

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К НАУЧНОЙ ОЦЕНКЕ ПРЕПАРАТОВ
ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Э.С.Габриелян, Э.А.Амроян, А.Г.Паносян, А.Г.Айвазян, Э.А.Маркрян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра фармакологии, Агентство по лекарствам и медицинским технологиям/
375025, Ереван, ул Корюна, 2*

Ключевые слова: пульмофлекс, кан-джанг, андрографолид, шизандра, бриония, омела, зверобой, фактор активации тромбоцитов, эйкозаноиды, оксид азота

В последнее десятилетие повсеместно наблюдается увлечение препаратами альтернативной или традиционной медицины [17]. В Армении, где традиционная медицина имеет глубокие корни, также наблюдается рост регистрации препаратов этого типа. Интерес к традиционным методам лечения продолжает расти, свидетельствуя о возрождении этого направления медицины, что частично связано с развитием серьезных побочных эффектов синтетических препаратов.

Методы альтернативной медицины дополняют основную медицину, внося в нее определенный вклад путем удовлетворения неортодоксальных потребностей пациентов или разнообразия концептуальные основы медицины. Фитопрепараты составляют наиболее научно подтвержденную и изученную область традиционной медицины. Учитывая многократное увеличение потребления фитопрепаратов, регулирующие органы (ВОЗ, FDA) предпринимают необходимые меры в следующих направлениях:

- усиление контроля в отношении адекватного использования средств альтернативной медицины с разработкой соответствующих руководств для специалистов;
- систематическая инвентаризация и оценка (клиническая и предклиническая) фитопрепаратов;
- усиление кооперации между альтернативной медициной и современным здравоохранением в аспекте использования эффективных, безопасных, проверенных с помощью точнейших научных методов традиционных средств.

Работами, проведенными в рамках темы "Поиск активных соединений растительного происхождения, влияющих на ряд патогенетических факторов (PAF, NO, LTB₄, 15-НЕТЕ) развития сердечно-сосудистых заболеваний и периодической болезни", нами были выявлены и изучены как ряд активных субстанций, так и некоторые механизмы фармакологического действия известных традиционных фитопрепаратов. Были проведены исследования комплексного аюрведического препарата пульмофлекс (Zephyr), обладающего выраженным противовоспалительным, антигистаминным, антиаллергическим, бронхолитическим, противокашлевым действием; кан-джанга (фиксированная комбинация листьев *Andrographis paniculata* с экстрактом *Acanthopanax senticosis*), широко используемого при лечении простуды, инфекционных и вирусных заболеваний; (*Schizandra chinensis*) и препарата армянской традиционной медицины лоштাকা (экстракт корня *Bryonia alba*), проявляющих свойства адаптогенов; омелы (*Viscum album*), растущей в Армении на груше и обладающей выраженным гипотензивным, вазодилатирующим, кардиотоническим и противоопухолевым действием.

Целью работы было изучение состава активных субстанций вышеуказанных лекарственных растений с помощью современных аналитических методов, выявление природы их фармакологического действия путем исследования участия активных соединений в механизмах действия таких патогенетических факторов, как эйкозаноиды, фактор активации

тромбоцитов (PAF), оксид азота (NO) и пр. Полученные нами новые данные относительно механизмов действия известных лекарственных растений позволят оптимизировать их использование при ряде заболеваний и повысить рациональность фармакотерапии.

Материал и методы

В работе использованы препараты традиционной медицины: PulmoFlex, "Indian Herbal Co" (смесь экстрактов 10 растений, стандартизованных по вазизину — 0,35% и глицеритиновой кислоте — 0,65%); кан-джанг и выделенное из него активное начало — Andrographolide; выделенные из растения *Viscum album* химически чистые вещества; суммарные экстракты и различные фракции, выделенные из *Bryonia alba*, *Hypericum perforatum*, *Schizandra chinensis*.

Для осуществления поставленных задач применялись следующие методики:

Количественное исследование NO в слюне и сыворотке крови под влиянием указанных растительных препаратов проводили измерением общей концентрации нитрит- и нитрат-анионов при помощи двухступенчатого метода [16] с помощью тест-систем для определения нитратов/нитритов, разработанного а *uman Chemical Company, Ann Arbor, MI, US*, после добавления нитратредуктазы и реагента Грисса (с целью превращения нитратов в нитриты). Максимальная концентрация нитрита определялась по поглощению в УФ области при 540 нм на приборе "Dynatex MRT", Исландия.

