КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

В.А. ПЕРЕВЕРЗЕВ

ФУНГОАДАПТОГЕНЫ:
источники получения, биологическая активность, механизмы действия, перспективы применения

Монография

Минск 2003

УДК 615.27:612.821.3.014.4

Переверзев В.А. Фунгоадаптогены: источники получения, биологическая активность, механизмы действия, перспективы применения: Монография / В.А. Перезерзев. – Мн.: БГМУ, 2003. – 92 с. ISBN 985–462–215–0.

Описываются результаты многоплановых исследований, на основании которых установлено, что экстракты трутовых грибов удовлетворяют всем требованиям, предъявляемым к адаптогенам: оказывают стресспротекторное действие, задерживают рост трансплантируемых опухолей, предупреждают развитие токсического эффекта цитостатиков, проявляют противовоспалительную и иммуномодулирующую активность, ускоряют регенерацию тканей. Помимо этого они, не влияя на поведенческую активность и физическую работоспособность неутомленных животных, предупреждают снижение физической работоспособности и умственной деятельности в условиях стресса, утомления или болезни, ослабляют седативное действие фармакологических препаратов.

Материал служит веским доказательством выдвигаемой концепции о том, что трутовые грибы являются перспективным источником получения адаптогенов нового типа — фунгоадаптогенов, которые можно широко применять в профилактической и лечебной медицине, спортивной и других видах трудовой деятельности человека.

Табл. 20. Ил. 15. Библиогр. 418 назв.

Рекомендовано к изданию Научно-методическим советом университета

Рецензенты:
проф. каф. биохимии, д-р биол. наук, лауреат Гос. премии Респ. Беларусь Т.С. Морозкина;
проф. каф. фармакологии, д-р мед. наук А.С. Захаревский

Хочу выразить благодарность: всем коллегам (из БГМУ, НИИ экспериментальной ботаники НАН Беларуси, Международного экологического университета им. А.Д. Сахарова), сотрудничавшим со мной при выполнении экспериментов на животных и выполнении исследований у людей; моим коллегам из практического здравоохранения, внедрившим применение экстрактов трутовых грибов по новому назначению; профессору кафедры биохимии БГМУ Т.С. Морозкиной и профессору кафедры фармакологии БГМУ А.С. Захаревскому за скрупулезное и доброжелательное рецензирование монографии и конструктивные предложения.

ISBN 985–462–215–0

© Переверзев В.А., 2003

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2003

ОТ АВТОРА

В традиционной народной медицине разных стран и в научной медицинской литературе последних десятилетий большое внимание уделяется лекарственным препаратам, особенно получаемым из натурального сырья, которые могут быть использованы не только для лечения болезней, но и для сохранения и восстановления здоровья. Поскольку при введении в организм этих лекарственных препаратов стимулируются его защитные системы и возникает «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости», они получили название адаптогенов.

Наиболее перспективным источником для получения новых эффективных адаптогенов является растительное и животное сырье. Целесообразность использования для этих целей представителей третьего царства эукариотов, а именно, высших грибов, изучена недостаточно. Хотя по богатству биологически активными веществами и по выраженности их регулирующего влияния на гомеостаз организма, получаемые из грибов соединения не уступают ни растительным, ни животным. Так, например, трутовые грибы содержат значительные количества стероидов, веществ с хиноидной структурой и подобных им соединений, которые являются предшественниками или даже аналогами гормонов (глюкокортикоидов) или биогенных аминов организма млекопитающих.

Анализ данных литературы о биологической активности, механизмах действия, эффективности применения экстрактов высших дереворазрушающих трутовых грибов и высших растений семейства аралиевых («классических» адаптогенов, фитоадаптогенов) показывает, что по указанным параметрам они весьма близки между собой. Из этого логически следует вывод о том, что трутовые грибы могут являться перспективным источником получения новых адаптогенов. Доказательством этому служат экспериментальные исследования, результаты которых суммированы в настоящей книге.

Автор будет благодарен за конструктивную критику и замечания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПУД-система — система клеток, способных захватывать и декарбоксилировать предшественники аминов, вырабатывать биогенные амины (серотонин и др.) и пептидные гормоны

БГМУ — Белорусский государственный медицинский университет;

НАН — национальная академия наук

НИИ — научно-исследовательский институт

ОИА — ориентировочно-исследовательская активность

ПА — поведенческая активность

$СД_{16}$ — расчетная доза препарата, введение которой может вызвать гибель 16% животных

$СД_{50}$ — расчетная доза препарата, введение которой может вызвать гибель 50% животных

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

ЦНИЛ — центральная научно-исследовательская лаборатория

ЭКГ — электрокардиограмма

5-ФУ — 5-фторурацил

6-МП — 6-меркаптопурин

ПРЕДИСЛОВИЕ

Одна из важнейших проблем экспериментальной и клинической медицины — разработка теоретических и практических основ сохранения здоровья и профилактики заболеваний у здорового человека [283, 364]. Интерес к данной проблеме обусловлен многими причинами, ведущее место среди которых занимают: экстремальные условия существования и деятельности человека, способные вызвать состояние напряжения (стресса) организма [221, 263, 269]; относительное увеличение численности людей старших возрастных групп [336, 321]; отсутствие этиопатогенетической терапии при ряде состояний, сопровождающихся снижением резистентности организма [30, 51]; очевидной ограниченностью, а нередко и дефектностью «специфического лечения» [83, 105, 226, 355].

Современный уровень специализированной трудовой деятельности человека, часто требующий запредельных нагрузок, граничащих с возможностями даже высокотренированного организма, диктует необходимость постоянной коррекции гомеостаза [283, 318, 326, 347]. Недостаточная адаптация организма и отсутствие адекватной фармакологической коррекции гомеостаза в таких условиях приводят к развитию стресса, первая стадия которого — «alarm reaction» (стадия тревоги [404–408]), по мнению Гаркави Л.Х. и соавт. (1977) — это «типичный пример того случая, когда защита достигается ценой повреждения». Роль же стресса в возникновении и развитии сердечно-сосудистых [10, 194, 263, 410], онкологических [364, 408] и других заболеваний у человека общеизвестна [92, 196, 336, 364]. Отрицательные последствия стресса не менее ощутимы и у животных, на долю незаразных (стрессобусловленных) заболеваний у которых «приходится около 96% общих потерь в современных животноводческих комплексах» [323–325].

В настоящее время с целью сохранения здоровья и повышения работоспособности людей выделяют целый ряд областей применения лекарственных средств у здорового человека: спортивная медицина, военная медицина, космическая медицина, профессиональная деятельность, геронтологическая медицина [112, 283, 326, 347]. К сожалению, область медицинских знаний о фармакологическом управлении функциональным состоянием здорового человека не получила еще общепринятого обозначения [127]. Имеются лишь попытки ввести термины: «фармакосанация», «профессиональная фармакология», «психофармакология здорового человека», «профилактическая фармакология», «фитоэргономика» и др. [44, 45, 127, 138, 364]. Наиболее перспективными средствами для «фармакосанации» здоровых людей являются адаптогены — средства неспецифического действия, оказывающие позитивное влияние на различные системы организма, особенно в условиях напряжения функций [44, 45, 100–102, 112, 210–213].

50-летняя история научного изучения адаптогенов, начатая проф. Н.В. Лазаревым [160–162] и продолженная И.И. Брехманом [44–47, 372] и И.В. Дардымовым [99–102, 372], подтвердила справедливость более чем тысячелетних представлений восточной медицины [2, 109] о широ-

ком диапазоне биологического действия экстрактов из растений семейства аралиевых (и, прежде всего, женьшеня, аралии маньчжурской, радиолы розовой и др.) — основных препаратов из группы фитоадаптогенов. Так, для адаптогенов характерно: стимулирующее действие на умственную и физическую работоспособность утомленного организма, повышение его сопротивляемости к различным неблагоприятным факторам внешней среды физической, химической и/или биологической природы, отсутствие отрицательного последствия после завершения их приема и др. Всевозрастающая потребность профилактической медицины в новых адаптогенах для фармакосанации здоровых, трудоспособных людей способствовала созданию не только новых адаптогенов синтетического, растительного и животного происхождения, но и разработке целой системы отбора (скрининга) лекарственных препаратов на предмет выявления у них адаптогенной активности. Эта система изыскания эффективных адаптогенов [44, 45, 102, 364] включает в себя несколько этапов: обнаружение у препаратов антистрессорной активности на моделях острого стресса, выявление у них антитоксических свойств при применении цитостатиков (цитостатическая болезнь) и других токсических веществ, онкологический скрининг с целью определения антибластомной активности препаратов, изучение влияния препаратов на поведенческую активность, условные рефлексы и физическую работоспособность здоровых (в том числе утомленных или находящихся в состоянии стресса) и больных животных для решения вопросов о наличии или отсутствии у препаратов угнетающего действия на высшие интегративные функции мозга и о возможности их применения здоровыми людьми или больными в амбулаторных условиях.

Наш 19-летний опыт изучения биологической активности экстрактов ряда трутовых грибов [229–231, 233–241, 246–251, 396–399, 401] и анализ соответствующих данных литературы по этому вопросу [49, 50, 90, 91, 139, 167, 168, 274, 275, 278, 360, 361] позволяют утверждать, что высшие дереворазрушающие трутовые грибы могут быть важнейшим (наряду с растениями и животными) природным источником получения лекарственных средств, обладающих выраженной адаптогенной активностью. Доказательства этому излагаются в строгом соответствии с требованиями системы скрининга адаптогенов после приведенной в начале краткой исторической справки по применению трутовых грибов и экстрактов из них в медицинской практике у разных народов.

ПОСВЯЩЕНИЕ

Автор посвящает монографию:

жене, Елене Вячеславовне Переверзевой,
детям: Ларисе и Софье;

родителям: Ларисе Владимировне
и Алексею Павловичу Переверзевым;

учителям: А.И. Балаклеевскому,
С.К. Шадурской, П.И. Лобко, А.И. Кубарко

Глава I. ТРУТОВЫЕ ГРИБЫ В МЕДИЦИНЕ: ВЧЕРА И СЕГОДНЯ

Трутовые (трутовиковые), или полипоровые грибы — достаточно многочисленное семейство высших дереворазрушающих грибов класса Basidyomycetes [42, 86, 155]. В настоящее время описано более 300 видов трутовых грибов и около 200 их разновидностей и форм. Характерной особенностью этого семейства грибов является наличие достаточно крупных плодовых тел, однолетних или многолетних, разнообразных по форме, величине, консистенции и окраске. Подавляющее большинство видов паразитирует на древесных растениях. Плодовые тела трутовых грибов состоят из двух частей: бесплодной ткани (трамы) и гименофора. По строению и цвету трамы и гименофора определяют принадлежность гриба к определенному виду.

Трутовые грибы делят на две большие группы [42, 350, 351] соответственно типам гниения, которое они вызывают. Первая группа — это трутовики, обладающие набором ферментов, позволяющих разрушать и использовать все элементы древесины (как клетчатку, так и легнин), т. е. вызывать коррозионный тип разрушения древесины («белая гниль» по Фальку). Вторая группа трутовых грибов — это те, у которых отсутствуют ферменты типа полифенолаз и поэтому они не могут использовать лигнин, а разрушают лишь клетчатку, т. е. вызывают деструктивный тип разрушения древесины («бурая гниль» по Фальку). Для грибов — возбудителей «белой гнили» — очень характерна способность синтезировать полифенольные соединения, гуминоподобные комплексы. Грибы, вызывающие «бурую гниль», больше накапливают веществ стероидной природы, так как их ферментативный аппарат в основном направлен на разрушение полисахаридных комплексов древесины.

В медицинской практике как ранее, так и сейчас более широкое применение находят трутовые грибы 1-й группы, вызывающие коррозионный тип разрушения древесины. На сегодняшний день известно более восьми видов трутовых грибов, которые находили или могут найти широкое применение в медицине.

Inonotus obliquus (Pers.) Pilat. f. sterilis — стерильная форма трутовика косотрубчатого (инонотус скошенный, трутовик косой) из семейства трутовых (трутовиковых, Polyporaceae) класса Basidyomycetes, более известного под на-

званием березового (черного березового) гриба, или чаги [42, 66, 164, 297, 312, 417]. Имеются указания [415], согласно которых чагу следует относить к семейству гименофоровых грибов.

Через морозобоины, затесы или другие повреждения коры споры гриба внедряются в дерево и начинают прорастать, питаясь его соками. В месте проникновения грибница вызывает «белое гниение», т. е. рак дерева. Чага имеет вид наростов неправильно-желвакообразной формы сверху черного, а внутри табачного цвета. Через 10–15 лет роста гриб достигает 0,5 м в диаметре и нескольких (3–5) килограммов массы. Наросты чаги чаще всего встречаются на березе. Чагу ищут на старых березах, так как на молодых деревьях гриб не развивается, а на сухостое или валежнике разрушается, сменяясь другими нелекарственными грибами. Собирать чагу можно круглый год, но лучше с осени до весны, когда на белых стволах березы хорошо видны черные наросты [66, 312]. В больших количествах чагу находят в северных лесах России. В Белоруссии, несмотря на повсеместное распространение, березовый гриб встречается редко. С ольхи или рябины чагу не собирают.

Первые письменные свидетельства о применении чаги в медицине относятся ко времени жизни киевского князя Владимира Мономаха. Как утверждают летописи, князя лечили от рака губы настоем этого гриба.

Настой березового гриба — не только симптоматическое средство при раке. Он повышает общий тонус организма как онкологических больных, так и людей, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта: гастритами, язвенной болезнью и др. Исследования, выполненные совместно с доктором Е.В. Переверзевой, подтвердили данный факт и показали, что полугустой экстракт чаги препарат «Бефунгин» у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки улучшает качественные и повышает количественные показатели умственной работоспособности, а именно долговременной и кратковременной памяти, внимания, мышления, сложной сенсомоторной реакции (о чем подробно написано в главе 6).

В результате экспериментов, проведенных совместно учеными и врачами медицинских учреждений г. Санкт-Петербурга и сотрудниками Ботанического института им. Комарова Российской академии наук под руководством профессоров П.А. Якимова и П.К. Булатова [49, 50, 360, 361], был создан лекарственный препарат из чаги [165, 191, 352], получивший название «БИН-чага». Сегодня в качестве лекарственных средств из Inonotus obliquus в Республике Беларусь зарегистрированы сам гриб чага (включая плодовые тела и порошок из них) и препараты из него: «Бефунгин» (Befunginum) — водный экстракт, и «Гастрофунгин» — спиртовая настойка на 70%-ном этиловом спирте.

Befunginum — полугустой экстракт темно-коричневого цвета, получаемый из березового гриба (чаги), к которому добавлены соли кобальта для стимуляции гемопоэза. Препарат оказывает общетонизирующее и болеутоляющее действие у больных с хроническими гастритами, при дискенезиях желудочно-кишечного тракта с явлениями атонии, при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. В качестве симптоматического средства, улучшающего

общее состояние, его назначают онкологическим больным [49, 50, 182-184, 191]. При лечении бефунгином больному назначают молочно-растительную диету. Полностью исключают при этом консервы, колбасу, копчености и острые пряные приправы.

В домашних условиях [66, 297, 312] настой из чаги готовят следующим образом. Высушенный гриб заливают для размягчения холодной кипяченой водой, выдерживают в течение 4 часов, после чего измельчают на терке. На 1 часть измельченного гриба прибавляют 5 частей теплой воды (с температурой не выше 50°С) и настаивают 1–2 суток. Приготовленный настой нужно процедить, остаток отжать. Пить настой следует за 30 минут до еды по 30–50 мл 3–4 раза в сутки.

Биологическая активность гриба, как полагают А.Н. Шиврина (1965) и А.Д. Турова (1974), может быть обусловлена совместным действием веществ, входящих в его состав: полифенольным, гуминоподобным комплексом (чаговая кислота) — 60% от сухой массы гриба; полисахаридами — 8%; комплексом органических кислот — 4,5%; стероидными и птериновыми соединениями. Установлено, что инотодиол, полипореновая кислота, аминоптерин и некоторые другие вещества, находящиеся в чаге, обладают цитостатическим действием [312, 350, 351].

Ganoderma lucidum (Leyss. et Fr.) Karst — трутовик лакированный (рис. 1.1) — встречается почти во всех странах света [42]. Растет на пнях дуба, каштана, клена, ели и некоторых других деревьев. В Белоруссии встречается редко. Этот гриб имеет настолько своеобразный вид, что обычно его нельзя спутать с каким-либо другим трутовиком, особенно, когда он наделен ножкой. Шляпка диаметром от 3 до 10 см и ножка длиной 8–15 см покрыты рыжевато-пурпурно-кроваво-красной, блестящей, как бы лакированной коркой. Ткань гриба твердая, похожа на древесину. Ганодерма вызывает «белую гниль» древесины.

История применения этого гриба в медицине [123, 167, 168] восходит к древним Китаю и Японии, где умели получать из священного гриба «ЛИН-ЧЖИ» (идентифицируемого сегодня как Ganoderma lucidum) эликсир, прием которого способствовал «...возникновению состояния творческого вдохновения» (Захаров И.А. и Касперавичюс М.М., 1981) и продлению жизни. ЛИН-ЧЖИ (лингзи) — гриб, «взращенный молнией» — был постоянным спутником древнекитайских божеств долголетия и бессмертия, одно только созерцание которого, согласно даосской мифологии, способствовало сохранению здоровья и работоспособности. В древнекитайском лечебнике «Шен Нунг Пен Тцао» было написано, что ганодерма восстанавливает силы, настроение, память и поддерживает молодость человека, поэтому гриб назывался чудесным средством, дарующим бессмертие [168].

