

На правах рукописи



**Муруев
Баир Андреевич**

Адаптогенные свойства экстракта сухого «Центафит»

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2019

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

Научный руководитель:

Шантанова Лариса Николаевна – доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Саганов Владислав Павлович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ / кафедра госпитальной хирургии медицинского института, доцент

Кочкина Елена Олеговна – кандидат медицинских наук, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ / кафедра геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии, ассистент

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится «10» декабря 2019 г. в 17⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «08» октября 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент



В.Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время основными причинами инвалидизации и преждевременной смертности в индустриально развитых странах являются хронические стресс-индуцированные патологические состояния, приводящие к сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, сахарному диабету, нарушению иммунного статуса, депрессивным состояниям и др. (Глебов и др., 2013; Lederbogen et al., 2011; Joëls et al., 2012). Так, по данным ВОЗ в настоящее время более 400 млн. человек в мире страдают различными нервно-психическими заболеваниями, вызванными хроническим стрессом. Прогнозируется, что указанные заболевания к 2020 году будут второй по значимости причиной инвалидизации населения индустриально развитых стран, что представляет большую социально-экономическую проблему (Любченко, Столярова, 2016; Lucassen et al., 2014). Установлено, что при хроническом стрессе только 10% населения переживают его без потерь для здоровья, а у 25% на его фоне возникают различные патологические состояния и соматоформные расстройства (Изатулин, 2009).

Возможность повышения неспецифической сопротивляемости организма к различным повреждающим факторам с помощью фармакологических средств, названных адаптогенами, доказал в середине прошлого столетия советский ученый, профессор Н.В. Лазарев (1947). Наиболее широкое применение имеют адаптогены растительного происхождения, поскольку биологически активные вещества, получаемые из растений, близки эндогенным соединениям организма, в отличие от синтетических веществ. Они действуют более физиологично, без побочных негативных реакций, адекватно влияют на функциональное состояние клеток, обладают широким спектром биологического действия, не вызывая привыкания и развития лекарственной зависимости (Шабанов, 2003; Аксиненко, 2011).

Имея тысячелетнюю историю применения в традиционной и народной медицине, растительные адаптогены, такие как препараты женьшеня, элеутерококка, левзеи и др., стали широко использоваться в клинической практике только в середине прошлого столетия. В настоящее время в практической медицине применяются в основном однокомпонентные препараты (Барнаулов, Осипова, 2012; Куркин и др., 2014), тогда как в традиционной тибетской медицине используются, преимущественно, многокомпонентные средства. Это связано с тем, что болезнь в тибетской медицине рассматривается, как заболевание всего организма и действие лекарства направлено не только на очаг заболевания, но и на повышение защитных функций и неспецифической сопротивляемости организма в целом. При этом у многокомпонентных препаратов наибольший терапевтический эффект достигается за счет концепции скоординированных эффектов, благодаря чему одни ингредиенты эффективны для лечения заболевания, а другие модулируют функцию этих активных компонентов (Николаев, 2008, 2012; Wagner et al., 2009; Асеева и др., 2012). В

связи с этим в Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН разработан экстракт сухой на основе сырья следующих видов растений: *Serratula centauroides* L., *Echinacea purpurea* L. Moench, *Rosa spp.*, *Inula helenium* L., *Bergenia crassifolia* L. Fritsch., условно названный «Центафит».

Степень разработанности темы исследования. В «Регистре лекарственных средств России» (2018) зарегистрированы более 600 лекарственных препаратов на растительной основе, в Российской Государственной фармакопее (XI) присутствует 83 статьи, описывающих 119 видов растений, из которых только 4 отнесены к группе тонизирующих препаратов: *Aralia elata* (Miq.) Seem; *Panax ginseng* C. A. Mey.; *Rhodiola rosea* L.; *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. Научные исследования растительных тонизирующих средств начались только с середины 20 века, когда в СССР 4 марта 1943 года было подписано Распоряжение Совета народных комиссаров № 4654-р «... изучать лимонник китайский с целью поиска тонизирующих веществ для солдат, так и для лиц, работающих в оборонной промышленности во время Второй мировой войны» (Жестяников, 1945). Тогда впервые были созданы лаборатории, в которых проводилось исследование тонизирующих растений, применяемых в традиционных восточных системах: женьшеня, элеутерококка колючего, аралии маньчжурской, золотого корня, левзеи сафлоровидной (Лазарев и др., 1959; Брехман, 1968; Дардымов, 1976; Саратиков, 2004; Яременко, 2005, 2008; Арушанян, 2008 и др.). Позже научное исследование растительных адаптогенов было начато за рубежом (Perfumi et al., 2007; Panosian et al., 2008, 2009, 2010; Hung et al., 2011 и др.). Однако до настоящего времени не до конца изучены механизмы общетонизирующего действия растительных адаптогенов при астенических состояниях, соматических заболеваниях и на фоне хронического стресса. Поэтому дальнейшие исследования будут способствовать разработке новых безопасных и эффективных растительных адаптогенов, предназначенных для повышения неспецифической резистентности организма.

Цель исследования – определить спектр адаптогенной активности, фармакотерапевтической эффективности и основные механизмы действия экстракта сухого «Центафит» при стресс-индуцированных патологических состояниях.

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

- 1) определить влияние «Центафита» на устойчивость животных к гипоксии, острому иммобилизационному стрессу, хроническому эмоциональному стрессу и интенсивным физическим нагрузкам;
- 2) изучить влияние «Центафита» на функциональное состояние центральной нервной системы;
- 3) оценить фармакотерапевтическую эффективность испытуемого фитоэкстракта при иммуносупрессивном состоянии;
- 4) определить основные механизмы адаптогенного действия «Центафита».

Научная новизна. Впервые проведено исследование адаптогенных свойств нового комплексного растительного средства «Центафит» при стресс-индуцированных состояниях. Установлено, что испытуемое фитосредство в экспериментально-терапевтических дозах 100, 150 и 200 мг/кг повышает неспецифическую сопротивляемость организма лабораторных животных к острому иммобилизационному и хроническому эмоциональному стрессу, интенсивным физическим нагрузкам, гипоксии различного генеза. Исследуемое средство повышает ориентировочно-исследовательскую активность, уменьшает вегетативные проявления реакции тревоги, а также ускоряет скорость выработки условных рефлексов. На фоне азатиоприновой иммуносупрессии «Центафит» обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами. При этом активность «Центафита» в указанных дозах превосходила таковую у препарата сравнения экстракта левзеи сафлоровидной в изоэффективной дозе.

Установлено, что центральные механизмы адаптогенного действия «Центафита» связаны с ограничением гиперактивации центральных стресс-реализующих систем и активацией стресс-лимитирующих тормозных систем. Наряду с центральными механизмами, периферические стресс-лимитирующие системы направлены в основном на повышение устойчивости клеточных структур к повреждающему действию продуктов свободнорадикального окисления биомакромолекул, а также на мобилизацию энергетического потенциала клеток благодаря активации ферментных систем дыхательной цепи митохондрий и стимуляции аэробного ресинтеза АТФ при экстремальных воздействиях.