Определение агрегации тромбоцитов (АТ), индуцированной PAF или аденозиндифосфатом (АДФ), осуществлялось в богатой тромбоцитами плазме (БТП), получаемой из донорской крови, обработанной цитратом натрия (в соотношении 9/1) с помощью центрифугирования при 165g в течение 8–10 мин по турбидиметрическому методу Born [6] на двухканальном агрегометре "Lumi-Aggregometer Model 460", Chrono-Log Corp., соединенного с рекордером "Houston Omniscrite Chart Recorder". Количество тромбоцитов в БТП поддерживалось в пределах $2 \cdot 10^6$ клеток/мл, подсчет тромбоцитов проводили с помощью счетчика клеток Picoscale-5 (Medicor, Hungary). В качестве компараторного анти-PAF препарата использовался танакан (Beaufour-Ipsen). В качестве эталонного антиагрегационного препарата для агрегации, индуцированной АДФ, использовался аспирин (Lisin-Acetylsalicylic acid, Lab.Synthelabo, France).

Выделение человеческих лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов) проводилось из донорской крови осаждением эритроцитов с помощью декстрана с дальнейшим гипотоническим лизисом оставшихся эритроцитов по методу Bouum [8]. Суспензия лейкоцитов в буфере Дульбекко стимулировалась ионофором кальция в течение 30 мин при 37°C.

Исследование сдвигов метаболитов липоксигеназного каскада арахидоновой кислоты (АК) в изолированных лейкоцитах под влиянием исследуемых соединений осуществлялось методом ВЭЖХ с помощью прибора "Lichro CART" на основе сравнения величин Rf с истинными стандартами (Cascade Biochemical Ltd). Эйкозаноиды определялись в суспензии полиморфоядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), стимулированных кальцием после инкубации с АК. Внутренним стандартом служил метанолсодержащий PGV₂.

Определение цистеинил-лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄) проводилось с помощью тест-системы ELISA (Cayman Chemical Company).

Определение анти-NO активности растительных препаратов осуществлялось на наркотизированных крысах, получавших нитроглицерин в качестве донатора NO, опосредованно по количественному определению мозгового кровотока в условных единицах (TPU — единица перфузируемой ткани), соответствующих мл/100г/мин, с помощью BLF-21 Laser Doppler Flowmeter с использованием техники открытого "черепного окна".

Гипотензивные эффекты растительных препаратов исследовались на кошках по измерению артериального давления (АД) в бедренной артерии острым способом с помощью ртутного манометра, подсоединенного к датчику аппарата Mingograph (Elema Schonander). Препараты в дозе 5 мг/кг вводились в/в, а АД регистрировали через 1, 5, 10 мин после инъекции.

Исследование содержания кортикостероидов под влиянием растительных адаптогенов — R-диглюкозид кукурбитаценов брионии проводилось в плазме крови, надпочечниках и изолированных клетках надпочечников крыс, подвергнутых стрессу. Анализ кортикостерона и гидрокортизона осуществляли методом ВЭЖХ с применением колонки

(Merck) Lichrosorb RP 8 в градиенте систем растворителей вода-метанол (LKB Bromma liquid chromatograph).

Учитывая литературные данные о токсичности брионии, определялась ее острая и хроническая токсичность у крыс, морских свинок, собак.

Статистический анализ проводили с применением непарного t-теста ("t-EASE" ISI Software, version 2, 1987, H. Motulsky), а в клинических исследованиях использовали компьютерную программу по медицинской статистике "EpiInfo 6.02", предложенную ВОЗ.

Клинические испытания препаратов традиционной медицины пульмофлекса и канджанга осуществлены у больных с применением двойного слепого метода с рандомизацией при наличии плацебо-контроля и препаратами сравнения.

Результаты и обсуждение

Значительная часть наших исследований касалась изучения механизмов противовоспалительного и противоаллергического действия аюрведического препарата пульмофлекс, представляющего собой смесь экстрактов из 10 растений, используемый для лечения бронхиальной астмы. В связи с тем, что в патогенезе развития аллергических воспалительных реакций значительная роль принадлежит продуктам липоксигеназного пути метаболизма АК — лейкотриенам, для выяснения механизмов лечебного действия пульмофлекса был изучен характер изменений биосинтеза этих продуктов у больных бронхиальной астмой.

В условиях *in vitro* было изучено влияние пульмофлекса на способность изолированных лейкоцитов человека к биосинтезу липоксигеназных производных АК при их инкубации с АК и стимуляции ионофором кальция. Было установлено, что в условиях *in vitro* способность к биосинтезу продуктов липоксигеназного метаболизма АК (LTB₄, 6E-LTB₄, 5(S)6E-LTB₄, 5-НЕТЕ, 12-НЕТЕ, 15-НЕТЕ) стимулированными лейкоцитами у больных бронхиальной астмой значительно выше (на 19%), чем у здоровых доноров. В условиях действия пульмофлекса наблюдается подавление образования этих метаболитов. Наиболее выраженные фармакологические эффекты регистрировали при конечной концентрации пульмофлекса 250 мг/мл суспензии.

В плацебо-контролируемых клинических испытаниях определялся уровень цистенил-лейкотриенов — L¹C₄, LTD₄, LTE₄ у 30 больных бронхиальной астмой до и после лечения пульмофлексом в течение 7–14 дней в суточной дозе 400 мг. В таблетках плацебо содержалась только глюкоза.