Комплексное изучение трутовика лакированного, проведенное в Институте питания (г. Москва), показало, что суточный прием уже 1,5 г экстракта ганодермы достаточен для снижения уровня атерогенных фракций липопротеинов в крови и клетках интимы сосудов млекопитающих с экспериментальным

атеросклерозом, а также для профилактики развития атеросклероза у здоровых людей [167]. Исследования вьетнамских ученых [168] показали, что ганодерма укрепляет иммунную систему, предупреждает возникновение и рост опухолей, замедляет процессы старения, развитие хронического гепатита и заболеваний сердца. Во Вьетнаме экстракт ганодермы применяют в качестве лекарственного средства для понижения уровня холестерина в крови, предупреждения утомления и развития стресса, укрепления здоровья, улучшения памяти [168]. Лекарственный препарат на основе ганодермы зарегистрирован и в нашей республике под названием «Линг Зи — Женьшень».

Fomitopsis officinalis (Vill.) Bond. et Sing. — лиственничная губка, трутовик лекарственный, агарик, гарикун (рис. 1.2). «Эликсир жизни» — так называли этот гриб на протяжении нескольких тысячелетий в странах, расположенных на территории современной Западной Европы. Гриб паразитирует на стволах лиственниц, кедров и некоторых других хвойных деревьев [42]. Живет он 60–70 лет. Споры гриба проникают в дерево через поврежденную кору, вызывая белую гниль древесины. В медицинских целях используют плодовые тела, диаметр которых может достигать 70 см, а масса — 3 кг.

В качестве лечебного средства этот гриб известен с давних времен. Именно под названиями «агарик» и «гарикун» упоминается губка лиственничная в трудах Авиценны [2]. Во втором томе «Канона врачебной науки» сказано, что гарикун полезен при бронхиальной астме и болях в печени, при лихорадочных состояниях и при желтухах, а также является средством от «всяких опухолей». Гриб способствует действию послабляющих лекарств, «гонит мочу» и «успокаивает боли в почках». Очень большую пользу он приносит «при укусах гадов, если его дать выпить в вине до одной дарахми (1 дарахма = 4,25 г)». В народной медицине европейских стран гриб применялся при лихорадочных состояниях, сахарном диабете, базедовой болезни, неврастении и некоторых других заболеваниях. Установлено [312], что водный настой трутовика лекарственного можно использовать в качестве кровоостанавливающего средства. Очищенная агарициновая кислота, содержание которой в плодовом теле гриба достигает 16%, обладает успокаивающим и легким снотворным действием, уменьшает или прекращает потоотделение, в связи с чем ее можно применять при потливости, особенно при изнурительном потении, например, у больных туберкулезом. Губка лиственничная входит в «Британскую травяную фармакопею» и разрешена к применению [415]. Однако, в настоящее время ее широкое использование, к сожалению, почти оставлено [312].

Ganoderma applanatum (Pers. et Wallr.) Pat. — трутовик плоский. Это — гриб-космополит. Растет повсеместно, поражая как мертвую древесину, так и живые деревья. Вызывает «белую гниль» корней и основания стволов березы, осины, ивы, яблони и др. деревьев. Плодовое тело сидячее, многолетнее. Шляпка высокая, деревянистопробковая, может достигать 0,5 м в диаметре. Кора на поверхности шляпки покрыта концентрическими бороздками. Цвет ее — от желтовато- до коричневато-бурого. Внутренние слои бледно- или коричневато-бурые. Трубочки одноцветные с тканью.

Исследования, проведенные Bauchet [350], показали, что гриб содержит соединения, повышающие общий тонус организма, снимающие усталость и сонливость.



Рис. 1.1. Трутовик лакированный — Ganoderma lucidum (Leyss. et Fr.) Karst., из семейства трутовиковых (трутовых грибов), — сегодня идентифицируется со священным грибом «Лин-Чжи» («Линг-Зи») древнекитайских божеств долголетия и бессмертия. Гриб используется в народной и официальной медицинах Китая и Вьетнама. Экстракт из плодового тела трутовика лакированного препарат «Линг Зи — Женьшень» зарегистрирован и в нашей Республике [167, 168]

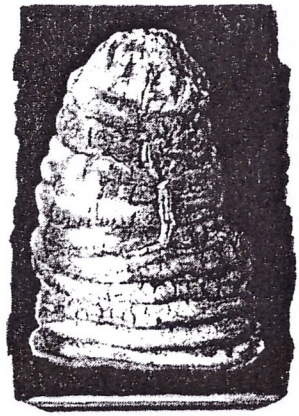


Рис. 1.2. Трутовик лекарственный (лиственничная губка, агарик, гарикун, «эликсир жизни») — Fomitopsis officinalis (Vill.) Bond. et Sing. = Polyporus officinalis Fris. Название грибу дано от латинских (fomers, itis — трут) и греческого (opsis — вид) слов. Гриб из семейства трутовых (трутовиковых) — Polyporaceae, класса базидиомицетов. Губка лиственничная входит в «Британскую травяную фармакопею». Водный экстракт гриба применяется в медицинах среднеазиатских государств, разрешен к использованию в Великобритании [415]

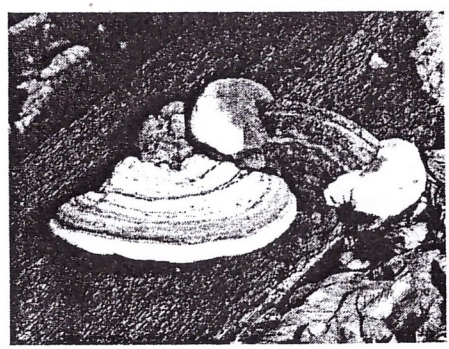


Рис. 1.3. Трутовик настоящий — Fomes fomentarius (L. et Fr.) Gill, из семейства Polyporaceae — заменитель ваты и спичек в древности и в средние века

Fomes fomentarius (L. et Fr.) Gill. — трутовик настоящий (рис. 1.3), вызывает «белую гниль» древесины. Характерный признак этого гриба — копытообразная форма шляпки с широким основанием, но прикрепленным только в центральной его части, в связи с чем плодовое тело трутовика настоящего сравнительно легко отламывается. Еще более важный признак для распознавания этого трутовика — рыжеватая плотная трутообразная, как бы замшевая ткань его шляпки [42]. Из нее раньше, когда еще не было спичек, выделывали трут. Кроме того, данный гриб использовался в некоторых местах Германии на выделку шляп и изготовление мелких вещиц домашнего обихода.

Широко применялся в свое время трутовик настоящий и в официальной медицине, мягкое вещество которого заменяло вату. Причем это вещество обладало кровоостанавливающим и дезинфицирующим действием. Для его получения гриб вываривали и разбивали деревянными молотками на отдельные волокна, которые затем и использовали при перевязках в хирургии. Отвар этого гриба в качестве симптоматического средства, улучшающего состояние больного, давали пить женщинам при раке молочной железы [66, 164, 312].

Polyporus squamosus (Huds. et Fr.) — трутовик чешуйчатый (рис. 1.4), пестрец, заячник [42]. Встречается на старых деревьях, валеже и пнях широколиственных пород во многих странах мира. Раневой паразит, вызывающий «белую гниль» древесины. В молодом возрасте съедобен (поедается зайцами, откуда и народное название «заячник»), достигает огромных размеров. Хукером [42] описан гриб этого вида, паразитирующий на ясине, плодовое тело которого достигало веса 14 кг при диаметре 226 см. Это один из самых изменчивых полипорусов, который очень часто отклоняется от стандартного типа и дает разнообразные модификации. Благодаря своему паразитическому образу жизни, огромным размерам, оригинальной поверхности шляпки и большим порам этот гриб уже издавна привлекал внимание исследователей. Его первое печатное изображение появилось в 1601 году в работе Клюзиуса (Clusius, 1601) «О грибах Венгрии» [42].

Трутовик чешуйчатый и сейчас привлекает к себе широкое внимание. Быстрый рост и съедобность позволяют этому трутовику конкурировать с микромицетами в производстве кормового белка [289]. Кроме того, гриб богат фосфолипидами, которые составляют 32–50% от суммы всех липидов. Фосфолипиды гриба близки по составу фосфолипидам сои, в связи с чем они могут рассматриваться как потенциальные заменители фосфолипидов сои. В Московской медицинской академии, где изучался этот гриб, на основе фосфолипидов из мицелия трутовика чешуйчатого создан препарат, обладающий ранозаживляющей активностью.

Coriolus versicolor (L.; Fr.) Quel. — корилус многоцветный. Это был один из первых видов корилусов, у которого японские фармакологи [139, 278] обнаружили антибиотические свойства. Плодовые тела кориолуса многоцветного [42] многолетние, сидячие, распростерто-отогнутые, срастающиеся основаниями, тонкие, вееровидные, часто черепитчато расположенные. Поверхность с волнисто-изогнутым краем, бархатистая, с серыми, грязно-желтоватыми, ко-

ричневыми и другого цвета зонами. Ткань тонкая, белая, кожистая. Поверхность гименофора белая, желтоватая, с возрастом буроватая, края трубочек надрезанные, поры округлые либо округло-угловатые. Кориолус многоцветный широко распространен в лиственных и хвойных лесах. Вызывает «белую гниль» древесины. Поражает в основном отмершие деревья и деревянные конструкции, необработанные антисептиками. Произрастает на пнях, валеже, сухостое, заборах, мостах и т. д. Растет быстро, в течение 1 недели при благоприятных условиях образуются совершенно зрелые шляпки.



Рис. 1.4. Трутовик чешуйчатый (пестрец, заячник) — Polyporus squamosus (Huds. et Fr.), — съедобный, быстрорастущий трутовик семейства Polyporaceae (трутовых (трутовиковых) грибов). Является потенциальным заменителем микромицетов и сои в производстве полноценного белка и фосфолипидов



Рис. 1.5. Трутовик сернисто-желтый — Inonotus hispidus из семейства Polyporaceae класса базидиомицетов. Водный экстракт гриба обладает слабительным действием, используется в народной медицине и гомеопатии

Из мицелия этого гриба были выделены фракции полисахаридов с молекулярной массой более 5000 Д [139, 278], обладающие фармакологической активностью. Их эффект обнаруживался как при оральном (через рот), так и при подкожном введении человеку и экспериментальным животным. Установлено, что эти вещества улучшают жизненноважные функции организма. Их применение у онкологических больных, защищая здоровые ткани, увеличивает чув-

ствительность опухолевых клеток к облучению. Кроме того, выделенные полисахариды не только не давали побочных эффектов при химиотерапии рака у онкологических больных, но и предотвращали у них развитие инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами или бактериями [139, 209]. В дальнейшем было показано [278], что практически все виды кориолусов содержат подобные «защитные» полисахариды, которые могут найти применение в медицине.

Эксперименты на лабораторных животных, проведенные в БГМУ, начиная с 1984 года [229–251], показали, что высшие дереворазрушающие грибы из иных видов трутовиков могут быть источником полифенольных соединений, полисахаридов и других биологически активных веществ. Например, было установлено, что соединения, получаемые из плодовых тел трутовика дубового ложного, обладают нормализующим действием на моторику желудочно-кишечного тракта [231, 236], увеличивают физическую работоспособность и поведенческую активность здоровых и больных животных [231, 242, 245], защищают крыс и мышей от губительного действия ионизирующего излучения и цитостатиков [229, 234, 235, 237], ускоряют регенерацию костной ткани при комбинированном радиационном и механическом повреждении костей [231, 238], способствуют повышению функциональной активности клеток иммунной системы организма [236]. Имеются сведения [217, 228, 231, 350, 351], что трутовые грибы могут служить источником для получения веществ, обладающих глистогонным (Polyporus anthelmintus), противотуберкулезным (Trametes suaveobus), слабительным (Inonotus hispidus (рис. 1.5)) действием, а также источником средств эффективных при развитии предраковых заболеваний (Fomitopsis annosa) или бронхиальной астме (Phellinus robustus).

Таким образом, трутовые грибы — перспективный источник для получения новых биологически активных веществ, представляющих интерес для практической медицины и ветеринарии. Они несомненно должны быть возвращены в медицинскую практику. Из трутовых грибов можно производить вполне полноценный белковый корм для сельскохозяйственных животных.

Глава II. АНТИСТРЕССОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ

Существуют определенные критерии [102, 364], согласно которым вещества принято относить к адаптогенам как неспецифическим регуляторам гомеостаза. Эти критерии включают наличие у исследуемых веществ антистрессорной, антитоксической (на фоне интоксикации цитостатиками), противоопухолевой активности, а также отсутствие угнетающего действия на высшие интегративные функции мозга. Известно, что к веществам, обладающим адаптогенными свойствами в полной мере, т. е. к «классическим» адаптогенам, относят экстракты элеутерококка (рис. 2.1), аралии (рис. 2.2), использованные в качестве препаратов сравнения, женьшеня и другие [43–47, 99–102, 372, 384]. Адаптогены создают «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости» организма — это понятие, как известно, было выдвинуто Н.В. Лазаревым. Гипотеза о «состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости» основывалась на данных о так называемом явлении перекрестной устойчивости, а также на учении о стрессе Г. Селье.

Стресс возникает на самые разнообразные повреждающие воздействия: иммобилизацию, гипоксию, отравление, травму, хирургическое вмешательство, температурное воздействие и даже на физическую работу [323, 325, 404–406]. Классической триадой, характеризующей стресс, считается [102, 323, 325, 404–406]: гипертрофия надпочечников, инволюция вилочковой железы и селезенки (с картиной лимфо- и эозинопении в крови), возникновение язв в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Кроме того, при стрессе наблюдаются уменьшение мышечного тонуса, снижение температуры тела (за некоторыми исключениями), потеря массы тела, отечность тканей.

Стресс-реакция направлена на адаптацию организма к изменяющимся условиям среды. Она является необходимым звеном в развитии и формировании *устойчивой* адаптации. Однако подобно всякой другой биологической реакции, стресс-реакция не всегда оказывается эффективной [145, 194, 195, 407]. При чрезмерном и длительном стрессорном воздействии в организме возникают различные расстройства [10, 48, 196, 261, 402, 410], называемые стрессорными заболеваниями или болезнями адаптации (язвы желудка, артериальная гипертензия, иммунодефицит, сахарный диабет и пр.). В связи с этим поиск новых средств для снятия нежелательных явлений стресса и ускорения адаптации является актуальной задачей.

Нами изучалась стрессопротекторная активность экстрактов трутовых грибов в сравнении с таковой у «классических» фитоадаптогенов (экстрактов из растений семейства аралиевых) на различных моделях стресса у разных видов животных.

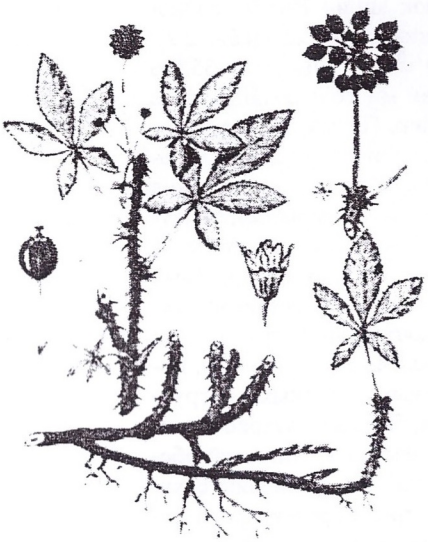


Рис. 2.1. Свободноягодник колючий (элеутерококк колючий, дикий перец, колючий перец, чертов куст) — Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.) Maxim. = Acanthopanax senticosus (Rupr. et Maxim.) Harms. Кустарник высотой 3–4 м из семейства аралиевых (Araliaceae). Название растения происходит от греческих слов eleutheros (свободный) и kokkos (орешек, ягода). Экстракт из корневищ и корней элеутерококка колючего входит в «Государственный реестр лекарственных средств» (России) и в «Британскую травяную фармакопею» как адаптогенное средство [415, 419]. Последнее широко применяется спортсменами для повышения работоспособности и профилактики десинхронозов при перемещениях на большие расстояния

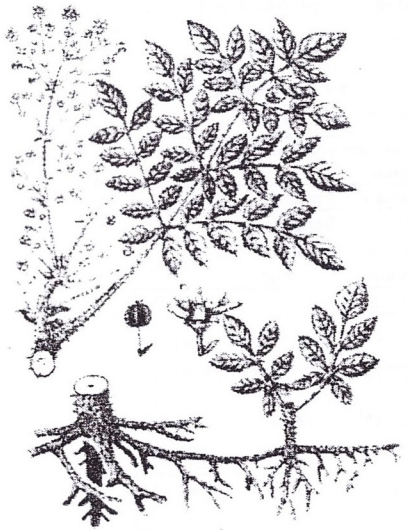


Рис. 2.2. Аралия маньчжурская (аралия высокая, шип-дерево, чертово дерево) — Aralia mandshurica Rupr. et Maxim. = Aralia elata (Miq.) Seem. — невысокое (5–12 м), быстрорастущее, усаженное крупными шипами дерево семейства аралиевых (Araliaceae). Экстракт из корней аралии и препарат на его основе «Сапарал» входят в «Государственный реестр лекарственных средств» России. Препараты зарегистрированы и в Белоруссии. В китайской и корейской медицинах корни аралии применяют как заменитель женьшеня [415]

Исследования проведены научным творческим коллективом из сотрудников кафедры нормальной физиологии, фармакологии и ЦНИЛ БГМУ и НИИ экспериментальной ботаники Национальной академии наук Беларуси под руководством и при непосредственном участии автора данной монографии.*

* Результаты совместной работы отражены в 5 изобретениях, 15 статьях и 16 тезисах, полный список которых приведен в конце раздела «Заключение».