Практическая значимость. Выявленные адаптогенные свойства комплексного экстракта «Центафит» представляют несомненный интерес для его внедрения в клиническую практику в качестве средства, повышающего неспецифическую сопротивляемость организма к широкому спектру экстремальных воздействий. Экспериментальные данные и материалы диссертационной работы применяются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ (акт внедрения от 02.09.2019 г.). На способ получения экстракта сухого «Центафит», обладающего антигипоксической активностью, получен патент РФ (Пат. № 0002669365; заявл. 13.06.2017; опубл. 11.10.2018, Бюл. № 29).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Экстракт сухой «Центафит» обладает широким спектром адаптогенной активности, повышает устойчивость организма животных к гипоксии различного генеза, действию острого иммобилизационного и хронического эмоционального стресса, к интенсивным физическим нагрузкам.

2. Исследуемое средство повышает двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, уменьшает вегетативные проявления реакции

тревоги и эмоциональности, ускоряет скорость выработки условных рефлексов и обладает антидепрессивным действием при хроническом стрессе.

3. «Центафит» проявляет иммуномодулирующие свойства на фоне иммуносупрессивного состояния, вызванного азатиоприном, а также оказывает анаболическое действие.

4. Центральные механизмы стресс-протективного влияния «Центафита» обусловлены оптимизацией баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем.

5. Молекулярно-клеточные механизмы его адаптогенного действия связаны с повышением энергетического потенциала клеток, ингибированием процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул со стабилизацией мембранных структур клеток и повышением их функциональной активности.

Апробация материалов диссертации. Материалы диссертации были доложены и обсуждены: на ежегодных научно-практических конференциях ИОЭБ СО РАН (Улан-Удэ, 2016-2019); XII Международном симпозиуме «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования» (Москва-Пушино, 2017); III Международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов» (Кызыл, 2017); VIII International Conference of Integrated Traditional Medicine (Ulan-Bator, 2017); II Конгрессе по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС (Москва, 2017); XIV Конгрессе международной ассоциации морфологов (Астрахань, 2018); IX International research to practice conference «Traditional medicine: ways of consolidation with modern health care» (Ulan-Ude, 2019).

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы проведен поиск и анализ данных по теме, осуществлено планирование экспериментов, сбор данных; проведены фармакологические исследования полученного средства. Согласно сформулированным задачам опубликованы тезисы и статьи.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 7 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

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

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, описания материалов и методов исследования, 4 глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка использованной литературы, включающего 239 источников: 128 – отечественных и 111 – зарубежных авторов. Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 13 таблицами и 18 рисунками с диаграммами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экстракт сухой «Центафит» представляет собой сумму экстрактивных веществ, полученную из сырья следующих видов растений: травы *Serratula centauroides* L. (30 в.ч.), корневищ с корнями *Inula helenium* L. (20 в.ч.), перезимовавших листьев *Bergenia crassifolia* L. Fritsch. (10 в.ч.), травы *Echinacea purpurea* L. Moench. (20 в.ч.), плодов *Rosa spp.* (20 в.ч.). Способ получения экстракта сухого заключается в последовательной трехкратной экстракции 30/30/70 % этиловым спиртом по 90 минут. Оптимальное соотношение сырья и экстрагента – 1:12, температурный режим – 60 °С, содержание суммы экстрактивных веществ составляет 4,38 %, арбутина – 0,22 %, суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид – 0,15 %.

Экспериментальные исследования выполнены на 540 белых крысах линии *Wistar* обоего пола массой 170–210 г, 24 неполовозрелых крысах массой 80–100 г и 90 мышках-самцах линии F1 (СВАхС57В1/6) массой 18–20 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Исследования проводили в соответствии с протоколом экспериментальной апробации, согласованной с этической комиссией ИОЭБ СО РАН (протокол № 6 от 12.10.2016) и правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях», ETS № 123 от 18.03.1986 (Страсбург, 1986). Перед началом экспериментов животных распределяли по группам с учетом принципа рандомизации. В исследованиях были также использованы: суспензия эритроцитов, суспензия липосом и биохимические тест-системы.

Водный раствор «Центафита» животным вводили внутривентрикулярно в дозах 50, 100, 150 и 200 мг/кг в объеме 10 мл/кг один раз в сутки за 1 час до кормления. В качестве препарата сравнения применяли деалкоголизированный раствор левзеи экстракт жидкий (*Rhaponticum carthamoides* Willd. Pjin) (производитель «Камелия НПП») в дозе 5 мл/кг. Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в эквивалентном количестве по аналогичной схеме.

Определение острой токсичности экстракта сухого «Центафит» осуществляли по методу Кербера при однократном внутривентрикулярном введении в диапазоне доз от 3000 до 6000 мг/кг.

Гемическую гипоксию воспроизводили однократным внутривентрикулярным введением раствора нитрата натрия в дозе 70 мг/кг (Костюченков, Фаррашук, 1982); гистотоксическую гипоксию – внутривентрикулярным введением натрия нитропруссиды в дозе 20 мг/кг (Лукьянова, 1989). Нормобарическую гипоксию с гиперкапнией воспроизводили путем помещения животных в герметичные банки объемом 1000 см³ (Кораблев, Лукиенко, 1976).

Острый иммобилизационный стресс воспроизводили путем фиксации животных в положении на спине в течение 18 ч. (Юматов, Скоцелас, 1979).

Для воспроизведения хронического эмоционального стресса животных подвергали разным видам стрессорных воздействий в течение 30 дней (Parr et al., 1991). Стрессорные процедуры применяли ежедневно в стохастическом режиме (чередую время проведения и вид стрессора) по одинаковой для каждой группы схеме. Виды стрессоров: помещение животных на площадку размером 20×30 см (1 час), расположенную в бассейне с холодной водой (8–10 °С); иммобилизация в тесном пенале (1 час); подвешивание за шейную складку (5 мин); помещение животных в клетку с полом, залитым холодной водой (1 час); депривация воды и пищи (с вечера и до утра); наклон «домашней» клетки под углом в 45° (с вечера и до утра).

Для оценки стресс-индуцированных повреждений определяли выраженность «триады Селье»: гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и селезенки, язвенные повреждения в слизистой оболочке желудка с подсчетом «индекса Паулса» (ИП) по формуле: $ИП = A \times B / 100$ (Амосова и др., 1998).

Для определения антидепрессивного действия при хроническом стрессе использовали тест «принудительного плавания» и модель «подвешивания крыс за хвост» (Porsolt et al., 1978; Воронина, 2017). В плазме крови определяли концентрацию гормонов стресса: адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортикостерона, адреналина, норадреналина с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat Fax–2100» (США).

Интенсивные физические нагрузки воспроизводили методом плавания с грузом (7% от массы тела) до полного утомления. Для оценки актопротекторного действия в гомогенате печени определяли концентрацию гликогена по методу S. Seifter (1950); в сыворотке крови определяли содержание глюкозы, триглицеридов (ТГ), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК) на анализаторе «Sapphire 400» (Япония). В гомогенате скелетной мышцы определяли содержание аденозинтрифосфата (АТФ) (Алейникова, Рубцова, 1988), молочной (МК) и пировиноградной кислот (ПВК) (Колб, Камышников, 1976) с расчетом окислительно-восстановительного потенциала по отношению лактатат/пируват.