Было установлено, что в группе больных (21), получающих пульмофлекс, уровень цистенил-лейкотриенов в плазме крови снижался от 508±66 до 423±56 пг/мл, у 13 больных, получающих комбинированное лечение (пульмофлекс, натрия кромогликат и бета-адреномиметики), это изменение было более значительным — на 298 пг/мл, т.е. на 62% (от 614±87 до 316±25 пг/мл), что значительно отличалось от изменений в группе больных, получающих плацебо (9).

Одновременно в результате клинических исследований было установлено значительное ослабление клинических проявлений симптомов бронхиальной астмы (уменьшение частоты и тяжести приступов, улучшение объективных показателей функции внешнего дыхания, а также повышение толерантности к физической нагрузке).

Одним из возможных механизмов действия пульмофлекса является угнетение PAF, которому приписывается существенная роль в развитии процессов воспаления. Предполагаемый механизм анти-PAF активности пульмофлекса был изучен на модели агрегации тромбоцитов, индуцированной PAF, как у здоровых доноров (10), так и у больных бронхиальной астмой (30). В результате проведенных исследований была обнаружена способность пульмофлекса дозозависимо угнетать агрегацию тромбоцитов, индуцированную PAF, у больных бронхиальной астмой (табл. 1). Этот эффект был более выражен у здоровых людей. Антиагрегационная активность обоих препаратов в концентрациях 10⁻⁶М равнозначна, однако в более высоких концентрациях (10⁻³М) превалирует антиагрегационная активность пульмофлекса.

Эффекты Pulmoflex на PAF-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и больных бронхиальной астмой

Pulmoflex	Антиагрегационная активность, %	
	здоровые	больные бронх.астмой
10^{-7} М	25.18	13.1
5×10^{-7} М	34.96 *	7.8
10^{-6} М	29.98 *	8.3
5×10^{-6} М	33.61 *	13.92
10^{-5} М	50.29 *	23.55 *

* статистически достоверно, $P < 0,05$.

Проведенные исследования позволяют предположить, что пульмофлекс блокирует PAF-рецепторы тромбоцитов, т.е. является антагонистом PAF. Эти результаты свидетельствуют о том, что одним из механизмов противовоспалительной и антиаллергической активности препарата у больных бронхиальной астмой может быть ингибирование опосредованной PAF реакции воспаления, сенсибилизации и аллергии.

PAF, будучи медиатором воспаления, с одной стороны, непосредственно активирует тромбоциты, лейкоциты, макрофаги, моноциты, способствуя генерации супероксидного анион-радикала (САР), вызывающего повреждение клеточных мембран различных тканей, развитию процесса воспаления и нарушению кровообращения на всех уровнях гемодиализации, а с другой, — рецепторзависимыми механизмами активирует фосфолипиды мембран, запуская каскад АК с образованием всего пула метаболитов циклооксигеназного и липоксигеназного путей превращений, каждому из которых присущи свойства медиаторов воспаления и аллергии. Одновременно известна способность PAF провоцировать чрезмерную продукцию NO, который в свою очередь способствует развитию воспаления, в то время как препараты с анти-PAF активностью способны устранять указанные сдвиги.

Было также установлено, что чувствительность тромбоцитов астматических больных к PAF значительно выше, чем у здоровых доноров, в то же время тромбоциты больных бронхиальной астмой менее чувствительны к пульмофлексу.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что благоприятные эффекты пульмофлекса при лечении больных бронхиальной астмой обусловлены, возможно, двумя механизмами — ингибированием биосинтеза лейкотриенов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, а также анти-PAF активностью.

Проведенными исследованиями установлено благоприятное воздействие пульмофлекса при лечении бронхиальной астмы, что позволило рекомендовать его для систематического лечения больных со средней тяжестью течения бронхиальной астмы с целью предупреждения возникновения приступа или в качестве одного из компонентов комбинированного лечения [15].

Исследования, свидетельствующие о наличии антиагрегационной активности пульмофлекса, а также предположение о том, что для развития приступа мигрени определенное значение имеет активация тромбоцитов, возможно, ведущая к чрезмерному образованию NO [10,12], послужили предпосылкой для изучения способности препарата ингибировать эффекты NO с помощью количественного определения мозгового кровотока. В частности, если исходный уровень мозгового кровотока у интактных крыс составлял 16.35 ± 0.67 , то после введения пульмофлекса ($1,2 \text{ мкг в/б}$) — 21.95 ± 1.89 TPU ($P < 0,01$). Под влиянием нитроглицерина ($4 \cdot 10^{-9}$ М) величина кровотока повышалась до $34,9 \pm 1,67$ TPU ($P < 0,01$), а введение нитроглицерина на фоне пульмофлекса сопровождалось статистически достоверным понижением кровотока до 21.95 ± 1.95 TPU ($P < 0.05$).