Предоставляла и идентифицировала плодовые тела трутовых грибов старший научный сотрудник лаборатории низших растений НИИ экспериментальной ботаники, кандидат биологических наук А.И. Головко (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Перечень видов трутовых грибов, использованных для эксперимента (Названия трутовых грибов даны согласно общепринятой классификации [42])

№ п/п	Название видов трутовых грибов	Субстрат, с которого собран гриб
1	Fomes fomentarius [Z.: Fr.] Gill. — трутовик настоящий (см. рис. 1.3)	Ствол живой березы
2	Daedalea gibbosa [Pers.] Bond. et Sing. — губка шерстистая	Валежный ствол осины
3	Ganoderma applanatum [Pers.: Wallr.] Pat. — трутовик плоский	Валежный ствол березы
4	Coriolus versicolor [Z.: Fr.] Quel. — кориолус многоцветный	Валежный ствол осины
5	Inonotus obliquus [Pers.: Fr.] Pil. — стерильная форма трутовика скошенного, чаги (рис. 2.3)	Ствол живой березы
6	Tytomyces lacteus [Fr.] Murr. — тиромицес молочно-серый	Пень ели
7	Phellinus robustus [P. Karsten] Bourd. et Galz. — трутовик ложный дубовый (рис. 2.4)	Ствол живого дуба

2.1. Повышение устойчивости организма млекопитающих к иммобилизационному стрессу

Иммобилизационный стресс моделировали у животных двух видов: крыс и собак согласно рекомендациям [46, 124].

Крысам-самкам линии Вистар раз в сутки вводили «воду для инъекций» (контрольная группа) или экстракты растений и грибов (опытные группы) через металлический зонд в полость желудка. Через час после пятого введения препаратов часть животных иммобилизировали на спине, а другая половина крыс служила контролем для самих препаратов. Через 16 часов после начала иммобилизации всех животных декапитировали и определяли следующие параметры: удельную массу вилочковой железы, надпочечников, селезенки и печени в расчете на 100 г массы тела; содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, показатель гематокрита; наличие в слизистой оболочке желудка язв, их количество и площадь, рассчитывали при этом индекс Паулса [46, 78, 124, 181, 404, 405]. Кроме того, у животных определяли изменение температуры и массы тела за время иммобилизации.* Была изучена (совместно с Е.В. Переверзевой) поведенческая активность опытных и контрольных крыс в тесте «открытого поля» с целью выяснения влияния экстрактов на высшие интегративные функции мозга. Эти исследования (см. главу 5) позволили решить принципиальную задачу о правомерности использования экстрактов трутовых грибов для профилактики стресса у здорового человека, выполняющего работу высокой сложности. Известно, что некоторые эффек-

* Активное участие в проведении эксперимента принимал д-р Ю.А. Котов.

тивные стресс-протекторы имеют ограниченные показания для здоровых людей из-за их тормозящего эффекта на высшие интегративные функции мозга.

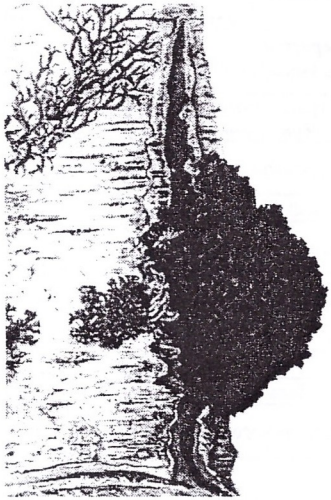


Рис. 2.3. Inonotus obliquus (Pers.) Pilat. f. sterilis — стерильная форма трутовика косотрубчатого (иноотус скошенный, трутовик косой), более известного под названием березового (черного березового) гриба, или чаги [42, 66, 164, 297, 312]. Чага и ее препараты используются в народной и официальной медицинах России, Белоруссии, Украины, Польши в гастроэнтерологии для лечения заболеваний кишечника и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [182-184, 277, 317], а также в онкологической практике как симптоматическое и общетонизирующее средство [49, 50, 191, 268, 300]

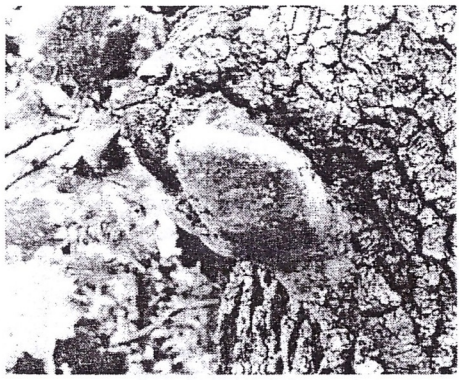


Рис. 2.4. Phellinus robustus [P. Karsten] Bourd. et Galz. — трутовик ложный дубовый из семейства трутовиковых (трутовых, Polyporaceae) класса базидиальных грибов (Basidyomycetes). Экстракт гриба используется в народной медицине Белоруссии и России в качестве лечебного средства при бронхиальной астме и бронхоспастическом синдроме. Целесообразность подобного использования экстракта трутовика дубового ложного может быть обусловлена (по нашим данным [231, 396, 399, 401]) его модулирующим действием на клетки АПУД-системы и на биологическую активность их гормонов (гистамина и др.)

Эксперименты на интактных животных показали отсутствие прострессорного действия у экстрактов элеутерококка, чаги (бефунгина) и ложного дубового трутовика (ферофунгина). Пятикратное введение указанных экстрактов, а также пятнадцатикратное и двухмесячное введение бефунгина и ферофунгина не влияли на показатели крови здоровых крыс (число эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, скорость оседания эритроцитов, уровень гемоглобина и показатель гематокрита), а также на массу тимуса, селезенки, печени, надпочечников и состояние слизистой оболочки желудка. Под влиянием сапарала было отмечено наличие у животных в 50% случаев ($p<0,05$) язвенных поражений слизистой оболочки желудка.

Шестнадцатичасовая иммобилизация крыс-самок линии Вистар сопровождалась развитием у животных классической картины стресса (табл. 2.2): снижением по сравнению с интактными животными массы тимуса на 35,8% ($p<0,01$) и селезенки на 44,2% ($p<0,001$); образованием многочисленных язв в слизистой оболочке желудка (10 язв на 1 желудок, индекс Паулса 10,2), а также такими дополнительными важными признаками проявления стресса, как гипотермия (понижение ректальной температуры на 7,8°С; $p<0,001$), эозинопения (0,4±0,3%; $p<0,01$, эозинофилов при норме 2±0,3%) и лимфопения (20,2±1,6% лимфоцитов; $p<0,001$, при норме у крыс 65,7±4,1%). У опытных животных в условиях предварительного пятикратного применения экстрактов трутовых грибов и растений семейства аралиевых признаки стресса были достоверно менее выражены по сравнению с таковыми у крыс контрольной группы №2 (табл. 2.2). Так, масса тимуса у опытных крыс (за исключением грызунов, получавших сапарал) не отличалась от таковой у интактных животных 1-й группы, а у грызунов, получавших бефунгин и ферофунгин, была достоверно выше, чем у крыс контрольной группы. Количество и площадь язв в слизистой оболочке желудка опытных крыс были достоверно меньшими по сравнению с животными контрольной группы №2. Эффективность стрессопротекторной активности экстрактов чаги (бефунгин), трутовика дубового ложного (ферофунгин) и свободноягодника колючего (элеутерококк) была одинаковой и превышала таковую у экстракта аралии маньчжурской (сапарал).

Таблица 2.2

Влияние экстрактов трутовых грибов и растений семейства аралиевых на показатели стресс-реакции у крыс-самок линии Вистар

Показатели и единицы их измерения	Здоровые крысы	Животные, подвергнутые 16-часовой иммобилизации на спине				
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
Препараты Дозы	Вода 2,5 мл/кг	Вода 2,5 мл/кг	Сапарал 25 мг/кг	Элеутерококк 2,5 мл/кг	Ферофунгин 25 мг/кг	Бефунгин 2,5 мл/кг
Масса тимуса, мг/100 г	151±9	97±7*	106±17*	132±16	128±10^{0}	150±12^{0}
Масса селезенки, мг/100 г	428±26	239±18*	263±19*	263±16*	279±28*	255±13*
Число язв в желудке, ед.	0	10,2±1,5*	9,2±3,3*	7,0±1,8*	6,0±1,5*^{0}	7,2±2,1*
Площадь язв/желудок, мм^2/желудок	0	37,1±6,9*	22,4±7,9*	13,2±2,8*^{0}	14,3±4,3*^{0}	18,9±3,9*
ИП, ед	0	10,2*	7,7*	5,9*^{0}	6,0*^{0}	6,1*^{0}
Температура тела, °С	36,7±0,4	28,9±1,3*	33,2±1,0*^{0}	33,2±0,5*^{0}	33,1±0,6*^{0}	32,1±0,7*^{0}
Лейкоциты, шт. •10^9/л	13,3±2,1	10,9±1,2	9,8±1,1	9,4±1,0	10,4±1,3	10,8±0,7
Нейтрофилы, %	29,0±4,0	76,3±1,4*	70,4±5,1*	67,8±1,9*^{0}	65,0±2,0*^{0}	71,5±3,5*
Лимфоциты, %	65,7±4,1	20,2±1,6*	24,8±4,7*	29,0±2,2*^{0}	31,4±2,9*^{0}	25,3±3,7*

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у здоровых (интактных) животных (группа 1); ^{0} — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у контрольных животных (группа 2); ИП — индекс Паулса. В каждой группе было по 6 крыс-самок линии Вистар.

В опытах на собаках изучалось антистрессорное действие ферофунгина (лиофилизированного водного экстракта, полученного из плодового тела ложного дубового трутовика (см. рис. 2.4)) на модели иммобилизационного стресса животных на спине. В опытной и контрольной группах было по 6 животных. У иммобилизированных животных на спине в течение 10–15 мин (беспородных собак массой 5–15 кг) регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II-м стандартном отведении и забирали (после записи ЭКГ) кровь из бедренной вены для иммунологического и общеклинического анализов. Эти манипуляции с собаками производили до применения ферофунгина и на 5-й, 15-й и 30-й дни его использования. Собакам опытной группы экстракт добавляли в творог в дозе 200 мг на животное (раз в сутки) ежедневно в течение 31 дня.*

Установлено, что у всех животных в исходном состоянии отмечаются при иммобилизации выраженные нарушения сердечного ритма, которые отражают реакцию напряжения (тревоги) собак на саму процедуру проведения эксперимента. Отношение числа сердечных сокращений (ЧСС) к числу внеочередных сокращений (ЧВС) составляет 1,61±0,12 единиц.

У контрольных собак на 15-й день динамики изменений сердечного ритма не отмечалось. Отношение ЧСС/ВЧС равнялось 1,55±0,12 единицы. У подопытных же животных этот показатель увеличивался до 2,62±0,34 ($p<0,05$). Это уменьшение числа внеочередных сокращений в 1,69 раза у подопытных собак свидетельствует о стабилизации у них сердечного ритма и торможении реакции напряжения в условиях применения ферофунгина. Кроме того, у всех животных на ЭКГ в исходном состоянии отмечались признаки ишемии миокарда: отрицательный зубец Т, опущение сегмента ST на 1,5–2,0 мм ниже изолинии. Важно отметить, что под действием ферофунгина у подопытных собак наблюдали более быстрое исчезновение этих признаков по сравнению с контрольными животными.

Показатели системы крови и у опытных, и у контрольных собак соответствовали норме [78]. Не выявлено достоверных изменений показателей крови в динамике наблюдения за контрольными животными. У подопытных животных при приеме ферофунгина по сравнению с контрольными была повышена функциональная активность лейкоцитов.** У собак опытной группы увеличивалось число фагоцитирующих лейкоцитов (в 1,23 раза; $p<0,05$) и число фагоцитируемых одним нейтрофилом стафилококков (в 1,43 раза; $p<0,01$) [236].

2.2. Антигипоксическая активность экстрактов трутовых грибов

Опыты по изучению устойчивости животных к гипоксиям различного происхождения были проведены на белых беспородных крысах-самках массой

---

* Практическую помощь в осуществлении экспериментов оказали заведующая виварием Л.В. Бутько и старший научный сотрудник ЦНИЛ БГМУ, канд. биол. наук Е.В. Юшкевич,

** а также канд. мед. наук (сейчас д-р мед. наук) И.Н. Семененя — в определении активности лейкоцитов.

150–220 грамм и белых нелинейных мышах обоих полов массой 18–25 грамм в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» [201]. Экстракты грибов в виде 10%-ных растворов вводили грызунам внутрибрюшинно в дозах 2 и 10 мл/кг массы тела за 30 минут до планируемого воздействия. Острую гипоксическую гипоксию [58, 125, 227] вызывали путем подъема животных в барокамере «на высоту» 12 км (первые 6 км за 1 мин, последующие 6 км со скоростью 1 км/мин). Гиперкапническую гипоксию [201, 219] моделировали путем помещения мышей (по 1 животному) в гермокамеру объемом 250 мл.*

Результаты экспериментов представлены в таблице 2.3. Из таблицы видно, что процент животных, выживших после 8-минутного пребывания на высоте 12 км, в опытной группе был в 9,2 раза ($p<0,001$) выше, чем в контрольной. Увеличивалась устойчивость животных, получавших экстракты из грибов, и к действию гиперкапнической гипоксии. Длительность пребывания мышей в условиях гермообъема возросла при этом в 1,18–1,35 раза ($p<0,05$).

Таблица 2.3

Повышение устойчивости крыс и мышей, получавших экстракты трутовых грибов, к гипоксической и гиперкапнической гипоксиям

Группа животных, вводимые вещества	Доза, мл/кг	Число крыс в группе	% выживших крыс M ± м	Число мышей в группе	Продолжительность жизни мышей (мин.) M ± м
Контрольная, вода	2,0	29	6,7±4,7	41	40,3±2,2
Опытная, экстракт из ЛДТ	2,0	–	–	4	47,5±1,9*
Опытная, экстракт из ЛДТ	10,0	16	62,4±12,5*	9	54,4±3,3*
Опытная, экстракт из чаги	10,0	–	–	10	53,9±2,6*

Примечание: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у контрольных животных. ЛДТ — ложный дубовый трутовик. В гермокамере находилось по одному животному

Сравнительное изучение антигипоксической активности экстрактов трутовых грибов (бефунгина, ферофунгина и сухого экстракта из плодовых тел кориолуса многоцветного) и растений семейства аралиевых (сапарала и элеутерококка) показали их схожую эффективность. Время жизни подопытных мышей в гермообъеме было на 25,2–92,2% ($p<0,05$) дольше, чем у грызунов контрольной группы (табл. 2.4). Полученные результаты подтвердили представления о наличии антигипоксической активности у фитоадаптогенов, получаемых из растений семейства аралиевых [140, 152, 280, 333]. Антигипоксическая активность

* Опыты по моделированию гипоксической гипоксии проводились при технической помощи старших научных сотрудников ЦНИЛ БГМУ канд. биол. наук Л.А. Мелентович и канд. биол. наук Е.В. Юшкевич.

экстрактов может быть связана с развитием под их влиянием гипотермии [240, 401], которая обуславливает уменьшение потребности организма в кислороде. Об этом свидетельствуют также данные [99, 280, 295], показавшие снижение основного обмена и потребления кислорода животными после введения им фитоадаптогенов.

Таблица 2.4

Антистрессорная активность экстрактов, получаемых из высших растений семейства аралиевых и из высших грибов семейства трутовых, на модели острой гиперкапнической гипоксии у мышей

Группа животных, препарат		Число мышей в группе	Продолжительность жизни мышей (мин.) в гермокамере
Контрольная, «вода для инъекций»		55	100,0 % (22,2±1,5)
Опытная	сапарал	10	152,6% *
Опытная	элеутерококк	10	148,0% *
Опытная	бефунгин	10	136,4% *
Опытная	ферофунгин	10	192,2% *
Опытная	экстракт из плодового тела КМ	15	125,2% *

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у контрольных животных; КМ — кориолус многоцветный. В гермокамеру (емкостью 250 мл) помещали по 2 мыши (одна мышь из контрольной группы + другая мышь из опытной группы).

2.3. Повышение стрессоустойчивости организма млекопитающих к гипертермии и ожоговому шоку

В опытах, выполненных на белых нелинейных мышах обоих полов (246 животных), изучалось влияние различных доз экстрактов трутовых грибов в сравнении с известными гипотермическими, противовоспалительными и антигистаминными средствами на устойчивость животных к кратковременной гипертермии, которую моделировали у грызунов по методу В.Ф. Рудакова (1973) [274]. Препараты вводили животным внутрибрюшинно за 30 мин до их помещения в термокамеру.

Опыты показали (табл. 2.5), что ни салицилат натрия (классическое противовоспалительное и гипотермическое средство), ни антигистаминные препараты димедрол и дипразин (также понижающие температуру тела у грызунов), ни отвар коры дуба (обладающий противовоспалительным и вяжущим действием) не влияли на выживаемость мышей при кратковременном их перегревании. Повышали выживаемость животных при физической гипертермии серотонин, экстракт чаги (настой), экстракт из ложного дубового трутовика и интал. Следует отметить, что защитное действие экстракта из ложного дубового трутовика при остром перегревании мышей сохраняется и в случае перорального введения средства. Отвар чаги обладал существенно меньшей фармакологической активностью (см. табл. 2.5, группа № 10), чем настой гриба.

Таблица 2.5

Влияние экстрактов трутовых грибов в сравнении с другими растительными и синтетическими препаратами на устойчивость мышей к кратковременному действию высокой внешней температуры

№ п/п	Препарат	Доза	Число животных			% выживших мышей
			в группе	погибших	выживших	
1.	Контроль	–	21	20	1	4,8±4,8
2.	Серотонин	10 мг/кг	23	8	15	65,2±9,3*
3.	Интал	20 мг/кг	16	6	10	62,5±12,5*
4.	Димедрол	10 мг/кг	10	9	1	10,0±10,0
5.	Дипразин	10 мг/кг	10	9	1	10,0±10,0
6.	Салицилат натрия	500 мг/кг	10	10	0	0
7.	Пирогенал	50 МПД/кг	20	17	3	15,0±8,2
8.	Отвар коры дуба	5 мл/кг	10	9	1	10,0±10,0
9.	Экстракт (настой) чаги	5 мл/кг	10	4	6	60,0±16,5*
10.	Отвар из чаги	5 мл/кг	10	9	1	10,0±10,0
11.	Экстракт из ЛДТ	5 мл/кг	10	4	6	60,0±16,5*
12.	Экстракт из ЛДТ	25 мл/кг	13	5	8	61,5±14,1*
13.	Экстракт из ЛДТ	5 мл/кг	10	4	6	60,0±16,5*

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у контрольных животных; ЛДТ — ложный дубовый трутовик. Препараты вводились мышам групп № 2–11 и 13 внутрибрюшинно, а животным 13-й группы — через зонд в желудок.