Интенсивность процессов свободнорадикального окисления (СРО) биомакромолекул оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови (Стальная, Гаришвили, 1977). О состоянии антиоксидантной системы судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах крови (Чевари и др., 1985; Макаренко, 1988), каталазы в сыворотке крови (Королюк и др., 1988) и восстановленного глутатиона (ВГ) в цельной крови (Akerboom, 1981; Cappiello et al., 2013).

Для оценки анаболического действия исследуемого средства определяли прирост массы тела у неполовозрелых крыс, массу четырехглавой мышцы бедра, миокарда и печени. В гомогенате скелетной мышцы определяли содержание общего белка по методу Бредфорда (1976), концентрацию РНК и

ДНК – по методу Блобеля и Поттера в модификации М.Г. Трудюлюбовой (1977); в гомогенате печени определяли концентрацию гликогена по методу S. Seifter (1950). В плазме крови определяли концентрацию соматотропного гормона (СТГ), методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat Fax–2100» (США).

При исследовании влияния «Центафита» на поведенческую и познавательную активность животных использовали тесты «открытое поле», «светло/темная камера», «приподнятый крестообразный лабиринт». Для оценки когнитивных функций у животных использовали методику условной реакции пассивного избегания (УРПИ) (Воронина, 2012). Анксиолитическое действие испытуемого средства и его влияние на ГАМК-ергическую систему исследовали с помощью метода «конфликтной ситуации по Vogel» (Воронина, 2012).

Иммуносупрессивное состояние воспроизводили путем введения цитостатика азатиоприна в дозе 50 мг/кг (Лазарева, Алехин, 1985). Действие испытуемого средства на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) (Хайтов и др., 2012). Состояние гуморального иммунитета определяли по количеству антителообразующих клеток (АОК) методом локального гемолиза (Cunningham, 1965). Состояние макрофагального звена иммунного ответа оценивали в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши (Хайтов и др., 2012).

Мембраностабилизирующую активность оценивали с использованием моделей перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов (Ковалев и др., 1986). Антиоксидантную активность определяли по влиянию фитоекстракта на процесс металлкатализируемой модификации белков в модельной биологической системе желточных липопропротеидов (Клебанов, 1988), а также по степени его влияния на динамику перекисной деструкции β -каротина в системе ДМСО- H_2O_2 -олеиновая кислота (Olennikov, 2007). Антирадикальную активность оценивали по отношению к радикалу 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH \cdot) (Adesanwo et al., 2013); к супероксидным радикалам ($O_2^{\cdot-}$) в неэнзиматической системе феназинметосульфат/НАДН (Rahini, Anuradha, 2014); а так же по отношению к радикалам NO (Rahini, Anuradha, 2014). Fe^{2+} – хелатирующую активность определяли с использованием о-фенантролинового метода (Оленников и др., 2008).

Результаты исследований статистически обработаны с определением средней величины (M) и ошибки (m). Для оценки различий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовался t-критерий Стьюдента. Данные считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ (Сергиенко, Бондарева, 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение острой токсичности экстракта сухого «Центафит» показало, что его однократное внутрижелудочное введение в диапазоне доз 3000–6000 мг/кг не сопровождалось гибелью животных. Полученные данные позволяют отнести испытуемое средство к группе практически нетоксичных веществ в соответствии с общепринятыми классификациями (Сидоров, 1970; Hodge, Sterner, 1975).

При исследовании влияния «Центафита» на устойчивость животных к кислороддефицитным состояниям установлено, что его 7 дневное введение в желудок в дозах 50, 100 и 200 мг/кг значительно повышает устойчивость белых крыс к гемической, гистотоксической и нормобарической гипоксии с гиперкапнией, удлиняя резервное время жизни животных. Наиболее выраженное антигипоксическое действие исследуемое средство проявляет в дозах 100 и 200 мг/кг, о чем свидетельствует увеличение резервного времени жизни при гемической гипоксии в среднем на 41 % по сравнению с данными крыс контрольной группы (Рисунок 1). Учитывая полученные данные в последующих экспериментах, в качестве экспериментально-терапевтической была использована доза – 100 мг/кг.

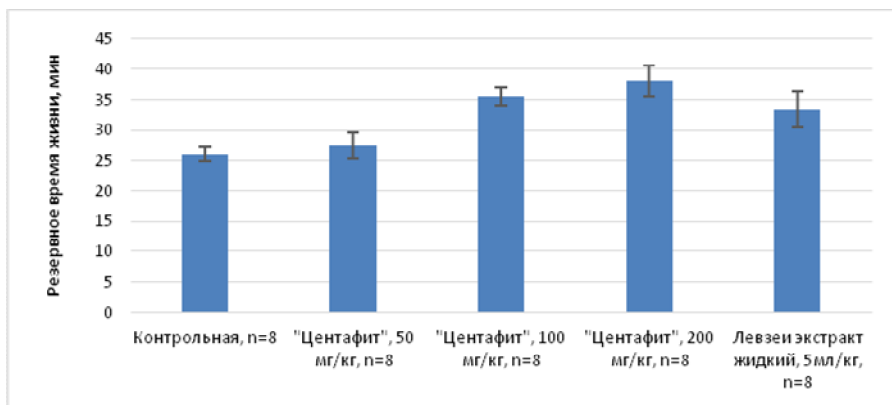


Рисунок 1 – Влияние «Центафита» на устойчивость белых крыс к острой гемической гипоксии

При исследовании влияния «Центафита» на устойчивость животных к действию интенсивных физических нагрузок установлено, что его курсовое введение в дозе 100 мг/кг сопровождается повышением общей физической выносливости, о чем свидетельствует увеличение продолжительности плавания животных до полного утомления на 37 % по сравнению с данными крыс контрольной группы (Рисунок 2).

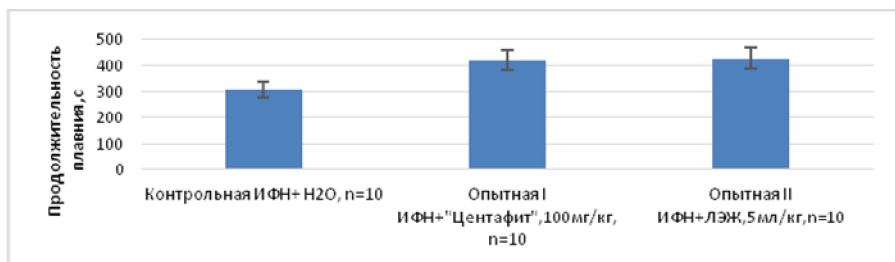


Рисунок 2 – Влияние «Центафита» на продолжительность плавания белых крыс с 7 % нагрузкой

Установлено, что повышение физической выносливости животных связано с оптимизацией энергетического обмена в результате активации ресинтеза АТФ за счет перехода с гликолитического пути на более выгодный путь окислительного фосфорилирования, вследствие чего содержание АТФ в скелетных мышцах увеличивается на 30% по сравнению с данными животных контрольной группы (Таблица 1). Наряду с этим у крыс опытной группы отмечается снижение уровня молочной кислоты в 1,7 раза и соотношения МК/ПВК в среднем в 1,4 раза, что свидетельствует об уменьшении выраженности метаболического ацидоза. Также наблюдалось повышение концентрации гликогена в печени на 21% и содержания глюкозы в крови в 1,5 раза. Применение «Центафита» приводит к менее выраженной индукции процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул и повышению активности эндогенной антиоксидантной системы организма, о чем свидетельствует снижение концентрации МДА на 19%, повышение активности СОД и каталазы соответственно на 56 и 14% и содержания восстановленного глутатиона на 63 %, по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы. Выявлено цитопротекторное действие исследуемого средства, на что указывает снижение активности ЛДГ и КФК в 1,4 и 1,6 раза соответственно.