Как известно, введение нитроглицерина провоцирует приступ мигрени благодаря развитию вазодилатации, обусловленной чрезмерным образованием NO. Полученные нами данные предполагают возможность ингибирования образования NO как фактора

модуляции эффектов нитроглицерина на мозговое кровообращение. Для подтверждения наших предположений эффекты препарата сравнивались с эффектами известного ингибитора NO-синтазы — танина [9]. В частности, под влиянием нитроглицерина, введенного на фоне танина (3 мкМ, в/в), величина мозгового кровотока достоверно снижалась до 17.01 ± 1.35 TPU ($P < 0.01$), что превышает эффекты пульмофлекса.

Таким образом, проведенный нами фармакологический анализ с использованием ингибитора NO-синтаз позволил оценить способность пульмофлекса ингибировать эффекты NO, возможно, благодаря модулированию активности NO-синтаз. Это может иметь практическое значение с точки зрения применения пульмофлекса при лечении ряда заболеваний, в патогенезе которых прослеживается чрезмерная активация синтеза NO (например мигрень).

Андрографолид, активное начало фитопрепарата кан-джанг, широко используется в Скандинавии для предупреждения и лечения простудных заболеваний. Андрографолид известен как противовоспалительное, противовирусное, антитромботическое, гипотензивное и антиатеросклеротическое средство, однако механизмы этих эффектов полностью не изучены. Поэтому нами было исследовано влияние препарата на некоторые медиаторы воспаления, такие как PAF и продукты каскада АК.

Предполагаемая анти-PAF активность андрографолида была изучена на модели агрегации тромбоцитов, индуцированной PAF. Выявлена способность андрографолида и экстракта андрографиса дозозависимо угнетать PAF-индуцированную агрегацию. В качестве компараторного препарата был использован известный PAF-антагонист — экстракт *Ginkgo biloba* (танакан). Исследования показали, что в сравнимых дозах андрографолид (1 мкМ), экстракты андрографиса и *Ginkgo biloba* (по 1 мкг/мл) угнетают агрегацию тромбоцитов на 23,2, 18,2 и 43,7% соответственно. Андрографолид в дозе 10 мкМ и указанные экстракты в дозе по 10 мкг/мл угнетают агрегацию соответственно на 67,5; 23,3 и 81,1 %, а в дозе 100 мкМ (андрографолид) и по 100 мкг/мл (указанные экстракты) вызвали подавление агрегации соответственно на 94,6; 68,0 и 95,0% [5].

Интересно, что андрографолид не оказывает заметного действия на биосинтез эйкозаноидов в стимулированных лейкоцитах человека, в частности на синтез 5-НЕТЕ, 12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ в присутствии субстрата и активатора — ионофора кальция — А 23187 [4].

Полученные данные свидетельствуют об анти-PAF-активности в механизме противовоспалительного действия андрографолида, который принципиально отличается от механизма действия известных стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, в частности ингибиторов циклооксигеназы, имеющих ряд нежелательных побочных эффектов.

Были также проведены исследования по изучению гипотензивных свойств различных фракций андрографиса, которые очищались и идентифицировались в лаборатории контроля качества лекарств АЛМТА. Исследовано 50 различных фракций. Три из них (N2, 9 и 10) проявляли выраженную гипотензивную активность на первой минуте после введения: 149–118 для N2, 136,6–107,2 для N9 и 127,8–121,7 мм рт. ст. для N10. Для выяснения участия гистамина в этом эффекте указанных соединений они вводились также на фоне Н₁-гистаминоблокатора мепирамина (May & Baker Ltd, Dagenham, England, 5 мг/кг). Выяснилось, что мепирамин подавлял эффект N9 на 18,65, а N10 — на 45,77%. Таким образом, гипотензивное действие N10 в определенной степени было обусловлено гистамином. Гипотензивное действие N2, будучи значительным, все же вдвое уступало эффекту компараторного препарата — папаверина, который во всех экспериментах вводился для контроля.

Таким образом, было выявлено, что в противовоспалительных эффектах андрографолида задействованы механизмы, блокирующие влияние эндогенного медиатора воспаления — PAF. При этом установлено, что препарат не влияет на синтез других медиаторов воспаления — продуктов обмена АК — эйкозаноидов.

Проведенный фармакологический скрининг различных активных фракций андрографиса позволил выделить фракции, лишенные нежелательного гипотензивного действия, в определенной степени ограничивающего широкое применение андрографолида в качестве средства от простуды. Учитывая широкое применение препарата были проведе-

ны также исследования по изучению фармакокинетических характеристик и биодоступности различных фракций выделенных из растения экстрактов [25]. Были осуществлены клинические испытания комбинированного препарата кан-джанг при лечении синуситов и простуды [13], показавшие высокую эффективность и безопасность его применения.