Экстракт ложного дубового трутовика и настой чаги использовали для повышения устойчивости млекопитающих к действию ожоговой травмы, которую моделировали путем погружения нижней (3/4) части тела мышей, находящихся под эфирным рауш-наркозом, в горячую воду (70°С) на 4 с. Эксперименты показали (табл. 2.6), что выраженность защитного действия экстракта из ложного дубового трутовика зависит от вводимой дозы и сохраняется при пероральном введении. Защитное действие экстракта чаги при ожоге зависело от условий экстракции. Настой чаги, полученный экстрагированием водой при комнатной температуре, повышал, а отвар — не влиял на выживаемость мышей при ожоговом шоке.

Полученные данные подтверждают представления С.М. Андреевой (1961), П.А. Якимова и соавт. (1961), В.Ф. Рудакова (1973) о необходимости соблюдения температурного режима (не выше 50°С) при переработке чаги в лекарственные формы и о возможности использования экстракта чаги (настоя) для повышения устойчивости животных к действию высокой внешней температуры и ожогового шока (см. табл. 2.5 и 2.6).

Таким образом, защитное антистрессорное действие экстрактов из трутовых грибов было отмечено на различных моделях стресса в опытах на мышах, крысах и собаках. Установлено, что изученные экстракты уменьшали количество и площадь язв в слизистой оболочке желудка стрессированных животных, предупреждали падение массы тимуса, а также снижали выраженность гипо-

термии у иммобилизированных крыс. Опыты на собаках показали, что применение ферофунгина стабилизирует сердечный ритм у иммобилизированных на спине животных и увеличивает у них фагоцитарную активность гранулоцитов. В экспериментах на крысах и мышах установлено, что экстракты чаги, кориолуса многоцветного и особенно ложного дубового трутовика проявляли выраженную антигипоксическую активность и стрессопротекторное действие при ожоговом шоке и кратковременной гипертермии.

Таблица 2.6

Изменение устойчивости мышей к ожоговому шоку после введения животным экстрактов трутовых грибов

№ п/п	Препарат	Доза	Число животных			% выживших мышей
			в группе	погибших	выживших	
1.	Контроль, вода	5 мл/кг	30	30	0	0
2.	Экстракт (настой) чаги	5 мл/кг	10	5	5	50,0±16,7*
3.	Экстракт (отвар) чаги	5 мл/кг	10	8	2	20,0±13,3
4.	Экстракт из ЛДТ	2 мл/кг	9	3	6	66,7±16,7*
5.	Экстракт из ЛДТ	25 мл/кг	10	2	8	80,0±13,3*
6.	Экстракт из ЛДТ	5 мл/кг	10	5	5	50,0±16,7*
7.	Экстракт из ЛДТ	25 мл/кг	10	4	6	60,0±16,3*

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у контрольных животных; ЛДТ — ложный дубовый трутовик. Препараты вводились мышам групп № 1–5 внутрибрюшинно, а животным 6-й и 7-й групп — через зонд в желудок.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что экстракты трутовых грибов соответствуют первому критерию, предъявляемому к адаптогенам, т. е. обладают антистрессорной активностью. Причем по выраженности стресспротекторного действия они превосходят «классические» адаптогены, получаемые из высших растений. Это позволяет рекомендовать использование экстрактов трутовых грибов для повышения стрессоустойчивости организма млекопитающих. Можно полагать, что трутовые грибы могут найти применение в ветеринарии при лечении и перевозках домашних и сельскохозяйственных животных для профилактики у них стрессорных повреждений при вынужденной их лечебной или транспортной иммобилизации.

Глава III. АНТИТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ

Антитоксическая активность экстрактов трутовых грибов (см. табл. 2.1) изучалась в экспериментах на крысах, мышах и морских свинках с использованием разных моделей интоксикации: цитостатической болезни, вызываемой у крыс цитостатиками-антиметаболитами 6-меркаптопурином (6-МП) и 5-фторурацилом (5-ФУ); лучевой болезни, развивающейся у крыс и мышей после гамма-облучения; гистаминовом шоке у крыс и морских свинок; серотониновой диареи у мышей.

3.1. Цитостатическая болезнь, ее предупреждение и/или лечение экстрактами трутовых грибов и растений семейства аралиевых

Основными химиотерапевтическими средствами лечения онкологических больных являются цитостатики, механизм действия которых связан с подавлением процесса размножения клеток [141, 165, 364]. Однако в результате их применения тормозится рост и размножение не только опухолевых, но и нормальных клеток организма, что в наиболее тяжелых случаях приводит к возникновению цитостатической болезни [182, 226]. Этот и некоторые другие факты стали причиной того, что на IX Всемирном съезде онкологов (Флоренция, 1974) была «... полностью признана необходимость использования неспецифических стимуляторов организма при лечении (в частности, при химиотерапии) больных со злокачественными новообразованиями» [30]. Большую актуальность поэтому имеет создание препаратов, обладающих неспецифическим стимулирующим действием на организм и предупреждающих развитие цитостатической болезни при химиотерапии.

Хорошо обоснованным является использование адаптогенов для коррекции токсического действия цитостатиков [100, 136, 160–162, 364]. Как показали исследования [90, 91], еще одним перспективным способом коррекции цитостатической болезни является применение экстракта трутового гриба чаги. В связи с этим нами было проведено сравнительное исследование действия экстрактов, полученных из высших растений семейства аралиевых (см. рис. 2.1 и 2.2) и из высших грибов семейства трутовых (см. рис. 2.3 и 2.4), на развитие цитостатической болезни, вызываемой цитостатиками-антиметаболитами 6-МП и 5-ФУ.

При исследовании на крысах острой токсичности 6-МП было установлено, что показатель средней смертельной дозы ($СД_{50}$), рассчитанный по методу Б.М. Штабского и соавт. (1980), при внутримышечном введении цитостатика составил 97±7 мг/кг. Средняя продолжительность жизни погибших крыс уменьшалась по мере увеличения дозы 6-МП. Пятикратное (раз в сутки) профилактическое введение экстрактов трутовых грибов и растений семейства аралиевых снижало острую токсичность 6-МП и увеличивало продолжительность жизни погибших животных [229, 237, 239]. $СД_{50}$ 6-МП при профилактическом

введении экстрактов увеличивалась и составляла в условиях приема ферофунгина (экстракта из плодового тела ложного дубового трутовика) 125±4 мг/кг ($p<0,05$), бефунгина 120±8 мг/кг ($p<0,05$), сапарала 120±7 мг/кг ($p<0,05$) и элеутерококка 129±7 мг/кг ($p<0,05$) [239, 399].

Известно, что основные проявления токсического действия 6-МП — гипо- и апластический синдром и поражение гепатоцитов [165, 191, 226]. Это подтвердилось и в наших исследованиях. Уже на 3-тьи сутки после введения 6-МП в дозе 100 мг/кг у контрольных животных (табл. 3.1) отмечалось: снижение массы тела, падение массы селезенки (на 38,2%; $p<0,01$), увеличение времени начала (в 1,7 раза; $p<0,01$) и окончания (в 1,5 раза; $p<0,01$) свертывания крови и возрастание массы печени на 20,1% ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми животными. Крысы становились менее подвижными. Наибольшая выраженность клинической картины цитостатической болезни отмечалась на 6-е сутки после введения 6-МП [229, 237, 239]. Двигательная активность крыс по сравнению со здоровыми животными уменьшалась в 1,8 раза ($p<0,01$). Масса тела у первых снижалась на 12 г, в то время как у вторых возрастала на 10 г. Количество эритроцитов и содержание гемоглобина у крыс, получавших 6-МП, по отношению к аналогичным показателям здоровых животных уменьшалось в 1,6 и 1,4 раза ($p<0,01$) соответственно (см. табл.3.1), а масса селезенки и печени у них возросла на 74,8 и 35,1% ($p < 0,01$). Изменений общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, массы тимуса и надпочечников выявлено не было. На 12-е сутки после введения 6-МП у всех выживших животных изучаемые показатели системы крови и масса внутренних органов не отличались от нормы крыс.

Можно полагать, что ведущим механизмом токсического действия 6-МП является угнетение пролиферации клеток эритроидного пула и поражение печени. Об угнетении костно-мозгового кроветворения свидетельствует уменьшение количества эритроцитов, содержания гемоглобина и показателя гематокрита у животных на 6-е сутки после введения цитостатика (см. табл. 3.1). Гепатотоксичность 6-МП проявлялась увеличением массы печени и резкими фазными сдвигами в системе гемостаза (см. табл. 3.1), многие факторы которого синтезируются клетками печени [78, 181]. Несмотря на развивающуюся после введения цитостатика анемию, скорость оседания эритроцитов у крыс не изменялась.

Введение животным бефунгина и ферофунгина (см. табл. 3.1) ослабляло выраженность клинической картины развития цитостатической болезни, вызванной введением 6-МП. Это проявлялось в увеличении выживаемости крыс, нормализации их массы тела и возрастании подвижности [229, 237, 239]. Экстракты трутовых грибов ослабляли выраженность анемии у животных после введения им 6-МП. Об этом свидетельствовало большее количество эритроцитов и более высокое содержание гемоглобина у получавших экстракты больных животных по сравнению с теми, кто их не получал (на 6-е сутки после введения цитостатитка), а также полное предупреждение бефунгином и ферофунгином сдвигов показателя гематокрита, вызываемого 6-МП (см. табл. 3.1). Экстракты трутовых грибов предупреждали сдвиги в системе гемокоагуляции и защищали от

введении экстрактов увеличивалась и составляла в условиях приема ферофунгина (экстракта из плодового тела ложного дубового трутовика) 125±4 мг/кг ($p<0,05$), бефунгина 120±8 мг/кг ($p<0,05$), сапарала 120±7 мг/кг ($p<0,05$) и элеутерококка 129±7 мг/кг ($p<0,05$) [239, 399].

Известно, что основные проявления токсического действия 6-МП — гипо- и апластический синдром и поражение гепатоцитов [165, 191, 226]. Это подтвердилось и в наших исследованиях. Уже на 3-тьи сутки после введения 6-МП в дозе 100 мг/кг у контрольных животных (табл. 3.1) отмечалось: снижение массы тела, падение массы селезенки (на 38,2%; $p<0,01$), увеличение времени начала (в 1,7 раза; $p<0,01$) и окончания (в 1,5 раза; $p<0,01$) свертывания крови и возрастание массы печени на 20,1% ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми животными. Крысы становились менее подвижными. Наибольшая выраженность клинической картины цитостатической болезни отмечалась на 6-е сутки после введения 6-МП [229, 237, 239]. Двигательная активность крыс по сравнению со здоровыми животными уменьшалась в 1,8 раза ($p<0,01$). Масса тела у первых снижалась на 12 г, в то время как у вторых возрастала на 10 г. Количество эритроцитов и содержание гемоглобина у крыс, получавших 6-МП, по отношению к аналогичным показателям здоровых животных уменьшалось в 1,6 и 1,4 раза ($p<0,01$) соответственно (см. табл.3.1), а масса селезенки и печени у них возросла на 74,8 и 35,1% ($p < 0,01$). Изменений общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, массы тимуса и надпочечников выявлено не было. На 12-е сутки после введения 6-МП у всех выживших животных изучаемые показатели системы крови и масса внутренних органов не отличались от нормы крыс.

Можно полагать, что ведущим механизмом токсического действия 6-МП является угнетение пролиферации клеток эритроидного пула и поражение печени. Об угнетении костно-мозгового кроветворения свидетельствует уменьшение количества эритроцитов, содержания гемоглобина и показателя гематокрита у животных на 6-е сутки после введения цитостатика (см. табл. 3.1). Гепатотоксичность 6-МП проявлялась увеличением массы печени и резкими фазными сдвигами в системе гемостаза (см. табл. 3.1), многие факторы которого синтезируются клетками печени [78, 181]. Несмотря на развивающуюся после введения цитостатика анемию, скорость оседания эритроцитов у крыс не изменялась.

Введение животным бефунгина и ферофунгина (см. табл. 3.1) ослабляло выраженность клинической картины развития цитостатической болезни, вызванной введением 6-МП. Это проявлялось в увеличении выживаемости крыс, нормализации их массы тела и возрастании подвижности [229, 237, 239]. Экстракты трутовых грибов ослабляли выраженность анемии у животных после введения им 6-МП. Об этом свидетельствовало большее количество эритроцитов и более высокое содержание гемоглобина у получавших экстракты больных животных по сравнению с теми, кто их не получал (на 6-е сутки после введения цитостатитка), а также полное предупреждение бефунгином и ферофунгином сдвигов показателя гематокрита, вызываемого 6-МП (см. табл. 3.1). Экстракты трутовых грибов предупреждали сдвиги в системе гемокоагуляции и защищали от

токсического действия 6-МП гепатоциты, о чем свидетельствовали нормализация массы печени и отсутствие сдвигов в системе гемостаза и показателях гематокрита. Аналогичное (бефунгину и ферофунгину) защитное действие при интоксикации 6-МП отмечалось и в условиях профилактического применения «классических» фитоадаптогенов (элеутерококка и сапарала), получаемых из растений семейства аралиевых [149, 229, 237, 239, 399].

Таблица 3.1

Выживаемость животных, изменения показателей системы крови и массы внутренних органов крыс в условиях применения 6-меркаптопурина и экстрактов трутовых грибов

Параметр	Здоровые крысы	Введение 6-меркаптопурина					
		на 3-е сутки			На 6-е сутки		
		6-МП	БФ+6-МП	ФФ+6-МП	6-МП	БФ+6-МП	ФФ+6-МП
Число крыс	12	6	6	6	6	6	6
ВНСК, с	55	93*	66^0	64^0	47	54	55
ВЗСК, с	124	181*	131^0	132^0	72*	113	98
Эр х 10^{12}/л	4,56	4,61	4,90	4,53	2,81*	$3,53^{*0}$	$3,64^0$
Гемоглобин, г/л	163	167	164	156	120*	133^{*0}	138^{*0}
Гематокрит,%	44,2	45,3	43,7	40,7	31,8*	$40,2^0$	$40,6^0$
СОЭ, мм/час	1,8	3,5	4,7	4,0	4,0	2,1	1,8
Селезенка, мг/100г	401	248*	382^0	368^0	701*	540^0	522^0
Печень, мг/100г	3372	4051*	3974	3643	4556*	3870	4020
Число крыс	30	30	12	15	30	12	15
Выживаемость, %	100	73,3*	100^0	100^0	53,3*	$83,3^0$	100^0

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у здоровых животных; ^{0} — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у контрольных животных, получавших только 6-МП. Показатели крови определялись общепринятыми методами [78, 181]. ВНСК — время начала свертывания крови. ВЗСК — время завершения свертывания крови. 6-МП — 6-меркаптопурин. БФ — бефунгин. ФФ — ферофунгин. Эр — эритроциты. СОЭ — скорость оседания эритроцитов

Результаты проведенных экспериментов убедительно показывают, что по профилактическому цитопротекторному действию экстракты трутовых грибов сравнимы с таковым у экстрактов высших растений из семейства аралиевых. В связи с этим можно рекомендовать расширить показания для клинического применения препарата из чаги «Бефунгина» с целью профилактики осложнений цитостатической химиотерапии при онкологических и, возможно, аутоиммунных заболеваниях.

По нашим данным, не только профилактическое, но и лечебное применение экстрактов некоторых трутовых грибов при цитостатической болезни (т. е. введении экстрактов после цитостатика) оказалось высоко эффективным.

Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой 150–200 г 5-фторурацил (5-ФУ) вводился животным подкожно в дозах 120 и 200 мг/кг в виде 5%-ного водного раствора. Животные контрольных групп пили водопроводную воду. Крысам опытных групп через 8 часов

после введения 5-ФУ вместо воды давали пить без ограничения 0,02% и 0,05% водный раствор ферофунгина в течение 10 суток.

Установлено, что 5-ФУ в дозе 200 мг/кг вызывает 100% гибель животных, средняя продолжительность жизни которых составила 5,4 суток. 5-ФУ в дозе 120 мг/кг вызывает гибель 60–95% крыс в зависимости от пола животных. Продолжительность жизни животных в среднем составила 7 суток. Максимальная летальность крыс наблюдалась с 5 по 9 день после введения 5-ФУ. Применение на этом фоне экстракта из ложного дубового трутовика увеличивало продолжительность жизни подопытных животных в 1,3–1,5 раза ($p<0,01$) по сравнению с неполучавшими препарата, а также выживаемость первых при интоксикации цитостатиком.

Известно [19, 36, 79, 141, 191, 219], что основной механизм цитостатического действия 5-ФУ связан с угнетением активности тимидилатсинтетазы и, следовательно, подавлением синтеза нуклеиновых кислот в тканях, в первую очередь, в быстро пролиферирующих — костном мозге и эпителии кишечных ворсинок. Введение крысам 5-ФУ сопровождалось развитием анемии (число эритроцитов снижалось в 1,3–1,5 раза; $p<0,01$), лейкопении (на 6-е сутки количество лейкоцитов снизилось в 2,2 раза; $p<0,01$), прогрессирующим нарастанием скорости оседания эритроцитов. Несмотря на потерю массы тела, связанную с выраженной диареей, гематокрит был почти в 2 раза ($p<0,01$) ниже нормы. Эти результаты свидетельствуют о ведущей роли угнетения кроветворения в условиях интоксикации 5-ФУ.

Сочетанное применение 5-ФУ и ферофунгина предупреждает изменения физико-химических свойств эритроцитов и снижение их количества; нормализует содержание гемоглобина, показатель гематокрита и скорость оседания эритроцитов. Изолированное назначение ферофунгина не препятствовало развитию лейкопении и уменьшению массы тимуса и селезенки на 3-тьи и 6-е сутки после введения крысам 5-ФУ. В целом же применение ферофунгина в качестве лечебного средства уменьшает токсичность 5-ФУ, увеличивает продолжительность жизни и выживаемость животных, предупреждая у них развитие анемии.