Установлено, что «Центафит» в дозе 100 мг/кг обладает анаболическим действием, с увеличением массы тела неполовозрелых белых крыс на 31% по сравнению с животными контрольной группы (Таблица 2). При этом прирост массы тела происходит, в основном, за счет увеличения массы скелетной мускулатуры в результате прямого геномного влияния испытуемого средства на синтез белка в клетках. На это указывает повышение в гомогенате скелетной мышцы концентрации белка на 47 %, содержания ДНК и РНК – на 44 и 22% соответственно. Также у крыс опытной группы отмечалось повышение концентрации гликогена в печени на 17 %, глюкозы в сыворотке крови – на 23% по сравнению с контролем. При этом показано, что «Центафит» не оказывает значимого влияния на уровень СТГ в крови, вследствие чего не вызывает специфических гормональных эффектов, характерных для анаболических стероидов. Анаболическая активность «Центафита» была аналогична препарату сравнения – ЛЭЖ.

Таблица 1 – Влияние «Центафита» на интенсивность процессов свободнорадикального окисления, состояние антиоксидантной системы и биохимические показатели организма крыс на фоне интенсивной физической нагрузки

Показатели	Группы животных			
	Интактная n=10	Контрольная (ИФН+Н ₂ O), n=10	Опытная I (ИФН+«Цента фит»), n=10	Опытная II (ИФН+ЛЭЖ), n=10
МДА, мкмоль/л	10,4 ± 1,03	16,0 ± 0,91	13,0 ± 0,31*	12,8 ± 0,40*
Каталаза, мкат/л	25,4 ± 0,49	20,3 ± 0,15	23,1 ± 1,13*	23,0 ± 0,90*
ВГ, мкмоль/л	440,6 ± 21,73	188,6 ± 15,22	306,5 ± 24,12*	393,1 ± 30,15*
СОД, усл. ед.	1,7 ± 0,15	0,9 ± 0,10	1,4 ± 0,12*	1,5 ± 0,14*
МК, мкмоль/г	2,1 ± 0,17	5,0 ± 0,31	2,9 ± 0,25*	3,1 ± 0,29*
ПВК, мкмоль/г	0,5 ± 0,05	0,7 ± 0,05	0,5 ± 0,04*	0,5 ± 0,05*
Лактат/пируват	4,2 ± 0,15	7,5 ± 0,25	5,5 ± 0,24	5,9 ± 0,28
Гликоген, мг%	5717,0 ± 133,30	4002,0 ± 54,40	4829,0 ± 32,30*	4767,0 ± 27,30*
АТФ, мкмоль/г	4,5 ± 0,13	3,0 ± 0,15	3,9 ± 0,36*	3,8 ± 0,22*
ТГ, ммоль/л	0,7 ± 0,07	1,1 ± 0,09	0,8 ± 0,11*	0,8 ± 0,13
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,49	7,6 ± 0,71	11,7 ± 1,09*	10,2 ± 0,86*
ЛДГ, ед/л	495,5 ± 42,06	1034,6 ± 91,82	759,5 ± 42,07*	736,0 ± 69,81*
КФК, ед/л	697,8 ± 46,81	2245,4 ± 204,72	1407,6 ± 39,20*	1301,2 ± 151,01*

Примечание. Здесь и далее: * различия значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$; ЛЭЖ – левзеи экстракт жидкий, ИФН – интенсивная физическая нагрузка; n – количество животных в группе.

Таблица 2 – Влияние «Центафита» на прирост массы тела, относительную массу органов и на показатели анаболизма неполовозрелых крыс (21 день)

Показатели	Группы животных			
	Контрольная (Н ₂ O), n=8	Опытная I («Центафит», 100 мг/кг), n=8	Опытная II (ЛЭЖ, 5 мл/кг), n=8	
Прирост массы тела, г.	39,0 ± 1,52	50,9 ± 3,02*	51,6 ± 3,87*	
Масса органов, г.	Печень	5,0 ± 0,25	4,8 ± 0,31	4,7 ± 0,29
	Сердце	0,6 ± 0,03	0,5 ± 0,04	0,5 ± 0,04
	Бедр. мышца	0,9 ± 0,03	1,1 ± 0,09*	1,1 ± 0,09*
СТГ, нг/мл	0,8 ± 0,07	0,9 ± 0,07	0,9 ± 0,06	
Белок, мг/г	60,1 ± 0,48	88,2 ± 0,69*	81,9 ± 0,79*	
Гликоген в печени, мг/г	53,6 ± 1,20	62,6 ± 2,04*	59,5 ± 1,27*	
ДНК, мг/г	1,8 ± 0,08	2,6 ± 0,14*	2,2 ± 0,18*	
РНК, мг/г	20,8 ± 1,23	25,4 ± 1,07*	27,8 ± 1,36*	
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,39	5,8 ± 0,27*	5,4 ± 0,30	
Холестерин, ммоль/л	2,1 ± 0,20	2,0 ± 0,17	1,8 ± 0,18	
ЛПНП, ммоль/л	0,7 ± 0,03	0,7 ± 0,07	0,7 ± 0,05	
ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,10	0,9 ± 0,04	0,9 ± 0,07	
ТАГ, ммоль/л	0,6 ± 0,06	0,6 ± 0,05	0,6 ± 0,05	

Исследование «Центафита» при остром иммобилизационном стрессе показало, что его профилактическое курсовое введение в дозе 100 мг/кг оказывает выраженное стресс-протективное действие, о чем свидетельствует уменьшение признаков «триады Селье»: снижение степени гипертрофии надпочечников на 20%, увеличение массы тимуса и селезенки – на 32 и 39 % соответственно (Рисунок 3), уменьшение количества деструкций в слизистой оболочке желудка. Так, у крыс опытной группы «индекс Паулса» для эрозий был в 10 раз меньше, чем в контроле; не наблюдалось образования полосовидных язв, в отличие от контрольной группы животных, где они были в 30 % случаев.