Выделены индивидуальные химически чистые вещества из широко распространенного на территории Армении лекарственного растения (*Viscum album*), галеновые препараты которого издавна использовались в качестве кардиопротекторного, ангиопротекторного и седативного средства. Изучены фармакологические эффекты последних на функциональное состояние форменных элементов крови. Были выявлены их свойства дозозависимо подавлять агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, и дана их сравнительная характеристика. В качестве антиагрегационного препарата сравнения использовался аспирин. Установлено, что если аспирин угнетает агрегацию тромбоцитов на 54% (от $52,14 \pm 1,85$ до $24,41 \pm 1,6$ % световой трансмиссии, $p < 0,001$), то препарат "API-GLI SYR" — на 45,5% (от $57,11 \pm 4,45$ до $31,2 \pm 2,75$, $p < 0,001$); соединение "API-GLI-CON" — на 39% (от $58,52 \pm 5,85$ до $35,6 \pm 3,76$, $p < 0,02$); препарат "Е" — на 69% (от $79,26 \pm 3,9$ до $24,04 \pm 5,43$, $p < 0,001$); соединение "F" — на 66% (от $63,0 \pm 3,34$ до $21,83 \pm 3,88$, $p < 0,001$); а препарат "ONIFERIN" — на 42% (от $59,60 \pm 3,32$ до $34,5 \pm 5,43$, $p < 0,05$).

Таким образом, установленный нами антиагрегационный эффект препаратов омелы может быть одним из благоприятствующих факторов ангио- и кардиопротективного действия, так как оно может быть обусловлено ингибированием синтеза тромбосана A_2 в тромбоцитах подобно аспирину [26].

Нами были изучены эффекты лимонника — лекарственного растения, издавна используемого в традиционной медицине в качестве общеукрепляющего, тонизирующего, противокашлевого, противовоспалительного и седативного средства. В последние десятилетия было обнаружено, что экстракт лимонника и его дибензоциклооктеновые лигнаны оказывают гепатопротективное и кардиопротективное действие, а также обнаруживают противосудорожную и нейролептическую активность. Выявлено также выраженное антиоксидантное действие лимонника, что открывает перспективы его применения при состояниях, связанных с повреждением свободными радикалами и различными метаболических нарушениях (радиация, стресс, старение, опухолеобразование), а также с целью повышения неспецифической резистентности организма.

После выявления у лигнана лимонника — гомизина А способности ингибировать процесс опухолеобразования, а у гомизина J способности подавлять активность транскриптазы с усилением цитопротективной активности ВИЧ-инфицированных клеток появились предположения о возможности использования лимонника при лечении вирусного гепатита В и ВИЧ-инфекций [18].

В 1997 г. было обнаружено, что лигнаны шизандры препятствуют связыванию меченого [3H] PAF с отмывтыми тромбоцитами кролика [19]. Подтверждение PAF-антагонистической активности лимонника у человека выявило бы новые возможности применения этого растения в медицине и могло бы объяснить механизм его действия. Задачей исследования явилось выявление анти-PAF активности у лимонника на модели агрегации тромбоцитов у человека [1].

В исследованиях использовались экстракт плодов лимонника и один из лигнанов — шизандрин А, предоставленные Институтом лекарственных растений (Швеция). В качестве индуктора агрегации использовали PAF-C16 (Cascad Biochem LTD, UK) в концентрации 10^{-7} М. Испытуемые растворы в трех концентрациях — 1, 10 и 100 мкг/мл и объеме 50 мкл добавлялись в кювету с PRP. Инкубация продолжалась в течение одной минуты, после чего добавлялся индуктор агрегации PAF и процесс агрегации регистрировался в течение 5 минут. Степень агрегации оценивалась по максимальному сдвигу световой трансмиссии в процентах по разнице ее в PRP и PPP. Ингибирование агрегации оценивалось при помощи сравнения максимальной величины агрегации в пробе, содержащей испытуемый препарат, и в контрольной пробе без препарата. Как видно из приведенных в табл. 2 данных, экстракт лимонника и шизандрин А дозозависимо угнетают агрегацию человеческих тромбоцитов, вызванную PAF в концентрации 10^{-7} М. Причем антиагрегационный эффект шизандрина А превосходит таковой экстракта лимонника. Так, в кон-

центрации 10 мкг/мл антиагрегационный эффект шизандрина А составляет 66,6% к контролю, что является статистически значимым сдвигом ($P < 0,05$) в отличие от менее значительного антиагрегационного эффекта экстракта (33,2%, $P > 0,05$).

Таблица 2

Сдвиги агрегации тромбоцитов, вызванной PAF, под влиянием экстракта шизандры и шизандрина А у здоровых доноров (в % световой трансмиссии, $n=10$)

Концентрация, мкг/мл	Агрегация, %		
	экстракт лимонника	шизандрин А	экстракт гинкго
1	99,70±9,3	68,43±22,5	21,63±3,5*
10	66,75±10,5	33,32±10,5*	4,12±4,2*
100	34,65±3,2*	0*	0*
0 (контроль)	100	100	100

* статистически значимый сдвиг к контролю, $P < 0,05$.