Таким образом, экстракты трутовых грибов обладают выраженной как профилактической, так и лечебной антитоксической активностью при цитостатической болезни и удовлетворяют второму требованию, предъявляемому к адаптогенам.

3.2. Защитное действие экстрактов трутовых грибов при острой лучевой болезни

Клиническая картина острой цитостатической и острой лучевой болезней во многом схожа: действие и ионизирующего излучения, и цитостатиков проявляется диспептическим (желудочно-кишечным), костно-мозговым и некоторыми другими синдромами [79, 81, 82, 366]. В связи с этим адаптогены эффективны в профилактике не только цитостатической, но и лучевой болезни [44, 45, 47, 190].

Протекторная активность ферофунгина (экстракта из ложного дубового трутовика) при лучевом поражении была изучена на белых беспородных крысах обоих полов (120 животных) и белых нелинейных мышах массой 18–25 г (240 животных) в соответствии с «Методическими указаниями по экспериментальному и клиническому изучению радиопротекторов» (1978). Ферофунгин вводился в дозах 1/8 и 1/2 от $СД_{16}$ и 1/10 от $СД_{50}$. В качестве стандартных радиозащитных средств [82, 279] для сравнения применялись серотонин (50 мг/кг) и цистамин (75 мг/кг). Все исследуемые соединения вводились за 15–60 минут до облучения на универсальной гамма-установке (УГУ-420) в дозах 6–8 Гр при мощности дозы гамма-излучения 5 сГр/с. За животными наблюдали 30 суток. Изучали выраженность клинической картины [82, 279] острой лучевой болезни: среднюю продолжительность жизни животных и динамику изменения массы тела.*

Опыты показали, что ферофунгин обладает выраженным радиопротекторным действием: предупреждает падение массы тела и увеличивает выживаемость и продолжительность жизни крыс и мышей при острой лучевой болезни. Радиозащитный эффект ферофунгина был дозозависимым. Расчет параметров эффективности противолучевой активности ферофунгина (табл. 3.2) показал, что фактор уменьшения дозы составил 1,2–1,4 и был сопоставим с таковым у цистамина и серотонина. Высокий терапевтический индекс (13,5) указывает на очень низкую токсичность препарата по сравнению с таковой для стандартных радиопротекторов (у цистамина — 1,5 и у серотонина — 7,0). Протекторный индекс ферофунгина значительно превосходит таковой цистамина и, в меньшей мере, — серотонина, что указывает на большую широту его терапевтического действия по сравнению со стандартными радиопротекторами. Следует отметить, что радиозащитное действие ферофунгина сохраняется как у взрослых животных (крыс) репродуктивного возраста, так и у крысят инфантильного периода, в том числе и при пероральном применении препарата.

Таблица 3.2

Сравнение защитных и токсических доз ферофунгина и «классических» радионротекторов при их внутрибрюшинном введении

Препарат	$СД_{50}$, мг/кг	Защитная доза, мг/кг	ФУД	ПИ	ТИ	Источник данных
Серотонин	350	50	1,4–1,8	18–21	7,0	82, 279
Цистамин	233	150	1,5–1,8	2,0–2,5	1,5	82, 279
Ферофунгин	3748	278	1,2–1,4	23–27	13,5	231, 236

Примечания: ФУД — фактор уменьшения дозы; ПИ — протекторный индекс; ТИ — терапевтический индекс; $СД_{50}$ — доза препарата, вызывающая гибель 50% животных, которым была введена

* Исследования выполнены при техническом содействии старшего научного сотрудника Научно-исследовательского института травматологии и ортопедии Министерства Здравоохранения Беларуси, канд. мед. наук А.И. Хоменко (сейчас д-р мед. наук, проф. в Международном экологическом университете им. А.Д. Сахарова, г. Минск).

3.3. Другие виды антитоксической активности экстрактов трутовых грибов

Для адаптогенов характерен широкий спектр антитоксической активности, что проявляется повышением выживаемости животных при интоксикациях сердечными гликозидами, стрихнином, нитритом натрия, хлорофосом [140, 147, 148, 271, 272, 280, 281]; в возможности коррекции эмбриотоксичности различных тератогенов [85, 337]; предупреждении избыточных эффектов гормональной активности, например, адреналиновой гипергликемии или инсулиновой гипогликемии [280, 281]; в снижении проницаемости сосудистой стенки и уменьшении воспалительной реакции при действии биогенных аминов (гистамина и серотонина) и формальдегида [43, 75, 76, 102].

Опыты, проведенные на крысах-самцах и морских свинках согласно рекомендациям [31, 70, 71, 120], показали, что профилактическое применение ферофунгина предупреждает гибель животных при введении им летальных доз гистамина.* Конечно, антигистаминное действие ферофунгина значительно уступает таковому блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов (димедрола, димебона, мерабоина), способных снижать острую токсичность гистамина в десятки, сотни и даже тысячи раз [231, 241, 397]. Однако в отличие от блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов, ферофунгин оказывает лечебное действие. Введение ферофунгина даже после применения летальной дозы гистамина (1000 мг/кг внутрибрюшинно) защищало 100% подопытных крыс (интервал введения гистамин + ферофунгин — 5 минут) или 40% животных, если интервал введения препаратов составлял 20 минут. В контрольной группе (10 крыс) через 10–40 минут после внутрибрюшинного введения гистамина отмечалась 100% гибель животных.

Профилактический и лечебный антигистаминный эффект ферофунгина отмечался и на модели воспалительного отека [70, 71] лапы у крыс, вызываемого субплантарным введением гистамина (0,1 мл 0,1% раствора гистамина гидрохлорида). Максимальная величина отека, регистрируемого по увеличению объема и периметра лапы, наблюдалась через 15 минут после субплантарного введения биогенного амина (рис. 3.1). Через 60 минут отек исчезал. Введение ферофунгина как за 30 минут до инъекции гистамина, так и через 5 минут после нее одинаково эффективно подавляло развитие воспалительного гистаминового отека лапы (рис. 3.1). Причем по эффективности подавления воспалительной реакции ферофунгин не уступал самым мощным антигистаминным средствам, блокирующим H_1-гистаминовые рецепторы (димебону, мерабоину и дипразину). Лечебный эффект при развитии гистаминового отека наблюдался только у ферофунгина, но не у блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов. Экстракт ложного дубового трутовика был действенным лечебным средством на модели гистаминового отека при различных способах его применения: местном, внутрибрюшинном и пероральном [241, 397].

---

* На базе лаборатории биохимии нейрогормонов и кафедры фармакологии Минского медицинского института совместно с доц. А.И. Балаклеевским и доц. С.К. Шадурской были проведены исследования антигистаминной и антисеротониновой активности ферофунгина.

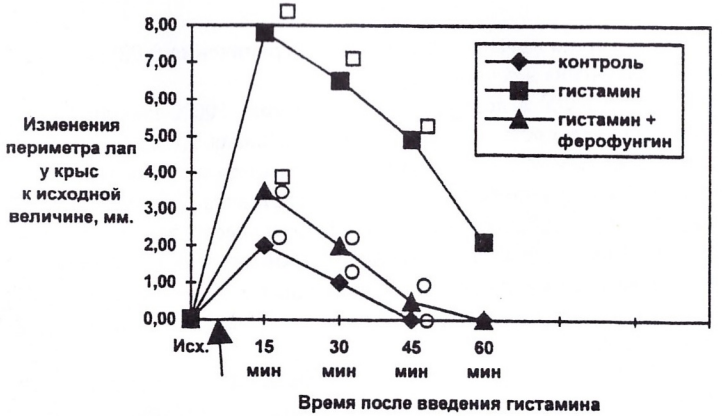


Рис. 3.1. Антигистаминное действие ферофунгина на модели гистаминового отека лапы у крыс

Пояснения: контроль — крысам контрольной группы № 1 субплантарно вводили 0,1 мл стерильной воды для инъекций; гистамин — крысам данной группы № 2 вводили субплантарно гистамин гидрохлорид 0,1 мл 0,1% раствора; гистамин + ферофунгин — крысам опытной группы № 3 вводили гистамин (0,1 мл 0,1% раствора) + через 5 минут ферофунгин в дозе 25 мг/кг внутрибрюшинно (время введения ферофунгина отмечено на рисунке стрелкой); □ — различия достоверны ($p<0,01$) по сравнению с исходной величиной периметра лапы; ○ — различия достоверны ($p<0,01$) по сравнению с изменением показателя у животных 2-й группы.

Противовоспалительная активность ферофунгина сохранялась и в опытах на других моделях воспалительного отека лапы — кратковременном, вызываемым субплантарным введением серотонина, и длительным, возникающим после субплантарного применения формальдегида. Противовоспалительная активность ферофунгина была аналогична таковой антигистаминных препаратов димебона и мерабоина [241, 397].

Противовоспалительная активность на модели гистаминового и серотонинового отека лапы у крыс (только менее выраженная по сравнению с ферофунгином) была также отмечена у экстрактов чаги и трутовика плоского.

У человека нанесение гистамина на кожу или внутрикожно вызывает ответную триаду симптомов: воспаление, покраснение и зуд в месте введения. Применение накожных аппликаций экстракта из ложного дубового трутовика быстро и эффективно купирует указанные признаки воспалительной реакции на применение гистамина.

В опытах на мышах было установлено наличие у ферофунгина выраженной антисеротониновой активности. Она характеризовалась значительным сокращением (в 3,5 раза; $p<0,01$) длительности серотониновой диареи, вызываемой введением подопытным животным (получавших ферофунгин) 5-окситриптофана в дозе 50 мг/кг [56], по сравнению с контрольными грызунами.

Изучение механизмов антитоксического действия экстрактов трутовых грибов и особенно ферофунгина показало, что их активность может быть обусловлена как непосредственным влиянием на клетки АПУД-системы [396, 399], так и их способностью проявлять свойства сорбентов[397]. Изучение «in vitro» сорбционных свойств ферофунгина, мелко измельченного порошка из плодовых тел или мицелия ложного дубового трутовика показало, что эти субстанции быстро и эффективно сорбируют биогенные амины (серотонин, гистамин и адреналин), извлекая их из растворов. При этом содержание биогенных аминов (определяемое флуориметрически или с использованием меченных по тритию препаратов биогенных аминов) в растворах после добавления ферофунгина или порошков из плодового тела и мицеллия трутовика дубового ложного понижалось на 15–45% по отношению к исходному уровню. Со способностью сорбировать биогенные амины связано, вероятно, и защитное действие ферофунгина при адреналиновом отеке легких у крыс [236], вызываемом внутрибрюшинным введением адреналина-гидрохлорида в дозе 9 мг/кг массы тела [12, 71].

Таким образом, экстракты трутовых грибов обладают большой широтой антитоксического действия как при профилактическом (предварительном), так и лечебном их применении, т. е. отвечают 2-му требованию системы поиска новых адаптогенов. Подобно «классическим» фитоадаптогенам из растений семейства аралиевых экстракты трутовых грибов предупреждают или корригируют токсические эффекты цитостатиков и биогенных аминов (серотонина, гистамина и др.), ионизирующего излучения, а также оказывают выраженное противовоспалительное действие на моделях гистаминового, серотонинового и формальдегидного отеков.

Глава IV. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ

Третье из основных критериев адаптогенной активности — выявление у исследуемых веществ противоопухолевой активности. В этом отношении весьма перспективным источником сырья для получения веществ, обладающих противоопухолевой активностью, являются трутовые грибы. Уже в начале 60-х годов прошлого столетия было установлено [217], что культуральные фильтраты трутовых грибов (76,4% видов) обладали противоопухолевой активностью в условиях «in vitro». В условиях «in vivo» наличие противоопухолевой активности было доказано для экстрактов чаги [49, 50, 90, 91, 228, 361], кориолусов [139, 278], ганодермы [168].

Наши исследования на предмет выявления у экстрактов из плодовых тел трутовых грибов разных видов противоопухолевой активности были проведены на крысах-опухоленосителях саркомы 45 и карциносаркомы Уокер.*

По нашим данным (табл. 4.1) средняя продолжительность жизни и выживаемость крыс с перевитой саркомой 45 без лечения зависит от скорости роста опухоли и массы тела животных. Так, выживаемость крыс с массой тела 282±8 г составила 38,2±14,0%, в то время как из числа нелеченных крыс с массой 217±6 г (группа №4) после перевивки саркомы 45 не выжило ни одно животное. Лечение животных, начатое через 14 дней после перевивки саркомы 45, экстрактами из всех шести изучаемых трутовых грибов и проводимое в течение 3 недель, сопровождалось торможением роста опухоли (табл. 4.1). Наибольшее угнетение опухолевого роста наблюдалось при введении экстрактов, полученных из тиромицеса (50,5%; $p<0,01$), трутовика настоящего (46,0%; $p<0,01$) и трутовика плоского (46,1%; $p<0,01$).

Экстракты всех рассматриваемых грибов, за исключением экстракта из губки шерстистой, достоверно увеличивали продолжительность жизни животных с саркомой 45 в следующем порядке: тиромицес (33%; $p<0,01$), чага (29%; $p<0,05$), трутовик плоский (28%; $p<0,05$), кориолус многоцветный (19%; $p<0,05$) и трутовик настоящий (16%; $p<0,05$). Кроме того, тиромицес, трутовик настоящий и кориолус многоцветный увеличивали число животных со спонтанной регрессией опухоли [230, 233]. Следует отметить, что у подопытных животных, получавших инъекции экстрактов из тиромицеса и чаги (в сравнении с нелеченными крысами-опухоленосителями), позже развивался некроз опухоли (табл. 4.1). В целом, из изученных экстрактов трутовых грибов наибольшую противоопухолевую активность проявил экстракт тиромицеса (свидетельство на изобретение № 1647965 [233]).

---

* Исследования проведены совместно с асс. каф. фармакологии Минского медицинского института (сейчас БГМУ), канд. мед. наук А.В. Стрельниковым, который осуществлял перевивку опухолей согласно рекомендаций по «Экспериментальной оценке противоопухолевых препаратов в СССР и США» (1979). Динамику поведенческой активности здоровых (биологический контроль) и больных животных рекомендуемыми методами [3, 52, 260] отслеживала асс. каф. пропедевтики внутренних болезней БГМУ, канд. мед. наук Е.В. Переверзева.

Таблица 4.1

Влияние водных экстрактов трутовых грибов на динамику роста саркомы 45 и среднюю продолжительность жизни крыс-опухоленосителей

Группы крыс-опухоленосителей (крысы-оп.)	n	Масса тела, г	Торможение роста опухоли, % к контролю в разные сроки после перевивки			% крыс погибших и с распадающимися опухолями на 52-й день	Средняя длительность жизни погибших крыс, дни
			21-й день	28-й день	52-й день		
1. Крысы-оп., без лечения	13	282±8	–	–	–	38,5±14,0	54,5±4,5
2. Крысы-оп. + экстракт трутовика настоящего	9	297±9	19,8*	46*	28,5*	22,2±15,7	63,0±0,8*
3. Крысы-оп. + экстракт губки шерстистой	8	293±8	19,4*	38,5*	4,1	50,0±18,7	52,0±8,7
4. Крысы-оп., без лечения	12	217±6	–	–	–	83,3±11,2	43,9±2,1
5. Крысы-оп. + экстракт трутовика плоского	7	211±7	6,9**	46,1**	–	42,8±20,2	56,6±3,4**
6. Крысы-оп. + экстракт кориолуса многоцветного	13	219±7	0,5	23,3**	40**	61,5±14,1	52,2±1,8**
7. Крысы-оп. + экстр. чаги	19	212±5	11,6**	12,2**	35,1**	35,3±11,9**	56,7±2,6**
8. Крысы-оп.+ экстр. тиромицеса молочно-серого	13	222±4	14,7**	48,3**	50,5**	30,8±13,3**	58,6±4,3**

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у контрольных животных группы №1; ** — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у контрольных животных группы №4; экстр. — экстракт.

Полученные данные обосновывают мнение о том, что экстракты большинства трутовых грибов обладают противоопухолевой активностью [217]. Эта активность может быть обусловлена содержащимися в грибах тритерпенами (инотодиол, полипореновая кислота), гуминоподобными полифенольными комплексами, высокомолекулярными полисахаридами и некоторыми другими веществами [278, 350, 351]. Обращает на себя внимание факт наибольшего выделения полифенольных комплексов и высокомолекулярных полисахаридов из трутовых грибов, вызывающих «белую гниль» древесины. Их универсальной особенностью является способность полностью разлагать лигнин [350]. Возможно, что наличие противоопухолевой активности у многих видов трутовых грибов (83,3%), разрушающих древесину по коррозионному типу, связано с особенностями ферментного состава трутовиков, позволяющим им утилизировать лигнин и накапливать продукты его деградации.

Таким образом, нами обнаружены противоопухолевые свойства экстрактов у 83,3% исследуемых трутовых грибов [230, 231]. Эта уникальная особенность высших дереворазрушающих базидиальных грибов семейства полипоровых представляет несомненный интерес в плане их дальнейшего использования в арсенале средств профилактической и лечебной онкологии, тем более, что среди трутовиков нет ядовитых видов [86].