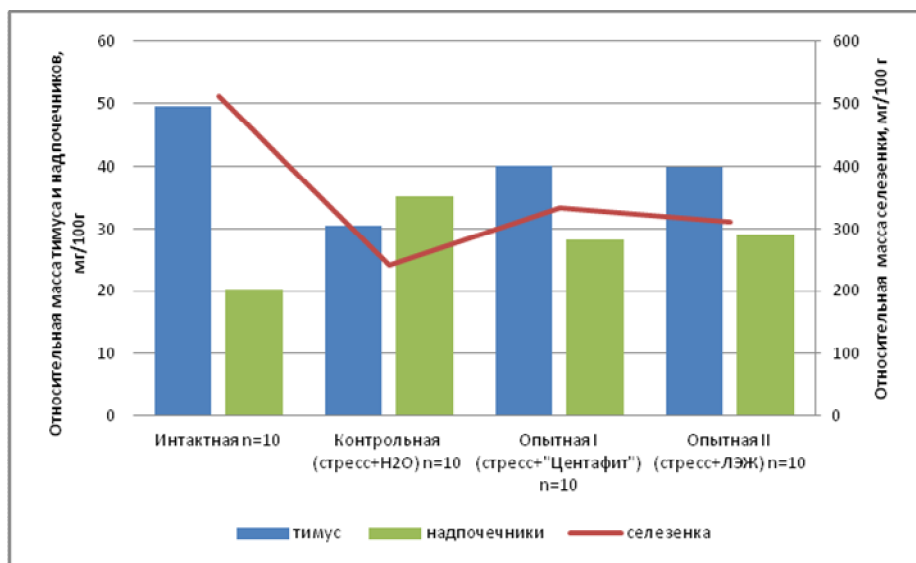


Рисунок 3 – Влияние «Центафита» на изменения массы органов белых крыс при иммобилизационном стрессе

Установлено, что стресс-протективное действие «Центафита» обусловлено ингибированием процессов СРО биомакромолекул, индукция которых является пусковым механизмом развития стрессорных повреждений. На это указывает снижение содержания МДА в сыворотке крови крыс опытной группы в 1,5 раза, увеличение содержания восстановленного глутатиона в 3 раза, повышение активности каталазы и СОД соответственно в 1,5 и 2 раза по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы (Таблица 3). При этом антистрессорная и антиоксидантная активность исследуемого растительного средства превосходила таковую у препарата сравнения – левзеи экстракта жидкого.

Таблица 3 – Влияние «Центафита» на интенсивность процессов свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантной системы организма белых крыс при иммобилизационном стрессе

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H ₂ O), n=10	Контрольная (стресс+H ₂ O), n=10	Опытная I (стресс+«Центафит»), n=10	Опытная II (стресс+ЛЭЖ), n=10
МДА, мкмоль/л	15,9 ± 1,93	29,2 ± 2,50	18,8 ± 1,67*	20,6 ± 1,32*
Каталаза, мкат/л	15,6 ± 1,21	8,7 ± 0,38	11,2 ± 0,58*	10,1 ± 0,12*
СОД, усл.ед.	2,6 ± 0,10	0,5 ± 0,05	1,6 ± 0,11*	0,9 ± 0,12*
ВГ, мкмоль/л	836,2±45,04	217,9±21,22	630,9±56,46*	591,6±51,36*

При исследовании стресс-протективной активности «Центафита» при хроническом эмоциональном стрессе установлено, что его курсовое (21 день) введение в дозе 100 мг/кг препятствует развитию стресс-индуцированных невротических расстройств. В частности, на это указывают результаты исследования поведенческой активности животных: время пребывания крыс опытной группы в открытых рукавах ПКЛ и количество заходов в них было в 5 раз больше, чем у крыс контрольной группы; также достоверно уменьшалось количество актов abortивного груминга и дефекаций. В тесте «открытое поле» в 1,5 раза повышалась двигательная и поисково-исследовательская активность. Наряду с этим, на фоне введения исследуемого средства отмечалось уменьшение периода иммобильности в среднем в 2 раза и увеличение латентного времени иммобильности в среднем в 1,5 раза, что свидетельствует о его выраженном антидепрессивном действии (Рисунок 4).

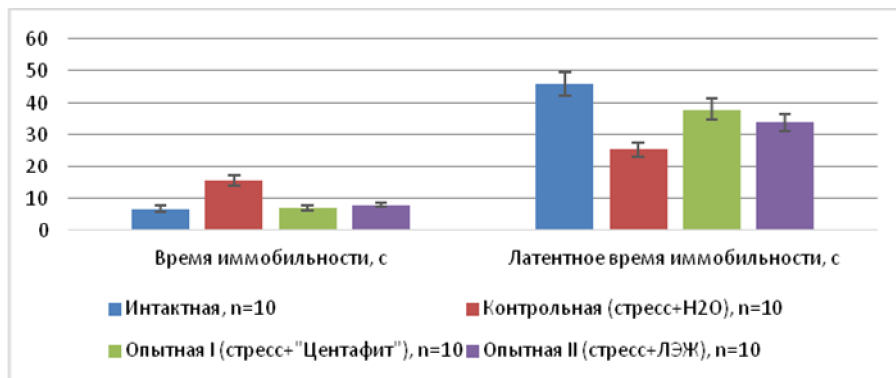


Рисунок 4 – Влияние «Центафита» на поведение белых крыс в модели «подвешивание за хвост» при хроническом стрессе

Установлено, что центральные механизмы стресс-протективного действия «Центафита» связаны с ограничением гиперактивации центральных стресс-реализующих систем: симпато-адреналовой и гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой. Об этом свидетельствует уменьшение концентрации в плазме крови опытной группы АКТГ и кортикостерона в среднем в 1,5 и 1,4 раза и снижение содержания уровня адреналина и норадреналина в 1,8 и 1,2 раза соответственно по сравнению с данными животных контрольной группы (Рисунок 5).

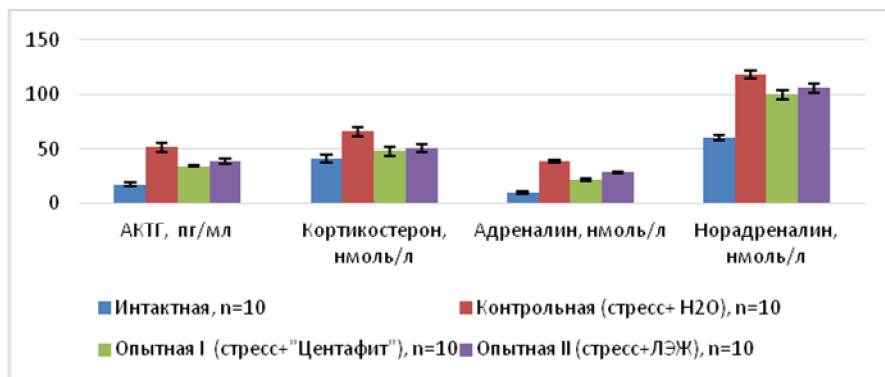


Рисунок 5 – Влияние «Центафита» на содержание стрессорных гормонов в плазме крови белых крыс при хроническом стрессе

При изучении влияния «Центафита» на функциональное состояние ЦНС установлено, что его курсовое введение в дозах 100 и 150 мг/кг увеличивает количество заходов и время пребывания в открытых рукавах ПКЛ соответственно в 3,4 и 2,5 раза по сравнению с данными контрольной группы. В тесте «светлая/темная камера», у животных, принимавших растительное средство в дозе 100 мг/кг, количество переходов и время пребывания в светлом отсеке были в 1,5 раза выше, чем в контроле. В тесте «открытое поле» ориентировочно-исследовательская активность превалировала у животных, принимавших растительное средство в дозе 100 мг/кг, и была выше в 3,5 раза по сравнению с таковой животных контрольной группы. Также показано, что «Центафит» в дозе 150 мг/кг повышает когнитивные функции белых крыс, ускоряя выработку условного рефлекса и удлиняя время сохранности памятного следа. Наличие анксиолитических свойств «Центафита» было подтверждено в тесте «конфликтной ситуации по *Vogel*», где количество наказуемых взятий воды у крыс, принимавших фитоэкстракт в дозах 100–150 мг/кг, было в среднем в 3,0 раза выше показателей контрольной группы. Данные в группе животных получавших препарат сравнения, были ниже показателей животных, принимавших «Центафит» в дозах 100–150 мг/кг.