В концентрации 100 мкг/мл оба испытуемых препарата вызывают значительное угнетение агрегации, как видно из представленных в таблице данных, причем шизандрин А приводит к полному подавлению агрегации. При сопоставлении полученных данных с антиагрегационными эффектами препарата сравнения – экстракта гинкго установлено, что анти-PAF активность шизандрина А в одинаковых концентрациях сравнима с действием гинкго (100 мкг/мл), хотя и значительно уступает по величине (10 и 1 мкг/мл). Для сравнения IC_{50} для гинкго составляет 2, для экстракта шизандры – 45, а для шизандрина – 6 мкг/мл.

Таким образом, известное лечебное средство традиционной медицины – лимонник обладает выраженной анти-PAF активностью, что позволяет объяснить свойства этого растения, лежащие в основе его применения в фитотерапии, и раскрывает новые возможности его использования в медицине.

Были также изучены адаптогенные свойства лекарственного растения, издавна используемого в Армянской традиционной медицине *Вуония алба* в качестве противовоспалительного средства. Большинство активных компонентов экстракта брионии включает кукурбитациновые гликозиды и триокси-октадекадиеновые кислоты. Биологическая активность указанных соединений обусловлена влиянием на биосинтез эйкозаноидов и кортикостероидов [24], которые играют медиаторную роль в иммунных, эндокринных и нервных процессах. В то же время иммуносупрессивная и противовоспалительная активность кортикостероидов связана с биосинтезом эйкозаноидов. Известно, что кортикостероиды стимулируют синтез белков (макрокортин, липомодулин), которые ингибируют фосфолипазу A_2 и, следовательно, выброс АК и биосинтез эйкозаноидов [7]. Было установлено, что кукурбитацины (DCR, CR и MCR) ингибируют выброс АК изолированными человеческими ПМЯЛ [23]. Они также ингибируют биосинтез лейкотриенов LTB_4 и 5-НЕТЕ, которые являются медиаторами воспаления, активирующими хемотаксис нейтрофилов, продукцию САР, высвобождение лизосомальных ферментов и повышение сосудистой проницаемости. Кроме того, DCR предупреждает вызванное стрессом повышение биосинтеза эйкозаноидов в плазме крови и стимулирует функцию коры надпочечников, способствуя адаптации организма к стрессу, так как умеренное повышение биосинтеза кортикостероидов предохраняет защитные системы организма от гиперреактивности [11, 14, 28].

Результаты клинических исследований экстракта корней брионии, выявили его адаптогенные и восстанавливающие свойства параллельно с иммуномодулирующим, стресс-протективным и тонизирующим действием. Указанные свойства повышают неспецифическую резистентность организма к повреждающим стимулам. Была обнаружена клиническая эффективность препарата при лечении сотрудников Чернобыльской АЭС, страдающих вегетососудистой дистонией и другими сопутствующими заболеваниями, развившимися после катастрофы. Он также оказался эффективным для профилактики вы-

званных радиацией нарушений, а также побочных эффектов цитостатиков, применяемых для терапии опухолей. Применение экстрактов брионии у здоровых спортсменов увеличивало выносливость, работоспособность и ускоряло восстановление ритма после физической нагрузки. В период клинических испытаний не было выявлено никаких побочных эффектов [2,3].

Были исследованы также стандартизированные экстракты *Schizandra chinensis* и *Bryonia alba* в качестве адаптогенов у разных групп спортсменов в испытании с двойным слепым контролем [27]. Учитывая то обстоятельство, что физическая нагрузка повышает содержание NO и кортизола в крови и слюне здоровых людей, с целью выявления возможных механизмов адаптогенного действия указанных растительных средств, параллельно были изучены сдвиги в их содержании. Если в начале исследования отмечалось повышение содержания NO после физической нагрузки как у спортсменов, принимающих указанные растительные адаптогены, так и у спортсменов контрольной группы (принимающих плацебо), в конце исследования после продолжительного (7–12 дней) применения адаптогенов отмечалось повышение содержания NO и кортизола только в контрольной группе (плацебо). Результаты исследований представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Влияние стандартизированных экстрактов *Bryonia alba* на содержание NO (μM) в слюне у разных групп спортсменов

Группа	Контроль		<i>Bryonia alba</i>	
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
Хорошо тренированные спортсмены	22,4 \pm 7,5	22,8 \pm 5,6	43,1 \pm 24,9	30,0 \pm 16,7
Спортсмены с плохой тренировкой	4,0 \pm 2,5	22,8 \pm 6,5	14,2 \pm 1,0	12,2 \pm 2,0

Таблица 4

Влияние стандартизированных экстрактов *Schizandra chinensis* на содержание NO в (μM) в слюне у спортсменов

Группа	Контроль		<i>Schizandra chinensis</i>	
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
Плацебо	38,7 \pm 8,6	29,8 \pm 11,0	35,4 \pm 9,8	31,8 \pm 6,7
Шизандра	38,0 \pm 4,8	43,9 \pm 6,5	61,8 \pm 9,6*	43,0 \pm 8,3

* $P < 0,05$

Такая же закономерность была обнаружена в содержании кортизола.