В другой серии экспериментов изучалось действие 6-меркаптопурина (6-МП) и бефунгина при раздельном и совместном их введении на рост карци-

носаркомы Уокер у крыс. Все животные этой серии (табл. 4.2) были разбиты на 5 групп. Крысы 1-й группы — биологический контроль, получали только воду. Крысам 2-й группы подкожно перевивали опухоль [357] и с 8-го по 17-й день включительно вводили в желудок «воду для инъекций» в объеме 5 мл/кг. Крысам 3-й группы с 8-го по 12-й день после перевивки опухоли вводили «воду для инъекций», а с 13-го по 17-й вводили раствор 6-МП в дозе 20 мг/кг (общая доза — 100 мг/кг). Крысам 4-й группы с 8-го по 12-й день после перевивки карциносаркомы Уокер вводили в желудок экстракт чаги в дозе 0,5 мл/кг (общая доза — 2,5 мл/кг). Крысам 5-й группы с 8-го по 12-й день после перевивки опухоли вводили внутрижелудочно бефунгин в дозе 0,5 мл/кг (2,5 мл/кг за 5 дней) и с 13-го по 17-й день — 6-МП в дозе 20 мг/кг (общая доза — 100 мг/кг). Исследование поведенческой активности [3, 52, 260] в тесте «открытого поля» проводили до перевивки опухоли, на 17-й и 22-й дни после перевивки. Следили также за выживаемостью, продолжительностью жизни грызунов, за динамикой роста опухоли и степени ее некротизации [94, 357]. По пять крыс с каждой группы были декапетированы на 18-й день после трансплантации опухолевых клеток. У них определялись следующие параметры: масса опухоли; масса селезенки и тимуса; показатели системы крови [78, 181] (гематокрит, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула).

Было установлено (табл. 4.2), что средняя продолжительность жизни нелеченных крыс составила 21,1±0,7 суток. По мере роста карциносаркомы снижалась двигательная активность животных в 7–16 раз ($p<0,001$) (с 6,6±0,6 усл. ед./мин перед перевивкой до 0,9±0,3 усл. ед./мин на 17-е сутки после трансплантации). На 18-е сутки после перевивки опухоли у нелеченных крыс отмечалось значительное снижение уровня гемоглобина (на 38,2%; $p<0,05$), числа эритроцитов (на 42,5%; $p<0,05$), резкое возрастание скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — в 11,2 раза ($p<0,01$), снижение массы тимуса (на 27,2%; $p<0,05$) и увеличение массы селезенки (на 64,5%; $p<0,01$) по сравнению со здоровыми животными. Количество лейкоцитов у нелеченных крыс возрастало в 1,8 раза ($p<0,01$), а лейкоцитарная формула значительно изменялась (табл. 4.2). Так, процент сегментоядерных нейтрофилов у животных с опухолями в сравнении со здоровыми крысами возрастал в 2,1 раза ($p<0,01$), а процент лимфоцитов снижался в 1,9 раза ($p<0,01$).

У леченных 6-МП опухоленосителей продолжительность жизни увеличивалась на 15,6% ($p<0,05$) по сравнению с больными нелеченными крысами 2-й группы (табл. 4.2). На 18-е сутки у опытных животных 3-й группы наблюдалась тенденция к нормализации лейкоцитарной формулы и массы селезенки. В то же время у этих крыс отмечалась тенденция к возрастанию лейкоцитоза, снижению массы тимуса и увеличению СОЭ в сравнении с нелеченными животными 2-й группы.

Назначение даже короткого курса бефунгина (5 дней) способствовало нормализации числа эритроцитов и концентрации гемоглобина, СОЭ и лейкоцитарной формулы, предупреждало падение массы тела подопытных крыс 4-й

группы. Однако особенно выраженным было общетонизирующее действие бефунгина: в тесте «открытого поля», несмотря на не выраженное торможение роста опухоли (9,5%), горизонтальная подвижность животных была в 3–4 раза ($p<0,05$) больше, чем у нелеченных крыс 2-й группы (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Влияние раздельного и совместного введения бефунгина и 6-меркаптопурина на продолжительность жизни, массу опухоли, некоторые показатели системы крови и массу внутренних органов у животных с перевитой карциносаркомой Уокер

Параметр	1-я группа, биол. конт.	2-я группа, оп. без лечения	3-я группа, оп. + 6-МП	4-я группа, оп. + БФ	5-я группа, оп. + БФ и 6-МП
Число крыс	20	26	20	17	22
Длительность жизни, суток	> 30 *	21,1±0,7 ^{0}	24,4±0,8*^{0}	23,0±0,8 ^{0}	24,5±0,5*^{0}
Подвижность у.е./мин: исх., на 17-е сутки, на 22-е сутки	5,6±0,7 4,8±0,4 * 5,1±0,9 *	6,6±0,6 0,9±0,3 ^{0} 0,4±0,2 ^{0}	6,0±0,6 1,2±0,4 ^{0} 1,2±0,4 ^{0}	5,0±0,5* 3,2±0,7* 1,4±0,2*^{0}	6,0±1,3 3,7±0,7* 2,0±0,4*^{0}
Масса опухоли на 18 день, г	–	18,9±2,2	15,9±1,1	17,1±2,6	7,3±1,7*
% торможения	–	–	15,9	9,5	61,4*
Эр. × 10^{12}/л	4,7±0,7 *	2,7±0,1 ^{0}	2,7±0,1 ^{0}	4,1±0,3 *	3,5±0,5
СОЭ, мм/час	2,8±1,0 *	31,0±8,0 ^{0}	35,0±5,0 ^{0}	17,0±6,0 ^{0}	11,0±3,0*^{0}
Лейкоциты × 10^{9}/л	9,3±0,6 *	16,5±1,1 ^{0}	18,2±2,0 ^{0}	18,0±2,4 ^{0}	13,1±1,9
% нейтрофилов	30,5±4,1 *	61,8±0,9 ^{0}	52,8±6,5 ^{0}	47,5±5,6 ^{0}	44,0±4,0*^{0}
% лимфоцитов	63,0±3,6 *	32,0±1,7 ^{0}	40,3±4,9 ^{0}	42,5±2,9*^{0}	48,0±3,3*^{0}
Изменение МТ, г	+10,1±4,8 *	-17,5±1,9 ^{0}	-21,3±3,3 ^{0}	-0,3±4,6*	-16,4±1,0 ^{0}
Тимус, мг/100 г	150±9 *	109±11 ^{0}	88±11 ^{0}	110±7 ^{0}	102±4 ^{0}
Селезенка, мг/100г	411±40 *	676±37 ^{0}	435±77*	622±90 ^{0}	474±19*

Примечания: ^{0} — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у здоровых животных группы №1 (биологический контроль); * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у крыс-опухоленосителей без лечения (группа №2); СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МТ — масса тела; Эр — эритроциты; оп — крысы-опухоленосители; биол. конт. — биологический контроль; 6-МП — 6-меркаптопурин; БФ — бефунгин; у.е. — условные единицы (подвижность животных в тесте «открытого поля»); исх. — исходная.

Совместное назначение животным с перевитой карциносаркомой Уокер бефунгина, а затем 6-МП приводило к значительному торможению роста опухоли (процент торможения — 61,4; $p<0,01$) и увеличению продолжительности жизни на 16,1% ($p<0,05$). При этом отмечалось значительное улучшение показателей крови (табл. 4.2): СОЭ снижалась по отношению к нелеченным животным 2-й группы на 64,5 % ($p<0,05$); лейкоцитоз отсутствовал, количество лимфоцитов в лейкоцитарной формуле превышало количество сегментоядерных нейтрофилов; содержание гемоглобина и количество эритроцитов повышалось на 42% ($p<0,01$) и 28% ($p<0,01$) по отношению к нелеченным и леченным только одним 6-МП крысам. Особенно стимулировало подвижность крыс-опухоле-

носителей совместное введение препаратов. Поведенческая активность грызунов 5-й группы в 4–5 раз ($p<0,01$) превышала таковую у нелеченных животных 2-й группы и в 1,7–3 раза ($p<0,01$) у леченных одним 6-МП крыс 3-й группы [229].

Проведенные эксперименты подтвердили сведения о токсическом влиянии 6-МП не только на опухолевые клетки, но и на здоровые, прежде всего, быстро размножающиеся клетки организма. Использование препарата чаги «Бефунгин», несмотря на усиление противоопухолевой активности цитостатика 6-МП, уменьшает, а по отдельным показателям даже предупреждает токсическое действие последнего на нормальные клетки и ткани организма (табл. 3.1 и 4.2). Это предупреждение проявлений цитостатической болезни экстрактом чаги находит отражение как в увеличении подвижности (качества жизни) животных, так и в нормализации показателей системы крови и массы внутренних органов. Общетонизирующее действие экстракта чаги, таким образом, проявляется как при назначении его опухоленосителям, так и при терапии опухолей 6-МП.

Полученные данные указывают на перспективность изыскания на основе экстрактов трутовых грибов препаратов, усиливающих специфическую активность цитостатиков без повышения (и даже предупреждения) их токсичности. Это открывает новые возможности применения экстрактов трутовых грибов как в онкологии, так и в других областях лечебной медицины (например, в ревматологии).

Таким образом, результаты проведенного онкологического скрининга на разных моделях опухолей (см. табл. 4.1 и 4.2) и данные других исследователей [90, 91, 139, 217, 278] убедительно свидетельствуют о том, что экстракты трутовых грибов обладают противоопухолевой активностью и соответствуют третьему критерию, предъявляемому к адаптогенам.

Глава V. ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ

При изучении поведенческой активности (ПА) и физической работоспособности экспериментальных животных в условиях применения экстрактов трутовых грибов решался вопрос о характере их влияния (стимулирующем или угнетающем) на состояние высших интегративных функций мозга, а также выяснялась возможность использования экстрактов грибов здоровым человеком, выполняющим работу большой сложности. ПА и физическая работоспособность — интегральные показатели общего функционального состояния организма (в том числе состояния центральной нервной системы), степени его защищенности от разнообразных повреждающих воздействий [102]. Поэтому вполне правомерно использовать тесты на физическую работоспособность и ПА для оценки препаратов на адаптогенную активность. При этом абсолютно необходимо, чтобы препараты адаптогенного типа действия [102] активизировали высшие интегративные функции мозга, особенно в условиях напряжения функций (стресса или болезни).

Изучение ПА крыс, получавших экстракты трутовых грибов или растений семейства аралиевых, проводилось в тесте «открытого поля»* и определялось ролью безусловного ориентировочного рефлекса в поведенческой адаптации [16, 37, 192, 215, 412] (у животных нельзя моделировать умственную деятельность, свойственную человеку).

Электрофизиологическими исследованиями мозга животных установлена важная роль лимбической системы в реализации ориентировочного рефлекса [303, 346]. В.Б. Швырков (1978, 1983) обнаружил нейроны, активирующиеся исключительно при ориентировочно-исследовательском поведении (активности). В гиппокампе [97] найдены нейроны «тождества» и «новизны», находящиеся в реципрокных взаимоотношениях. О значении ориентировочно-исследовательского поведения в онтогенезе млекопитающих говорят данные о том, что можно организовать обучение животных на «информационном» подкреплении: выработку сложных инструментальных рефлексов у крыс, тонкую дифференцировку стимулов у кроликов [98]. В работах Э.А. Асратяна (1971) было показано, что сформировавшаяся временная связь (условный рефлекс) у млекопитающих представляет собой сочетание двух безусловных рефлексов, одним из которых всегда является ориентировочный. Можно думать, что в нормальных условиях и, особенно, при состояниях, сопровождающихся угнетением центральной нервной системы, любое воздействие, активирующее механизмы ориентировочного рефлекса, будет повышать уровень внимания у человека, а в некоторых случаях и оптимизировать структуру внимания в процессе заданной умственной работы.

---

* Исследование проведено совместно с асс. каф. пропедевтики внутренних болезней БГМУ, канд. мед. наук Е.В. Переверзевой.

Таблица 5.1

Влияние экстрактов растений и грибов на поведенческую активность здоровых животных в тесте «открытого поля» [3, 52, 187]

Группы животных и препараты	Исходная активность		Активность на 5-й день опытов	
	ОИА, у.е./мин	катыши/мин	ОИА, у.е./мин	катыши/мин
Интактные (n=12)	13,1 ± 1,2	0,5 ± 0,2	10.7 ± 1,3	0,5 ± 0,3
Контроль (n = 12)	14,0 ± 1,1	0,7 ± 0,3	9,6 ± 1,4*	1,1 ± 0,5
Сапарал (n = 12)	11,7 ± 1,1	0,5 ± 0,2	11,7 ± 0,9	0,4 ± 0,2
Бефунгин (n = 12)	14,9 ± 0,8	0,3 ± 0,1	11,6 ± 0,9*	0,5 ± 0,2
Ферофунгин (n = 12)	14,4 ± 1,5	0,4 ± 0,2	11,2 ± 0,8	0,6 ± 0,2
Элеутерококк (n = 12)	11,9 ± 1,1	0,5 ± 0,2	8,6 ± 1,0*	0,7 ± 0,2

Примечания: * — различия достоверны по отношению к исходному значению показателя ($p<0,05$); n — число животных в группе; ОИА — ориентировочно-исследовательская активность (сумма показателей числа пересеченных квадратов, обследованных отверстий и вертикальных стоек); у.е. — условные единицы. У интактных крыс (группа «интактные») определяли только поведенческую активность. Контрольным крысам (группа «контроль») 1 раз в сутки в течение 5 дней подряд вводили внутрижелудочно (в/ж) через металлический зонд «воду для инъекций». Подопытным крысам 1 раз в сутки в течение 5 дней подряд вводили в/ж экстракты грибов или растений: аралии маньчжурской (препарат «сапарал», 25 мг/кг), чаги (препарат «бефунгин», 2,5мл/кг), трутовика дубового ложного (препарат «ферофунгин», 25 мг/кг) или свободноягодника колючего (препарат «Экстракт элеутерококка жидкий» (сокращено до «элеутерококк»), 2,5 мл/кг).

Изучение динамики поведения здоровых животных, получавших экстракты грибов или растений, в тесте «открытого поля» при повторных тестированиях показало снижение (или тенденцию к снижению) ориентировочно-исследовательской активности (ОИА) относительно исходного уровня во всех группах, кроме крыс, получавших сапарал (табл. 5.1). Достоверное снижение ОИА крыс относительно исходного уровня отмечалось у животных, получавших бефунгин и элеутерококк, а также у грызунов контрольной группы (см. табл. 5.1). Частота дефекации (количество катышей), отражающая в тесте «открытого поля» степень страха или эмоциональность грызунов [3, 52, 54], у животных всех групп при повторных тестированиях не изменялась (табл. 5.1). Исследуемые экстракты грибов (ферофунгин и бефунгин) и растений (элеутерококк и сапарал) не влияли на поведенческую активность опытных животных по сравнению с активностью крыс контрольной и интактной групп (табл. 5.1).

Экстракты растений и грибов также не влияли на длительность плавания здоровых неутомленных животных. В условиях предварительного утомления крыс одночасовым плаванием без груза все экстракты увеличивали длительность повторного плавания животных: ферофунгин на 53,1% ($p<0,05$); элеутерококк на 49,6% ($p<0,05$); сапарал на 31,3% ($p<0,05$) и бефунгин на 17,8% [234, 235, 242].

Реакция на иммобилизационный стресс у контрольных животных выражалась значительным угнетением поведенческой активности (ОИА снизилась в 1,8–3,2 раза ($p<0,05$) по сравнению с исходным уровнем) при нарастании степени тревожности, т. е. сопровождалось изменением структуры ориентировоч-

ного рефлекса [151, 245, 253, 291]. Защитное действие адаптогенов при иммобилизационном стрессе — хорошо известный факт [46, 100, 102] — это подтвердилось и в наших экспериментах (см. главу 2, табл. 2.2), в том числе и при изучении поведенческой активности подопытных животных через 2 и 16 часов иммобилизации. Так, превентивное применение экстрактов растений семейства аралиевых («классические» адаптогены) и трутовых грибов уменьшало выраженность угнетения ОИА и нарастание тревожности у стрессированных животных, особенно после первых 2-х часов иммобилизации. Следует отметить, что наибольшую эффективность среди изученных средств при иммобилизационном стрессе проявили экстракты ложного дубового трутовика, чаги и свободноягодника колючего (элеутерококка) [242, 245]. Наименьшая активность отмечена у экстракта аралии маньчжурской — препарата «Сапарал». Полученные данные подтверждают представления [44, 45, 102, 210–212] о том, что действие фитоадаптогенов наиболее выражено у исходно здорового организма в условиях напряжения функций. Это проявляется, в том числе, и в коррекции изменений ПА и структуры ориентировочного рефлекса у крыс при развитии иммобилизационного стресса с помощью экстрактов растений семейства аралиевых, а также трутовых грибов.

Таблица 5.2

Выживаемость и ОИА крыс с цитостатической болезнью при применении экстрактов растений и грибов

Группа, препарат	ОИА (у.е./мин) до и после (3,6,9,12 дни) введения 6-МП					Выживаемость, в %
	до 6-МП	на 3 день	на 6 день	на 9 день	на12 день	
Интактная	10,7±1,3	10,4±1,8**	10,0±1,8**	8,9±0,9	10,0±1,2	100**
Контроль	9,6±1,4	5,1±0,7*	5,3±1,2*	9,1±1,6	9,6±3,0	41,7±15,1*
Сапарал	11,7±1,3	8,4±1,6	8,3±1,2*	10,4±1,6	10,8±2,2	83,3±11,2**
Бефунгин	11,6±0,9	7,8±1,5*	8,8±1,6	9,5±1,6	10,5±1,7	83,3±11,2**
Ферофунгин	11,2±0,8	11,0±1,7**	11,0±1,7**	13,0±1,5	11,5±1,9	100**
Элеутерококк	8,6±1,2	8,0±1,0**	8,5±1,2	8,5±0,7	9,8±0,9	91,8±9,2**

Примечания: * — различия достоверны (p < 00) по отношению к исходному значению показателя до введения 6-меркаптопурина [до 6-МП]; ** — различия достоверны (p<0,05) по отношению к соответствующему показателю контрольной группы; в каждой группе было по 12 крыс-самок линии Вистар; ОИА — ориентировочно-исследовательская активность (сумма показателей числа пересеченных квадратов, обследованных отверстий и вертикальных стоек); у.е. — условные единицы. Интактные животные (группа «интактная») служили биологическим контролем, у них проводили только измерения поведенческой активности. Контрольным крысам (группа «контроль») вводили внутрижелудочно (в/ж) через металлический зонд «воду для инъекций» 1 раз в сутки в течение 5 дней подряд, а затем — внутримышечно (в/м) однократно 6-МП в дозе 100 мг/кг. Опытным крысам 1 раз в сутки в течение 5 дней подряд вводили в/ж препараты из трутовых грибов или аралиевых растений: сапарал (25 мг/кг), бефунгин (2,5 мл/кг), ферофунгин (25 мг/кг) и элеутерококк (2,5 мл/кг), — а затем (после пятого введения экстрактов) — в/м однократно 6-МП в дозе 100 мг/кг.