Установлено, что анксиолитическая активность испытуемого средства связана с активацией тормозной ГАМК-ергической системы, на что указывает ограничение анксиогенного эффекта пикротоксина и бикукуллина. В результате чего количество наказуемых взятий воды у животных опытных

групп было в среднем в 2,0 раза выше показателя контрольных животных (Рисунок 6).

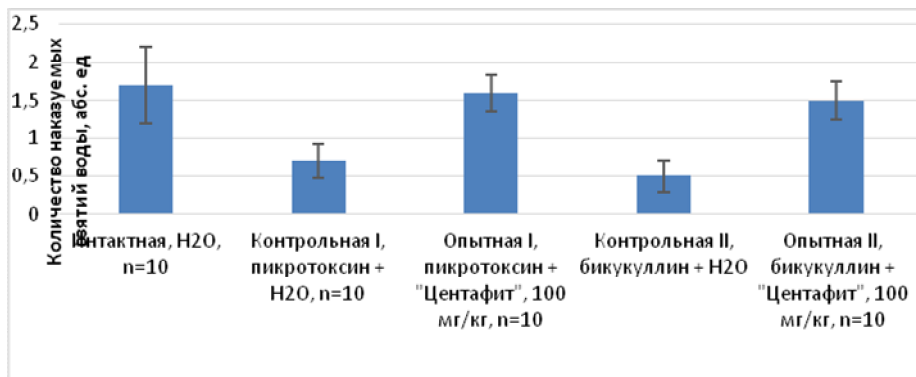


Рисунок 6 – Влияние «Центафита» на ГАМК-ергическую систему

Доказано, что «Центафит» проявляет иммуномодулирующие свойства, повышая активность клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа на фоне иммуносупрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном. Так, курсовое введение исследуемого средства в дозе 100 мг/кг достоверно повышает количество АОК как в абсолютных, так и при расчете на 10^6 спленоцитов в среднем в 1,4 и 1,6 раза соответственно; увеличивает индекс реакции ГЗТ и фагоцитарный индекс в 1,4 и 1,8 раза соответственно, по сравнению с данными в контрольной группе.

Исследование с использованием модельных систем *in vitro* показало, что «Центафит» обладает выраженной мембраностабилизирующей активностью, предотвращая перекисный и осмотический гемолиз эритроцитов. Так при использовании минимальных доз 0,97 мкг/мл и 0,11 мкг/мл отмечалось 50 % ингибирование процессов перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов. Мембраностабилизирующая активность исследуемого средства связана с наличием антиоксидантных свойств, обусловленных прямым антирадикальным и опосредованным – хелатирующим действием входящих в его состав веществ фенольной природы и экдистероидов. Введение «Центафита» в инкубационную среду ингибирует деградацию липопротеидов при металлкаatalизируемом окислении и предотвращает окисление β-каротина от перекисной деструкции. Антиоксидантная активность средства в данных модельных системах была сравнима с веществом сравнения – арбутином (Рисунок 7).

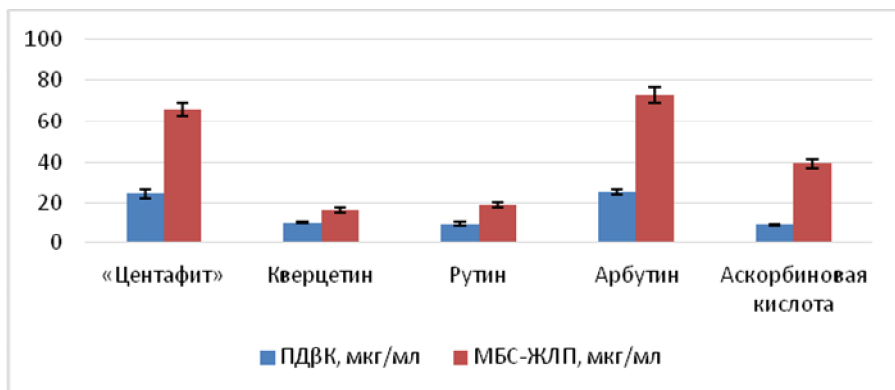


Рисунок 7 – Антиоксидантная активность «Центафита» в модельной системе, IC_{50}

Установлена антирадикальная активность исследуемого средства по отношению к супероксидным радикалам, радикалам молекул оксид азота, дифенил-пикрил-гидразил – радикалу. Также он проявляет выраженную Fe^{2+} –хелатирующую активность, которая выше таковой – кверцетина, рутина и арбутина (Таблица 4).

Таблица 4 – Антирадикальная активность «Центафита», IC_{50}

Объект	Реакционно-активные молекулы			
	DPPH [•] мкг/мл	O ₂ ^{-•} мкг/мл	Fe ²⁺ мкг/мл	NO мкг/мл
«Центафит»	61,4 ± 2,13	28,6 ± 3,10	639,2 ± 11,15	55,2 ± 2,31
Кверцетин	10,3 ± 0,54	31,6 ± 2,11	>5000	170,2 ± 4,21
Рутин	15,1 ± 1,13	2,2 ± 0,15	>5000	15,3 ± 1,12
Арбутин	105,4 ± 2,71	>550	>5000	35,7 ± 1,26
Аскорбиновая кислота	4,8 ± 0,15	91,3 ± 3,22	110,0 ± 6,42	975,0 ± 27,13

Таким образом, на основании проведенных исследований «Центафита» можно полагать, что широкий спектр его адаптогенной активности связан с активацией как центральных, так и периферических стресс-лимитирующих систем организма. Центральные механизмы связаны с ограничением гиперактивации центральных стресс-реализующих систем, о чем свидетельствует снижение концентрации стрессорных гормонов – адреналина, норадреналина, АКТГ и кортикостерона при хроническом эмоциональном стрессе. Этот эффект обусловлен активацией тормозной ГАМК-ергической системы, играющей основную роль в регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы организма (Herman et al., 2004; Cullinan et al., 2008). Об активации ГАМК-ергической системы под влиянием «Центафита» свидетельствуют данные о сохранности питьевого рефлекса в «конфликтной ситуации по *Vo-*

gel» на фоне введения антагониста ГАМК-рецепторов – бикукуллина и пикротоксина. Данный механизм адаптогенного действия «Центафита» также подтверждается его способностью оказывать анксиолитическое действие и уменьшать выраженность невротических проявлений при хроническом эмоциональном стрессе. Повышение активности центральных тормозных систем под влиянием «Центафита», возможно, обусловлено входящими в его состав терпеноидами, которые, имея структурное сходство с глюкокортикоидами, обладают способностью влиять на рецепторы этих гормонов, снижая их чувствительность и подавляя фармакологические эффекты глюкокортикоидов (Арушанян, Бейер, 2009).