В последние годы появились данные о том, что NO может играть существенную роль в обеспечении неспецифического иммунитета. Он продуцируется в значительном количестве при развитии защитных и иммунологических реакций. NO образуется активированными макрофагами, обладает также цитотоксическими свойствами и, по-видимому, играет роль в обеспечении неспецифического иммунитета [21,22]. NO образуется в эндотелии сосудов под влиянием движения тока крови (shear stress), обеспечивает сосудистую, так называемую "NO-зависимую" вазодилатацию, выделяется также неадренергическими и холинергическими нервами, участвуя в регуляции кровотока и АД [30]. Повышение продукции NO в выдыхаемом воздухе и крови при физической нагрузке может быть обусловлено увеличением кровотока и, следовательно, усилением shear stress или феноменом up-regulation вследствие экспрессии NO-синтазного гена [20].

Таким образом, в результате проведенных исследований, было установлено, что такие растительные адаптогены, как *Schizandra chinensis* и *Bryonia alba* увеличивают образование NO в слюне и крови людей. Кроме того, используя тест определения NO в слюне, можно исследовать влияние физической нагрузки, а также протективное влияние адаптогенов, так как по степени повышения продукции NO можно судить об адаптации организма к тяжелой физической нагрузке. Можно предположить, что увеличение фи-

зической выносливости может быть связано со стимулирующим эффектом адаптогенов на выработку NO, который играет важную роль в процессах адаптации организма к физической нагрузке [27].

Таким образом, изучение влияния указанных растительных препаратов на ряд патогенетических факторов (PAF, NO и метаболиты каскада АК) развития некоторых патологических состояний и иммуновоспалительных заболеваний выявило, что они оказывают существенное влияние на их содержание и образование, что позволяет объяснить механизмы их разностороннего действия с новых позиций и обосновать их применение при лечении ряда заболеваний.

Поступила 20.08.00

ԱՎԱՆԴԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ԿԻՐԱՌՎՈՂ ՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐԻ ԳԻՏԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՌԱՅԻՆՆԵԱԼ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ

Է.Ս. Գաբրիելյան, Է.Ա. Ամրոյան, Ա.Գ. Փանոսյան, Ա.Հ. Այվազյան, Է.Ա. Մարգարյան

Վերջին տասնամյակում ամենուր նկատվում է բժիշկների կողմից ավանդական բժշկությանը, մասնավորապես՝ բուսաբուժությանը տարվելու միտումը: Այդ կապակցությամբ աշխարհներ են տարվել մի շարք դեղաբույսերի և դրանց կենսաակտիվ նյութերի դեղաբանական մեխանիզմների ուսումնասիրության ուղղությամբ:

Ի հայտ է բերվել պուլմոֆլեքսի (Pulmophlex) զուգակցված դեղաբույսերի պարրասպուռիկի դրական ազդեցությունը բրոնխային ասթմայի բուժման ժամանակ, որը պայմանավորված է ընդերային բորբոքահարույց նյութերի՝ լեյկոտրինների կենսասինթեզի պաշարմամբ և PAF-ի (թրոմբոցիտների ակտիվացնող գործոն) նկատմամբ ներհակողող ազդեցությամբ: Ենթադրվում է նաև, որ պուլմոֆլեքսը ունակ է պաշարել NO-սինթազաների ակտիվությունը: Բացահայտվել է լայն կիրառում սրացած կան-ջանգ (Kan-Jang) բուսադեղի և չինական լինոնաթուփի (Schizandra chinensis) դեղաբույսի պարրասպուռիկների հակաբորբոքային ազդեցության մեխանիզմը, որը պայմանավորված է հակա-PAF ակտիվությամբ: Մտացված փվյալների՝ համաձայն սպիրակ մղամուճ (Viscum album) բույսի պարրասպուռիկների անոթա- և սրտապաշտպանիչ ազդեցությունը նույնպես պայմանավորված է վերջիններիս հակա-PAF ակտիվությամբ: Ազդրի օքսիդի քանակական որոշման ժամանակակից մեթոդով ուսումնասիրվել են նաև սպիրակ լոշրակի (Bryonia alba) և չինական լինոնաթուփի ադապտագեն հատկությունները:

RATIONAL APPROACHES TO THE SCIENTIFIC EVALUATION OF PREPARATIONS USED IN TRADITIONAL MEDICINE

E.S. Gabrielian, E.A. Amroyan, A.G. Panossian, A.G. Ayvazyan, E.A. Markarian

In the recent decades a great interest is taken to the methods of alternative or traditional medicine, especially phytotherapy. Series of active substances and mechanisms of pharmacological effect of several herbal drugs have been studied.

