // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов. – М.: Видокс, 2020. – С. 74.
37. Ферубко, Е.В. Лекарственные препараты растительного происхождения для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения / Е.В. Ферубко, Т.Д. Рендюк, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева, С.М. Николаев – М.: ООО «РК-САЛЮТ», 2020. – 210 с.
38. Ферубко, Е.В. Исследование и разработка гепатопротекторного средства / Е.В. Ферубко // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – № 2. – С. 22-27. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.94.17.004
39. Ферубко, Е.В. Исследование роли фенольных соединений в механизме действия нового средства для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения / Е.В. Ферубко // **Якутский медицинский журнал**. – 2020. – № 2, (70). – С. 96-98. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.28
40. Ферубко, Е.В. Исследование антиоксидантной активности растительного сбора «Гексафит» / Е.В. Ферубко, В.Н. Зеленков, А.А. Лапин, С.Д. Литвинов, Т.Д. Даргаева // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 3 (45). – С. 99-105.
41. Ферубко, Е.В. Многокомпонентные средства для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения / Е.В. Ферубко // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2020. – № 9 (3). – С. 15-21. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-15-21>
42. Ферубко, Е.В. Оценка антиоксидантной активности растительных средств / Е.В. Ферубко, В.Н. Зеленков, А.А. Лапин, Т.Д. Даргаева // **Химия растительного сырья**. – 2020. – № 4. – С. 187-193. DOI: 10.14258/jcrpm.2020047609
43. Ферубко, Е.В. Исследование антигепатотоксической активности растительного средства / Е.В. Ферубко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 5, том 30, приложение № 56. – С. 52.
44. Ferubko, E.V. Development and evaluation of new cholaretic agent / E.V. Ferubko, T.D. Rendyuk, S.M. Nikolaev, T.D. Dargaeva // **Pharmacognosy Journal**. – 2020. – № 12 (5). – P. 962-966. DOI:10.5530/pj.2020.12.136
45. Ферубко, Е.В. Оценка гепатопротекторной активности «Гексафита» при D-галактозаминовом гепатите, антиоксидантной активности препарата и его ингредиентов / Е.В. Ферубко, А.А. Лапин, Т.Д. Даргаева В.Н. Зеленков // Бутлеровские сообщения. – 2020. – № 11. – С. 70-76. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/20-64-11-70

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза;	ЛП – лекарственные препараты;
АСТ – аспаратаминотрансфераза;	ЛРС – лекарственное растительное сырье;
БАВ – биологически активные вещества;	ЛС – лекарственные средства;
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения;	ПД – противоязвенное действие;
ГОСТ – Государственный Стандарт;	ПОЛ – перекисное окисление липидов;
ДК – диеновые конъюгаты;	СОЖ – слизистая оболочка желудка;
ИП – индекс Паулса;	СРО – свободнорадикальное окисление;
МДА – малоновый диальдегид;	ФС – фенольные соединения;
ЛДГ – лактатдегидрогеназа;	ЩФ – щелочная фосфатаза