«Центафит» в экспериментально-терапевтических дозах стимулирует умственную и физическую работоспособность, что является характерной особенностью адаптогенов растительного происхождения, таких как препараты женьшеня, элеутерококка, левзеи и др. (Дардымов, 1976; Panossian, Wikman, 2009). На способность «Центафита» повышать умственную активность указывает ускорение времени выработки условного рефлекса пассивного избегания и сохранение памятного следа в отдаленные сроки наблюдения. Наличие актопротекторной активности доказывается увеличением времени принудительного плавания животных до полного утомления. Установлено, что повышение физической выносливости связано с активацией аэробного ресинтеза АТФ в работающих мышцах за счет перехода с гликолитического пути на более выгодный путь окислительного фосфорилирования. Поскольку известно, что стабильная работа энергетических процессов при интенсивной физической работе связана с улучшением доставки кислорода в ткани и стабилизацией мембранных структур митохондрий (Агаджанян, Чижов, 2003), можно полагать, что выявленные антигипоксические свойства «Центафита» при кислороддефицитных состояниях различного генеза обеспечивают оптимизацию энергетического обмена в скелетных мышцах и миокарде. Активируя все этапы транспорта кислорода к тканям и ферментные системы дыхательной цепи митохондрий, исследуемое средство стимулирует аэробный ресинтез АТФ и уменьшает выраженность метаболического ацидоза, что увеличивает выносливость животных при интенсивных физических нагрузках. Существенный вклад в реализацию актопротекторной активности «Центафита» вносит также наличие у него анаболических свойств, о чем свидетельствует увеличение прироста массы тела неполовозрелых крыс при 21-дневном введении экстракта. Анаболическое действие исследуемого средства можно связать со способностью фитостероидов, входящих в его состав, связываться с ядерными рецепторами и оказывать прямое геномное влияние на синтез белка в клетках (Камилова, 2013; Могиленко, 2015; Сыров и др., 2016), что было доказано повышением содержания ДНК и РНК в гомогенате скелетных мышц животных под влиянием «Центафита».

Наличием экистероидов можно объяснить молекулярный механизм стресс-протективных эффектов растительных адаптогенов, связанных с контролем ключевых медиаторов реакции на стресс – белков теплового шока

Hsp70 и Hsp16, протеинкиназ JNK, фактора транскрипции Forkhead Box O FOXO, кортизола и оксида азота. В данном случае растительные адаптогены действуют как «легкие вакцины», активируя механизмы самозащиты, с формированием процесса долговременной адаптации (Panossian, Wikman, 2010; Panossian, 2017). С этими механизмами связаны и выявленные нами иммуномодулирующие свойства «Центафита», в целом характерные для растительных адаптогенов. Установлено, что его курсовое введение ослабляет супрессивное влияние азатиоприна на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз макрофагов. Его выраженные иммуномодулирующие свойства обусловлены фитостероидами, входящими в состав серпухи васильковой, что было подтверждено ранними исследованиями этого растения (Свиридов и др., 2015). Другое растение иммуномодулятор – эхинацея пурпурная, в состав которой входят гидроксикоричные кислоты, полиины эфирных масел – эхинолон и алкиламид ненасыщенных кислот – эхинацеин, способствует усилению миграции фагоцитов и моноцитов к очагу инфекции, увеличивает растворимость и циркуляцию иммунных комплексов (Амелина, Ванштейн, 2017).

Установлено, что периферические молекулярно-клеточные механизмы адаптогенного действия «Центафита» связаны с ингибированием процессов СРО биомакромолекул, являющихся пусковым звеном развития стресс-реакций, что было показано нами при остром иммобилизационном и хроническом эмоциональном стрессе, а также на фоне интенсивных физических нагрузок. При этом установлено, что ограничение процессов СРО биомакромолекул под влиянием испытуемого средства обусловлено с одной стороны – повышением активности эндогенной антиоксидантной системы организма, а с другой – способностью биологически активных веществ, входящих в его состав, оказывать прямое антирадикальное действие. Наличие у «Центафита» выраженных антиоксидантных свойств было подтверждено нами в серии экспериментов *in vitro*. В частности, с использованием модельных систем было установлено снижение интенсивности перекисной деструкции мембран эритроцитов, а также инактивации свободных радикалов: DPPH[•], супероксидных анион-радикалов и радикалов оксида азота. Кроме того, установлено опосредованное антиоксидантное действие, связанное с хелатирующей активностью в отношении ионов железа, что способствует ограничению скорости свободнорадикальных реакций.

Можно полагать, что антиоксидантная активность «Центафита» связана с входящими в его состав веществами фенольной природы, обладающими прямой антирадикальной активностью. Данные соединения содержатся в растительных компонентах «Центафита»: в *B. crassifolia* – гидрохинон, арбутин, дигидрокверцетин, кверцетин, рутин, апегенин, кемпферол (Шилова, 2006; Данилов, 2012; Pozharitskaya, 2007); в *I. helenium* – кверцетин, кофейная кислота, умбеллиферон (Зеленская, 2006); в *Rosa spp.* – аскорбиновая кислота (Ламан, Копылова, 2017). Известно, что отдельные растения, входящие в состав «Центафита»: серпуха васильковая, бадан толстолистный и эхинацея

пурпурная обладают адаптогенной, противострессорной активностью (Шантанова и др., 2008; Яременко, 2008; Shikov et al., 2014). Наличие в серпухе экистероидных соединений способствует активации процессов синтеза структурных и функциональных белков, в том числе – белков теплового шока (Пчеленко и др., 2002); а фенольные соединения и флавоноиды, содержащиеся в бадане толстолистном и эхинацеи пурпурной, обеспечивают его иммуномодулирующий и антиоксидантный эффекты (Sloley et al., 2001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное растительное средство «Центафит» в экспериментально-терапевтических дозах 100–200 мг/кг проявляет выраженные адаптогенные свойства, повышая неспецифическую резистентность организма лабораторных животных к действию интенсивных физических нагрузок, острому мобилизационному и хроническому эмоциональному стрессу, гипоксии (гемической, гиперкапнической, тканевой), токсическому действию цитостатика азатиоприна. Курсовое введение экстракта «Центафит» приводит к оптимизации баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем. Снижение гиперактивации стресс-реализующих систем: симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой проявляется в уменьшении концентрации катехоламинов, АКТГ и кортикостерона на фоне стресса. Активация стресс-лимитирующих тормозных систем ЦНС под влиянием испытуемого средства связана с повышением чувствительности рецепторов ГАМК-ергической системы. «Центафит» стимулирует когнитивные функции у животных, что выражается в ускорении выработки условного рефлекса пассивного избегания и сохранности памятного следа в отдаленные сроки наблюдения.