It has been stated that the complex ayurvedic drug Pulmophlex has a beneficial effect in treatment of bronchial asthma. This effect is determined by the inhibition of the biosynthesis of leucotrienes and by the anti-PAF activity. The preparation is also supposed to inhibit the activity of the NO-synthase. The commonly used herbal drug Kan-Jang (the active substance — Andrographolide) has been proved to have an anti-PAF activity, which makes it different from other nonsteroid anti-inflammatory drugs. The preparations made of Schizandra chinensis have been also proved to possess the same activity. The exploration of the extracts of mistletoe (Viscum album) has shown that the discovered anti-PAF activity may be one of the mechanisms of its angio- and cardioprotective effects. Adaptation causing effects of the preparations obtained from Bryonia alba and Schizandra chinensis, have been studied by means of the nitric oxide determination in saliva. Defining of the nitric oxide in saliva is suggested as a test for revealing the adaptogenic effects of the mentioned preparations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амроян Э, Паносян А., Айвазян А., Маркарян Э. Лекарства и медицина, 2000, 1, с. 58.
2. Габриелян Э., Амроян Э., Айвазян А., Оганесян А., Паносян А. International Journal of Immunorehabilitation, 1997, 4, p.746.
3. Паносян А., Габриелян Э., Айвазян А., Амроян Э. International Journal of Immunorehabilitation, 1997, 4, p.747.
4. Амроуан Е., Маркарян Е., Габриелян Е., Паноссян А. 13-th International Congress of Pharmacology, Munchen, Germany, 1998, Arch.Pharmacology, 2, p.51
5. Амроуан.Е., Габриелян Е., Паноссян А., Уикман Г., Уэгнер Н. Phytomedicine, 1999, 6 (1), p. 27.
6. Born G.V. Nature, 1962, 194, p. 926.
7. Bowen D., Fauci A. In: Inflammation. Basic principles and clinical correlates. Ed. J. I. Gallin, Raven Press, New York, 1988, p. 877.
8. Boyum A. Scand.J.Immunol., 5, 1987.
9. Chiesi M., Schwaller R. Biochemical Pharmacology, 1995, 49, p. 501
10. D'Andrea G., Cananzi A., Perini et al. Cephalalgia, 1994, 14(5), p. 352.
11. Dadayan M., Panossian A. Biol.Journ. Armenii, 1986, 39, p.561.
12. De Kimpe S.J., Thiernemann C., Vane J. Can.J.Physiol.& Pharmacol., 1994, 72, Suppl.1, p. 305
13. Gabrielian E., Shukurian A., Goukasova G. et al. DIA's 12-th Annual EuroMeeting 2000, p. 13.
14. Gabrielian E., Panossian A., Wagner H. 13-th International Congress of Pharmacology, Munchen, Germany, 1998, Arch.Pharmacology, 2, p. 51.14.
15. Gabrielian E., Panossian A., Ayvazyan A. et al. 13-th International Congress of Pharmacology, Munchen, Germany, 1998, Arch.Pharmacology, 2, p.51.14.
16. Green L.S., Wagner D.A., Glogowsky J. et al. Anal.Biochem., 1982, 126, p. 131.
17. Habs M. Drug Inform. Journal, Oct-Dec, 1999, 33, 4, p. 993.
18. Panossian A., Wikman G., Wagner H. Phytomedicine, 1999, 6(4), p. 287.
19. Jung K.Y., Lee I.S., Oh S.R., Kim D.S., Lee H.-K. Phytomedicine, 1997, 4(3), p. 229.
20. Moncada S. Acta Physiol.Scand., 1992, 145, p. 201.
21. Moncada S., Higgs A. New Engl. J. Med., 1993, p. 2002.
22. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Pharmacol.Rev., 1991, 43:109.
23. Panossian A. Bioorg.Kbum., 1985, 11:264.
24. Panossian A., Dadayan M., Gabrielian E. Bull. Exp.Biol.Med., 1987, 53:456.
25. Panossian A., Hovhanniesyan A., Mamikonian G. et al. DIA's 12-th Annual EuroMeeting 2000, p13.
26. Panossian A., Kocharian A., Matinian K. et al. Phytomedicine, 1998, 5(1), p. 11.
27. Panossian A., Oganessian A., Ambartsumian M. et al. Phytomedicine, 1999, 6(1), p.17.
28. Panossian A., Gabrielian E., Wagner H. Phytomedicine, 1999, 6 (3), p.147.
29. Panossian A., Gabrielian E., Manvelian V. et al. Phytomedicine, 1996, 3 (1), p.19.
30. Rand M. Clin.Exper. Pharmacol.Physiol., 1992, 19:147.