Эксперименты с моделированием цитостатической и/или опухолевой болезней также показали изменение ПА и структуры ориентировочного рефлекса у больных животных [229, 239, 242, 245]. Так, при действии 6-МП (табл. 5.2) и/или

развитии карциносаркомы Уокер (рис. 5.1) у контрольных крыс отмечалось выраженное угнетение ОИА (в 1,9–13,5 раз; $p<0,005$), в том числе у части грызунов до полного обездвиживания, а также нарастание тревожности (увеличение количества катышей в тесте «открытого поля») по мере развития болезней.

На 12-е сутки после введения цитостатика ПА и эмоциональность у выживших контрольных животных нормализовались и не отличались от аналогичных показателей интактных грызунов (см. табл. 5.2). Вероятно, выявленные изменения ПА и структуры ориентировочного рефлекса обусловлены эндогенной интоксикацией (анемией и т. д. (см. гл. 3, табл. 3.1)), приводящей к нарушению функций нейронов. Предварительное использование экстрактов растений и грибов перед введением животным 6-МП защищало их от развития эндогенной интоксикации (см. гл. 3, табл. 3.1) и от гибели (см. табл. 5.2), сохраняя тем самым ПА крыс (табл. 5.2). По эффективности сохранения ОИА животных и снижению их летальности при развитии цитостатической болезни препараты располагаются в следующем порядке: ферофунгин>элеутерококк>бефунгин≥сапарал.

Следует отметить высокую эффективность использования бефунгина как лечебного средства при развитии синдрома эндогенной интоксикации в динамике опухолевой болезни и цитостатической терапии, оцениваемую как по показателям ПА (повышение сниженной ОИА (рис. 5.1)), так и по скорости роста опухоли и продолжительности жизни крыс (см. гл. 4, табл. 4.1 и 4.2).

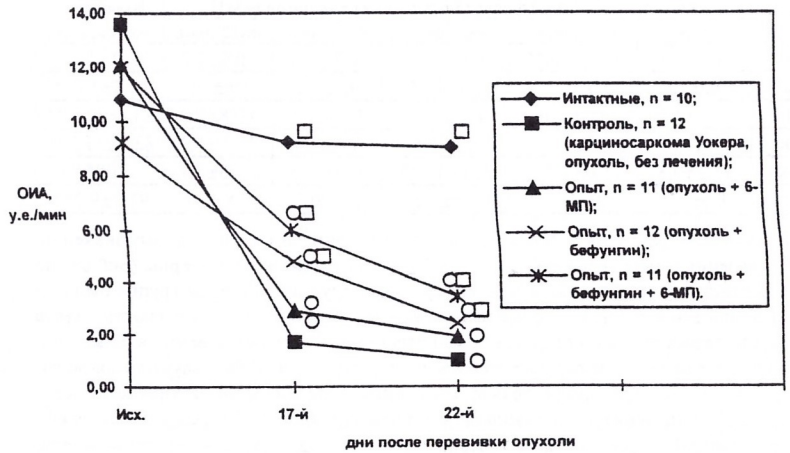


Рис. 5.1. Динамика ОИА животных с карциносаркомой Уокер в условиях раздельного и совместного применения 6-МП и бефунгина

Пояснения: О — различия достоверны ($p<0,05$) по отношению к исходному значению показателя; □ — различия достоверны ($p<0,05$) по отношению к соответствующему показателю контрольной группы; n — число крыс-самок линии Вистар в каждой группе; ОИА — ориентировочно-исследовательская активность (сумма показателей числа пересеченных квадратов, обследованных отверстий и вертикальных стоек); 6-МП — 6-меркаптопурин; у.е. — условные единицы. Дозы препаратов и условия их применения указаны в главе 4.

Таким образом, экстракты трутовых грибов (ферофунгин и бефунгин), подобно «классическим» адаптогенам, экстрактам растений семейства аралиевых (сапарал, элеутерококк), не влияют (у интактных) или повышают (у утомленных) физическую работоспособность животных и, не влияя на ПА интактных здоровых грызунов, оказывают протекторное действие на ОИА «стрессированных» и больных крыс в тесте «открытого поля».

Подводя итог изучению биологической активности экстрактов трутовых грибов, следует констатировать факт их полного соответствия критериям, предъявляемым к адаптогенам. Экстракты трутовых грибов подобно «классическим» адаптогенам, получаемым из растений семейства аралиевых (препаратам элеутерококка и сапарала), обладают:

– стрессопротекторным действием у разных видов животных на различных моделях острого стресса (иммобилизации крыс и собак; гиперкапнической и гипоксической гипоксии у крыс и мышей; физической гипертермии и ожоговом шоке у мышей и крыс). Антистрессорная активность экстрактов трутовых грибов (глава 2) сопоставима или превышает таковую у элеутерококка и сапарала;

– антитоксическим действием (глава 3) при интоксикациях: цитостатиками-антиметаболитами 6-МП и 5-ФУ, используемых в дозах, вызывающих развитие выраженной цитостатической болезни у крыс (вплоть до летального исхода у части грызунов); при введении токсических доз гистамина (со 100% гибелью контрольных морских свинок и крыс), 5-окситриптофана (вызывающего сильную диарею у мышей), адреналина (приводящего к отеку легких и гибели 100% крыс контрольной группы). Обнаружено защитное действие экстрактов трутовых грибов при развитии у крыс и мышей острой лучевой болезни, вызываемой ионизирующим гамма-излучением. Антитоксическая активность бефунгина и ферофунгина на модели цитостатической болезни, вызываемой 6-МП, сопоставима с таковой для элеутерококка и сапарала;

– противоопухолевой активностью (глава 4) у животных с перевитыми опухолями: саркомой 45 (см. табл. 4.1), карциносаркомой Уокера (см. табл. 4.2) или другими [90, 91, 139, 228, 278];

– способностью сохранять основы адаптивного поведения животных в условиях острого стресса, цитостатической и/или опухолевой болезней и повышать физическую работоспособность утомленного организма (глава 5).

Вышеперечисленные факты позволяют утверждать, что **трутовые грибы — новый** перспективный **источник получения адаптогенов.** Последние можно обозначить как **фунгоадаптогены** по аналогии с фитоадаптогенами [202, 330], источником получения которых являются высшие растения семейств аралиевых, стеркулиевых или сложноцветных.

Глава VI. ПРИМЕНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФУНГОАДАПТОГЕНОВ ЗДОРОВЫМ И БОЛЬНЫМ ЧЕЛОВЕКОМ

В исследованиях на животных было установлено, что трутовые грибы подобно растениям семейства аралиевых можно рассматривать как источник получения адаптогенов — фунгоадаптогенов. Экстракты тех и других модулируют поведенческие реакции животных и предупреждают угнетение ориентировочно-исследовательской активности у «стрессированных» и больных грызунов и изменение у них структуры ориентировочного рефлекса. Процессы, лежащие в основе ориентировочно-исследовательского поведения животных относят к аналогам феномена внимания (пассивного внимания) у человека [16, 98, 291, 292, 328]. Внимание необходимо при выполнении человеком умственной работы. Нам представлялось перспективным исследовать влияние экстрактов трутовых грибов и сравнить их с воздействием экстрактов растений семейства аралиевых на умственную работоспособность здоровых и больных людей. Из экстрактов трутовых грибов (рис. 2.3) нами использовался препарат «Бефунгин», а из экстрактов растений — элеутерококк (рис. 2.1) и женьшень (рис. 6.1).*

6.1. Применение экстракта трутового гриба чаги (препарат «Бефунгин») здоровым человеком

Поскольку умственная работа человека в современном мире связана с интенсификацией интеллектуальных видов деятельности, то это потребовало более глубокого изучения состояния умственной работоспособности, оценки ее резервов и разработки способов их повышения [37, 51, 256, 302, 319].

Коррекция умственной работоспособности здорового человека может осуществляться различными способами. Широко и успешно внедряются в медицинскую практику психотерапевтические методики, требующие, однако, длительной работы с пациентом [17, 18, 163, 200]. Предложены такие методы коррекции как создание артифициальных стабильных функциональных связей на базе фармакологического моделирования эмоционального состояния [200]; использование сочетанного воздействия на центральную нервную систему (фармакологического, электроимпульсной терапии, музыкотерапии [158]) и др. Остается перспективным применение лекарственных средств [40, 112, 138, 168, 177].

Создан целый ряд препаратов, оказывающих влияние на функциональное состояние организма и умственную работоспособность — психостимуляторы, транквилизаторы, актопротекторы, ноотропы, адаптогены [36, 40, 45, 127, 281, 283, 318, 326, 329].

Однако применение психостимуляторов и транквилизаторов для коррекции хронического умственного утомления у здорового человека оказалось нецелесообразным [127, 176, 192, 329] из-за возникающих побочных эффектов (напри-

* Исследования проведены совместно с асс. каф. пропедевтики внутренних болезней БГМУ, канд. мед. наук Е.В. Переверзевой. Использование настойки женьшеня (рис. 6.1) вместо сапарала обусловлено низкой адаптогенной активностью последнего в экспериментах на животных.

мер, периферических симпатомиметических у психостимуляторов), что является высокой «ценой» за такую коррекцию. Привыкание, лекарственная зависимость [36, 40, 226, 329], проявляющиеся в астенических и депрессивных расстройствах, в результате длительной терапии нейролептиками или транквилизаторами ограничивают их использование рамками острых проявлений ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и других психосоматических заболеваний, при которых оно обычно высоко эффективно [192, 286].



Рис. 6.1. Панакс (женьшень): *1* — ветка с плодами; *2* — корень.

Женьшень (панакс, корень жизни, человек-корень) — Panax ginseng C.A. Mey (Panax schinseng (Neesv. Esenb.)) — азиатский вид многолетнего травянистого растения из семейства аралиевых (Araliaceae). Название растения происходит от греческого и китайских слов. Панакс — Panax L. (название дано в 1753 году знаменитым ботаником Карлом Линнеем), от греческого слова «panacea» (по имени «всеисцеляющей» дочери бога-врача Асклепия), что значит средство от всех болезней. Женьшень (человек-корень) — ginseng (schinseng), китайское название корня, образованное от слов: jen — человек, chen — корень. Используется в народной и официальной медицинах многих стран (Китай, Южная и Северная Кореи, Вьетнам, Россия и др.), включая нашу Республику. Применяют настойку корня женьшеня как тонизирующее и адаптогенное средство. Настойка женьшеня входит в «Британскую травяную фармакопею» как адаптогенное средство, а также (как средство) при умственном и физическом перенапряжении [415]. В качестве средства, повышающего психомоторную активность человека, настойка женьшеня зарегистрирована Всемирной организацией здравоохранения [418].

К сожалению, при приеме, например, бензодиазепиновых транквилизаторов умственная работоспособность прогрессивно снижается, практически угнетается возможность эвристических решений [40, 127, 286, 329]. Кроме того, постоянный прием транквилизаторов, угнетая такой важный физиологический механизм как эмоции, препятствует выработке адаптации к стрессу и нарушает поведенческую адаптацию человека к социальной среде его обитания [127, 192, 286, 318]. Препараты фенаминового ряда (группы психостимуляторов) невозможно применять длительными курсами из-за истощения фонда катехоламинов в организме, излишнего повышения уровня бодрствования, нарушения ритмики сна [40, 127, 174, 175]. Применение нейропептидов для длительной коррекции умственной работоспособности также проблематично из-за неспецифичности их рецепции нервными клетками и возможности развития нежелательных побочных эффектов [40, 127].

Некоторые авторы [40, 45, 102] рекомендуют с целью коррекции состояния утомления и для повышения умственной работоспособности здорового человека использовать препараты, улучшающие пластический и энергетический обмен в мозге и его кровоснабжение. К таким препаратам относят ноотропы, актопротекторы, адаптогены [40, 45, 102]. Оптимальными могут стать адаптогены [40, 45, 128, 160–162, 173–176], как средства предупреждающие истощение энергетических ресурсов и способствующие их быстрейшему восстановлению. То обстоятельство, что эффект адаптогенов требует довольно длительного времени для своей реализации, позволяет рекомендовать их использование при хроническом утомлении, которое «накапливается» [193, 318] у работников умственного труда (студентов, преподавателей и др.) из-за отсутствия достаточного отдыха (периода восстановления) после работы. Стимулирующее действие на иммунный статус [100–102] делает адаптогены препаратами предпочтительного выбора во многих случаях хронического утомления. Однако зависимость эффекта экстрактов растений семейства аралиевых от сезонной чувствительности организма человека к ним, возможность развития под их влиянием артериальной гипертензии у предрасположенных к этому людей требует постоянного контроля за величиной артериального давления крови и несколько ограничивают возможность широкого использования фитоадаптогенов [34, 74–76, 283, 330, 354, 372].

С 50-х годов в официальной медицине начал применяться экстракт трутового гриба чаги [49, 50, 361]. В настоящее время его используют в гастроэнтерологии для лечения заболеваний кишечника и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [182–184, 277, 317], а также в онкологической практике как симптоматическое и общетонизирующее средство [49, 50, 191, 268, 300]. Препарат «Бефунгин» на основе экстракта чаги, подобно экстрактам растений семейства аралиевых, обладает значительно большей широтой терапевтического действия, чем большинство психотропных препаратов. Кроме того, бефунгин может применяться в течение многих месяцев без отрицательных последствий в период приема, не отмечено нежелательных явлений и после его отмены [191, 268, 300].

При изучении влияния бефунгина на центральную нервную систему у кроликов было установлено, что введение препарата вызывает у них повыше-

ние температуры головного мозга, увеличение потребления кислорода, улучшение усвоения навязанного ритма возбуждения в коре больших полушарий [113, 114]. *В исследованиях на людях было показано, что характер влияния малой дозы бефунгина на сосудистые реакции головного мозга зависит от соотношения процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе* [182–184, 317]. Поскольку в наших исследованиях [231, 234, 235, 237, 243] было показано, наличие у бефунгина адаптогенной активности, мы сочли, учитывая изложенные выше данные, перспективным изучение его влияния на умственную работоспособность здорового человека.

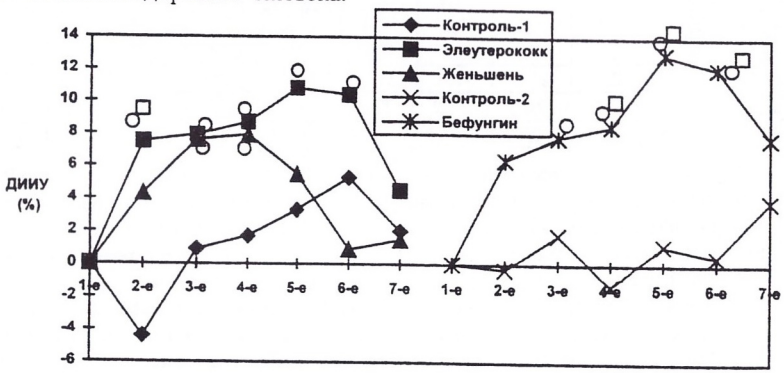


Рис. 6.2. Динамика изменения индекса успешности (ДИИУ) к исходному уровню у здоровых людей в тесте «память на двузначные числа» в процессе приема и после отмены фито- и фунгоадаптогенов

Пояснения: □ — различия достоверны ($p<0,05$) по отношению к соответствующему показателю контрольной группы (в 1-й контрольной группе 12 мужчин, во 2-й — 13); ○ — различия достоверны ($p<0,05$) по отношению к исходному уровню; 1-е, 2-е, 3-е, 4-е, 5-е, 6-е, 7-е — номера проведения еженедельных тестирований у испытуемых (1-е тестирование — исходное; 2-е, 3-е и 4-е тестирования — в условиях применения препаратов, соответственно на 7, 14 и 21 день приема и проведения исследований; 5-е, 6-е и 7-е тестирования — после завершения приема препаратов, соответственно на 28, 35 и 42 день от начала исследования). Препараты принимались испытуемыми (мужчины в возрасте 17–23 лет) перед едой ежедневно в течение трех недель в следующих дозах: бефунгин (13 человек) 4,5 мл/сутки в разведении с водой (1:10) за три приема утром, в середине дня и вечером; экстракт элеутерококка жидкий, или элеутерококк (8 человек) 2 мл/сутки в 2 приема по 1 мл утром и в середине дня; настойка женьшеня, или женьшень (11 человек) 1 мл/сутки в 2 приема по 0,5 мл утром и в середине дня. Исследования проведены с помощью комплекса приборов «ПФК-01» согласно рекомендуемым методам оценки [7, 107, 119, 130, 188] высших интегративных функций мозга у человека.

При сравнительном анализе изменений умственной работоспособности здоровых людей, получавших экстракты растений и грибов, выявлены как схожие для всех экстрактов сдвиги, так и индивидуальные различия в воздействии отдельных препаратов. Так, у испытуемых всех опытных групп обнаружено увеличение объема (на 7,5–13,0%; $p<0,05$) кратковременной зрительной памяти (рис. 6.2) на двузначные числа относительно исходного уровня. В контрольных группах лиц, не получавших экстракты, изменений объема кратковременной памяти не отмечалось. По мере убывания эффективности препараты можно

расположить в последовательности: элеутерококк ≥ бефунгин > женьшень. При этом *у элеутерококка и бефунгина эффект воздействия на механизмы кратковременной зрительной памяти сохранялся и после отмены препаратов в течение двух недель (рис. 6.2).*

Тесты «корректурная проба» (на внимание) и «арифметические вычисления» (на мышление) в динамике повторных исследований выявили у здоровых людей опытных и контрольных групп активацию процесса «научения» (долговременной памяти), что проявлялось постоянным достоверным увеличением количества «откорректированных» колец Ландольта и пропускной способности зрительного анализатора (рис. 6.3) или числа решенных примеров (относительно исходного уровня).