Наряду с центральными механизмами адаптогенного действия «Центафита» выявлены и периферические эффекты, связанные с оптимизацией энергетического обмена вследствие активации ресинтеза АТФ, уменьшением выраженности метаболического ацидоза и увеличением углеводных запасов организма. При этом активация ресинтеза АТФ под влиянием исследуемого средства осуществляется за счет окислительного фосфорилирования, вследствие повышения кислородной обеспеченности работающих клеток, что подтверждается полученными нами, данными о наличии у «Центафита» выраженных антигипоксических свойств при кислороддефицитных состояниях. Механизмы адаптогенного действия испытуемого фитосредства, связаны с его способностью, ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомacroмолекул, и тем самым, предотвращать стресс-индуцированную деградацию клеточных и субклеточных мембран. Подтверждением данного механизма служат полученные результаты об уменьшении концентрации продуктов свободнорадикального окисления биомacroмолекул в сыворотке крови животных при действии стрессорных факторов, а также в модельных системах *in vitro*. Показано, что ингибирование процессов свободноради-

кального окисления биомакромолекул под влиянием «Центафита» связано с наличием у него прямого и опосредованного антиоксидантного действия, благодаря чему повышается устойчивость мембранных структур клеток к экстремальным воздействиям.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой «Центафит» в экспериментально-терапевтических дозах обладает широким спектром адаптогенной активности, повышая неспецифическую резистентность организма к действию экстремальных факторов различной природы: интенсивным физическим нагрузкам; гиперкапнической, гемической и тканевой гипоксии; острому иммобилизационному и хроническому эмоциональному стрессу.
2. «Центафит» повышает ориентировочно-исследовательскую активность, снижает уровень тревожности и активирует когнитивные функции.
3. «Центафит» обладает анаболическим действием, проявляет иммуномодулирующие свойства на фоне азатиоприновой иммуносупрессии.
4. Механизмы стресс-протективного влияния экстракта сухого «Центафит» связаны с оптимизацией баланса центральных стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, а также его способностью ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул, стабилизировать мембранные структуры клеток, повышать энергетический потенциал клеток при экстремальных воздействиях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Муруев, Б.А. Стресс-протективное влияние комплексного фитосредства / Б.А. Муруев, А.Г. Мондодоев, О.Г. Димитров, В.Г. Банзаракшеев // Материалы XII международного симпозиума: Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. – Пушино, 2017. – С. 66–70.

2. Муруев, Б.А. Влияние экстракта сухого «Центафит» на фагоцитарную активность макрофагов при экспериментальной иммуносупрессии / Б.А. Муруев, В.Б. Хобракова // Научные труды II Конгресса по традиционной медицине стран ШОС/Брикс/ЕАЭС. – М., 2017. – С. 154–156.
3. Муруев, Б.А. Энергопротективное и антиоксидантное действие комплексного фитосредства при интенсивной нагрузке / Б.А. Муруев, А.Г. Мондодоев, А.А. Торопова // Научные труды II Конгресса по традиционной медицине стран ШОС/Брикс/ЕАЭС. – М., 2017. – С. 152–154.
4. Шантанова, Л.Н. Влияние комплексного растительного средства на физическую выносливость белых крыс / Л.Н. Шантанова, Э.А. Алексеева, О.Г. Димитров, Б.А. Муруев // «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы» (Материалы III Международной научно-практической конференции). – Кызыл, 2017. – С. 80–82.
5. Шантанова, Л.Н. Стресс-протективная активность экстракта *Fornicium uniflorum* L. / Л.Н. Шантанова, С.М. Николаев, С.М. Гуляев, Н.К. Татарина, Б.А. Муруев // **Якутский медицинский журнал**. – 2017. – №3 (59). – С. 80–82.
6. Dimitrov, O.G. Molecular and Cellular Mechanisms of Stress-Protective Activity of the Plant Adaptogenic Remedy / O.G. Dimitrov, E.A. Alekseeva, B.A. Muruev, L.N. Shantanova // *Journal of Traditional Mongolian Medicine*. – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 70–72.
7. Муруев, Б.А. Противострессовое и антидепрессивное действие растительного средства при хроническом умеренном стрессе / Б.А. Муруев, С.М. Гуляев, Л.Н. Шантанова, А.Г. Мондодоев // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии**. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 69–73.
8. Муруев, Б.А. Актопротекторная активность комплексного фитосредства / Б.А. Муруев, А.Г. Мондодоев, И.Э. Матханов, А.А. Торопова, Л.Н. Шантанова, О.Г. Димитров // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 120–124.
9. Муруев, Б.А. Структурные изменения тимуса белых крыс на фоне иммобилизационного стресса и их коррекция растительным средством / Б.А. Муруев, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова // **Морфология**. – 2018. – Т. 153, № 6. – С. 191–192.
10. Алексеева, Э.А. Влияние многокомпонентного растительного средства на физическую выносливость в тесте вынужденного плавания / Э.А. Алексеева, О.Г. Димитров, Л.Н. Шантанова, Б.А. Муруев, А.А. Торопова // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2018. – Т. 2, № 2. – С. 97–101.
11. Муруев, Б.А. Противотревожное действие комплексного растительного средства «Центафит» / Б.А. Муруев, Л.Н. Шантанова, А.А. Торопова, В.Г. Банзаргшеев // **Вопросы обеспечения качества лекарственных средств**. – 2019. – № 2 (24). – С. 40–46.
12. Торопова, А.А. Антиоксидантная активность адаптогенного растительного средства в модельных системах *in vitro* / А.А. Торопова, Б.А. Муруев, Я.Г. Разуваева, И.Г. Николаева, А.Г. Мондодоев // **Якутский медицинский жур-**

нал. – 2019. – №1 (65). – С. 20–23.

13. Toropova, A.A. Antioxidant activity of an adaptogenic plant remedy *in vitro* / A.A. Toropova, B.A. Muruev, Ya.G. Razuvaeva, I.G. Nikolaeva // Proceedings of the IX International research to practice conference «Traditional medicine: ways of consolidation with modern health care». – Ulan-Ude, 2019. – P. 106–107.

14. Пат. 2669365 Российская Федерация, МПК А 61 К. Способ получения средства, обладающего антигипоксической активностью / Николаев С.М., Николаева И.Г., Шантанова Л.Н., Николаева Г.Г., Цыбиктарова Л.П., Мондодоев А.Г., Матханов И.Э., Муруев Б.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (RU). – № 2017120656; заявл. 13.06.2017; опубл. 11.10.2018, Бюл. № 29. – 9 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренкортикотропный гормон; АОК – антителообразующие клетки;

АОС – антиоксидантная система; АТФ – аденозинтрифосфат ; ВГ – восстановленный глутатион; ГК – глюкокортикоиды; ГГАКС – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система; ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ИФН – интенсивные физические нагрузки; КФК – креатинфосфокиназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛЭЖ – левзеи экстракт жидкий; МДА – малоновый диальдегид; МК – молочная кислота; ПВК – пировиноградная кислота; ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт; ПОЛ – перекисное окисление липидов; РНК – рибонуклеиновая кислота; РА – растительные адаптогены; СОД – супероксиддисмутаза; СРО – свободнорадикальное окисление; СНПС – состояние неспецифической повышенной сопротивляемости; ЦНС – центральная нервная система; BDNF – нейротрофический фактор; CRH – кортикотропин-релизинг-гормон.