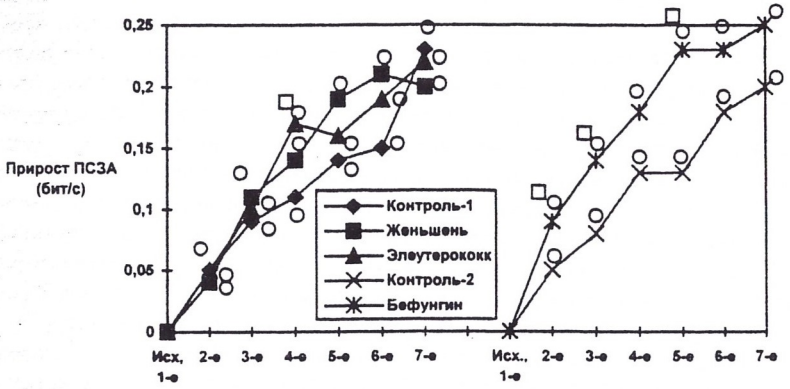


Рис. 6.3. Динамика прироста пропускной способности зрительного анализатора (ПСЗА) у здоровых людей в процессе приема и после отмены фито- и фунгоадаптогенов

Пояснения: □ — различия достоверны ($p<0,05$) по отношению к соответствующему показателю контрольной группы; ○ — различия достоверны ($p<0,01$) по отношению к исходному уровню; 1-е, 2-е, 3-е, 4-е, 5-е, 6-е, 7-е — номера проведения еженедельных тестирований у испытуемых (1-е тестирование — исходное; 2-е, 3-е и 4-е тестирования — в условиях применения препаратов, соответственно на 7, 14 и 21 день приема и проведения исследований; 5-е, 6-е и 7-е тестирования — после завершения приема препаратов, соответственно на 28, 35 и 42 день от начала исследования). Условия, длительность и дозы принимаемых препаратов и число испытуемых в каждой группе указаны в пояснениях к рисунку 6.2. Исследования проведены согласно рекомендуемым методам [7, 107, 130, 188] оценки высших интегративных функций мозга у человека с расчетом ПСЗА [119].

На фоне применения экстракта элеутерококка у испытуемых отмечалась тенденция к повышению количественных и улучшению качественных показателей внимания по сравнению с контрольной группой. После 3-х недель приема элеутерококка при 4-м тестировании установлено снижение количества (на 2,4 единицы; $p<0,02$) и процента (на 1,09%; $p<0,05$) ошибок, а также увеличение количества прокорректированных знаков (на 22 единицы; $p<0,02$) и пропускной способности зрительного анализатора (на 0,06 бит/с; $p<0,05$) по сравнению с людьми контрольной группы. У испытуемых, принимавших бефунгин, отмечены однотипные (только более выраженные) изменения показателей

внимания в сравнении с людьми, получавшими элеутерококк. Так, уже после 1-й недели приема бефунгина у испытуемых улучшаются как качественные, так и количественные показатели внимания не только относительно исходного уровня, но и в ряде тестирований по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы (рис. 6.3). Под действием бефунгина отмечалось также снижение процента ошибок (на 1,11–1,40%; $p<0,05$) и, в отдельных случаях, абсолютного числа ошибок (на 1,2±0,5; $p<0,05$) в тесте «арифметические вычисления». В целом по эффективности влияния на процессы внимания и мышления бефунгин превосходит как элеутерококк, так и женьшень.

Описанный профиль изменения психофизиологического статуса людей, получавших экстракты аралиевых растений и трутового гриба чаги, показал, что различные фито- и фунгоадаптогены обладают специфичностью влияния на высшие интегративные функции мозга. Это предположение было подтверждено также и результатами тестов «сложная сенсомоторная реакция» (на различение пяти цветов) и «простая сенсомоторная реакция». Так, на процессы, связанные с участием нейронов-детекторов цвета, не влиял экстракт элеутерококка, после его приема у испытуемых не изменялись показатели теста «сложная сенсомоторная реакция»: ни длительность латентного периода, ни моторное время, ни общее время реакции выбора. В тоже время у лиц, принимавших женьшень и, в меньшей степени, бефунгин длительность латентного периода сложной сенсомоторной реакции уменьшалась — иными словами процессы принятия решения, связанные с участием нейронов-детекторов цвета, под действием женьшеня и бефунгина оптимизировались. Из изученных препаратов только бефунгин оптимизировал работу эфферентного звена и уменьшал моторное время сложной сенсомоторной реакции. В тесте «простая сенсомоторная реакция», связанном с реализацией «старт-рефлекса», положительный эффект, оцениваемый по снижению количества ошибочных действий, отмечался только у людей, принимавших элеутерококк.

Все экстракты увеличивают у людей объем кратковременной памяти и активизируют внимание, что согласуется с результатами экспериментов на животных по модуляции у них механизмов ориентировочного рефлекса адаптогенами. Учитывая снижение суммарного количества ошибок у здоровых испытуемых (табл. 6.1) под влиянием женьшеня и элеутерококка относительно исходного уровня, а у бефунгина и относительно контроля (причем сохраняющееся и после отмены препарата), можно утверждать, что изучаемые экстракты оптимизируют структуру внимания в процессе заданного акта умственной работы. В обычной жизнедеятельности человека в процессах умственной работы задействованы обычно все механизмы обеспечения высшей нервной деятельности, образующие феномены внимания, памяти, мышления. Поэтому любой из изученных препаратов может быть использован для улучшения умственной работоспособности человека. Отметим, что экстракт чаги имеет некоторое преимущество перед женьшенем и элеутерококком, поскольку его эффект сохраняется и после отмены препарата (в течение 2-х недель), а также отсутствует угроза развития артериальной гипертензии.

Таблица 6.1

Динамика умственной работоспособности (по сумме ошибок и изменению суммы ошибок) у здоровых испытуемых в процессе приема и после отмены фито- и фунгоадаптогенов

Тестирование	Группы испытуемых									
	Контроль-1 (n = 12)		Женьшень (n = 11)		Элеутерококк (n = 8)		Контроль-2 (n = 13)		Бефунгин (n = 12)	
	ΣОш	ΔΣОш	ΣОш	ΔΣОш	ΣОш	ΔΣОш	ΣОш	ΔΣОш	ΣОш	ΔΣОш
1-е, исх.	24,4	–	22,5	–	23,5	–	24,0	–	25,8	–
2-е	24,7	+0,3	20,7	-1,8	22,9	-0,6	23,1	-0,9	20,0	-5,8
3-е	20,8	-3,6	18,3	-4,2*	20,1	-3,4	22,7	-1,3	20,2	-5,6*
4-е	22,4	-2,0	17,9	-4,6*	17,6*	-5,9*	23,8	-0,2	20,4	-5,4*
5-е	22,3	-2,1	21,5	-1,0	21,3	-2,2	24,5	+0,5	17,3*°	-8,5*°
6-е	26,1	+1,7	24,3	+1,8	22,4	-1,1	27,7	+3,7	21,0	-4,8*°
7-е	21,6	-2,8	27,3	+4,8	25,0	+1,5	25,9	+1,9	25,4	-0,4

Примечания: * — различия достоверны по отношению к исходному уровню ($p<0,02$); ° — различия достоверны по отношению к соответствующему показателю контрольной группы ($p<0,05$); 1-е, 2-е, 3-е, 4-е, 5-е, 6-е, 7-е — номера проведения еженедельных тестирований у испытуемых (1-е тестирование — исходное; 2-е, 3-е и 4-е тестирования — в условиях применения препаратов, соответственно на 7, 14 и 21 день приема и проведения исследований; 5-е, 6-е и 7-е тестирования — после завершения приема препаратов, соответственно на 28, 35 и 42 день от начала исследования); ΣОш — сумма ошибок в методах «память на числа», «арифметические вычисления», «корректурная проба», «простая и сложная сенсомоторные реакции»; ΔΣОш — изменение суммы ошибок в вышеперечисленных методах к исходному ее значению при первом тестировании; n — число испытуемых в группе. Условия, длительность и дозы принимаемых препаратов указаны в пояснениях к рисунку 6.2.

Кроме того, бефунгин проявил ряд особенностей, связанных с работой эффекторного звена. Так, после 2-х недель приема препарата у испытуемых достоверно снижалась длительность моторного времени в тесте «сложная сенсомоторная реакция», достоверно уменьшалась выраженность физиологического тремора в тесте «тремор статический», проявлялась тенденция к сокращению физиологического тремора в тесте «тремор динамический». Причем в тестах на максимальные мышечные усилия (динамометрия и спирометрия) был отмечен достоверный прирост мышечной силы и жизненной емкости легких у людей через 1–2 недели приема бефунгина. В то же время женьшень и элеутерококк, при приеме которых у испытуемых опытных групп также был зарегистрирован прирост мышечной силы и жизненной емкости легких в тестах «динамометрия» и «спирометрия», не обладали позитивным влиянием на показатели тестов: «сложная сенсомоторная реакция», «тремор статический» и «тремор динамический». Полученные нами данные о нарастании мышечной силы при приеме всех изученных экстрактов, согласуются с данными литературы об усилении физической работоспособности людей, получавших женьшень и элеутерококк [34, 44, 45]. Проведенная параллельно оценка общего уровня соматического здоровья испытуемых по методике Г.Л. Апанасенко [13–15] позволила придти к заключению, что их здоровье (в условиях приема экстрактов) улучшилось

[243, 248, 250, 251]. О целесообразности применения трутовых грибов для укрепления здоровья здорового человека свидетельствуют и данные вьетнамских исследователей [167, 168], внедривших в медицинскую практику экстракт трутовика лакированного (препарат «Линг Зи — Женьшень») с целью «предупреждения утомления, улучшения памяти, профилактики стрессорных повреждений, повышения сопротивления организма заболеваниям, восстановления здоровья и увеличения долголетия» [168].

Следует согласиться с мнением [168, 244, 245] о том, что оптимизация функционирования организма, и прежде всего высших интегративных функций мозга, с помощью экстрактов трутовых грибов (чаги, препарата «Бефунгин» и трутовика лакированного, препарата «Линг Зи — Женьшень») может быть методом выбора в арсенале средств врача-валеолога наряду с такими способами укрепления здоровья и повышения умственной работоспособности здорового человека, как: активирование артифициальных стабильных функциональных связей [200]; применение фармакологических препаратов — актопротекторов, ноотропов и др. [40, 191]; произвольная релаксация [163]; коррекция утомления сочетанием волновых, музыкальных и фармакологических воздействий [158] и др.

6.2. О ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФУНГОАДАПТОГЕНОВ В СПОРТЕ

Актуальная проблема физиологии и фармакологии спорта — разработка программ, обосновывающих целесообразность более широкого использования в спортивной практике национальных сборных команд естественных продуктов растительного и животного происхождения [112, 177, 326]. В настоящее время в Белоруссии, России и других странах интенсивно развивается новое научное направление современной биологии — фитоэргономика, цель которой — создание новой генерации пищевых добавок на основе экстрактов из растений, действующих по принципу адаптогенов [112, 138, 347]. Плодовые тела трутовых грибов как раз и могут быть использованы для получения таких пищевых добавок. Эксперименты, проведенные на здоровых лабораторных животных, показали, что экстракты трутовых грибов подобно экстрактам, получаемым из растений семейства аралиевых, являются адаптогенами и повышают работоспособность организма за счет мобилизации резервов катехоламинов и других биогенных аминов [399-401]. Катехоламины стимулирующе влияют на сократительную активность скелетных мышц [93], что делает необходимым изучение влияния адаптогенов на состояние двигательного анализатора и, в частности, на выраженность физиологического тремора скелетных мышц у здоровых людей.

При динамическом исследовании (еженедельно на протяжении 1,5 месяцев) статического тремора мы [243–247] не выявили изменений таких показателей как число касаний и процент времени касаний к общему времени тестирования у испытуемых в контроле, а также в группах обследуемых, принимавших элеутерококк и женьшень. Влияние бефунгина на показатели статического тремора оказалось отчетливым: начиная с 3-го тестирования, т. е. после 2-х недель приема препарата, у испытуемых наблюдалось уменьшение как числа касаний,

так и их длительности не только по сравнению с исходными показателями у самих испытуемых, но и по сравнению с аналогичными показателями у людей контрольной группы. У лиц контрольной группы и у принимавших элеутерококк в динамике повторных тестирований не выявлено изменений показателей динамического тремора по сравнению с исходным уровнем. Усиление физиологического динамического тремора (особенно, числа касаний) отмечалось при приеме здоровыми испытуемыми женьшеня (во время 3-го и 4-го тестирований, т. е. через 2 и 3 недели приема адаптогена). При приеме бефунгина проявлялась тенденция к уменьшению физиологического динамического тремора — при 2-м и 5-м тестированиях у испытуемых отмечено достоверное снижение числа касаний относительно исходного уровня. Следует отметить, что наряду с угнетением физиологического тремора бефунгин оптимизировал умственную работоспособность людей [243, 244, 249]. Это проявлялось у них в сокращении времени выполнения сложных сенсомоторных реакций при различении цветов и снижении ошибочных действий в тестах на внимание и мышление.

Полученные данные о способности бефунгина уменьшать выраженность физиологического статического и динамического тремора у здоровых людей, а также отсутствие запрета на его использование в спортивной деятельности, дают основание считать перспективным применение экстракта трутового гриба чаги (и препаратов на его основе) в спортивной медицине.

Перспективным для этой цели также может стать применение препарата «Ферофунгин», полученного из плодового тела гриба ложного дубового трутовика. Предположение основано на том, что ферофунгин увеличивает длительность плавания с грузом экспериментальных животных [234, 235], ускоряет восстановление нормальной электрической активности миокарда при стрессорных воздействиях (улучшалась динамика электрокардиографических показателей [236] у повторно иммобилизированных на спине собак), мобилизирует резервы биогенных аминов и предупреждает истощение их содержания в организме как через регуляцию активности эндокринных клеток АПУД-системы [396, 399–401], так и за счет собственных сорбционно-десорбционных свойств [397]. Поскольку препарат увеличивает физическую работоспособность животных (и, возможно, человека), он может быть рекомендован для предклинического испытания на занимающихся спортом или на людях, производственная деятельность которых требует интенсивных и/или длительных физических нагрузок (спасатели, военные и т. д.).

6.3. Применение бефунгина по новому назначению в гастроэнтерологии

При тестировании здоровых людей и в экспериментах на разных видах животных было показано, что экстракты трутовых грибов (в частности, из стерильной формы трутовика косотрубчатого и из ложного дубового трутовика) повышают, подобно «классическим» адаптогенам, умственную работоспособ-

ность человека [242, 243, 249], а также модулируют поведенческую активность здоровых или больных грызунов (глава 5, [229, 231, 234, 235, 237, 239]).

Экстракт из плодовых тел стерильной формы трутовика косотрубчатого (Inonotus obliquus) и официальный препарат на его основе («Бефунгин») в настоящее время применяются в гастроэнтерологической практике в качестве лечебного средства, в частности, у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки [277, 317]. Помимо позитивного влияния на саногенез язвенной болезни, у бефунгина отчетливо проявляется так называемое «общетонизирующее» действие на организм больного человека [191], которое связывают с влиянием препарата на центральную нервную систему [113, 114, 277, 317]. Учитывая установленный нами факт повышения умственной работоспособности здоровых людей (см. рис. 6.2 и 6.3 и табл. 6.1, [243, 246, 249]) при приеме бефунгина, представляло интерес изучить возможность его использования у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки по новому назначению с целью профилактики развития побочных проявлений терапии блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов: головных болей, головокружения, утомляемости, снижения памяти и внимания, депрессии [252, 300]. Очевидно, что эти расстройства ограничивают возможности амбулаторного использования блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов особенно у тех больных, работа которых требует напряжения внимания (водители, летчики, диспетчеры и др.).

Тесты на умственную работоспособность у мужчин с язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки проводились исходно (в день поступления в отделение гастроэнтерологии), на 7-й, 14-й и 21-й дни лечения. Все больные контрольной и опытной групп получали блокатор гистаминовых H_2-рецепторов ранитидин («Гистак») в сочетании с антацидом алмолом. Больные опытной группы дополнительно получали еще и препарат «Бефунгин».

Результаты исследований позволили «расшифровать» значение широко известного среди терапевтов понятия «общетонизирующего» действия бефунгина. Наблюдаемое клиницистами и ощущаемое субъективно пациентами улучшение состояния на фоне приема бефунгина было подтверждено нами с помощью комплекса психофизиологических исследований. Доктору Е.В. Переверзевой (2002) удалось количественно оценить тонкие изменения самочувствия (ранее описываемые как «больше» и «меньше» или «лучше» и «хуже») больных, принимавших бефунгин. Через 2 недели приема бефунгина у больных было зарегистрировано повышение умственной деятельности: уменьшалось число ошибок (на 2–4 единицы; $p<0,05$) в тестах «простая и сложная сенсомоторные реакции»; увеличивался объем кратковременной зрительной памяти на двузначные числа (на 12,5–17,5%, $p<0,02$); улучшалось внимание за счет снижения числа ошибок (на 3,6–4,1%, $p<0,05$) и увеличения количества прокорректированных колец Ландольта, что свидетельствовало об улучшении пропускной способности зрительного анализатора у пациентов опытной группы (на 0,11–0,16 бит/с; $p<0,02$). У больных контрольной группы вышеперечисленные показатели умственной работоспособности в динамике лечения по сравнению с исходным уровнем не изменялись. Сумма ошибок по всем использованным

тестам наиболее полно характеризует качество умственной работы [107, 119]. По этому показателю нами также выявлена положительная динамика у больных опытной группы: снижалось общее число ошибок как по отношению к исходному уровню, так и к аналогичному показателю пациентов из контрольной группы, не получавших бефунгина (рис. 6.4).

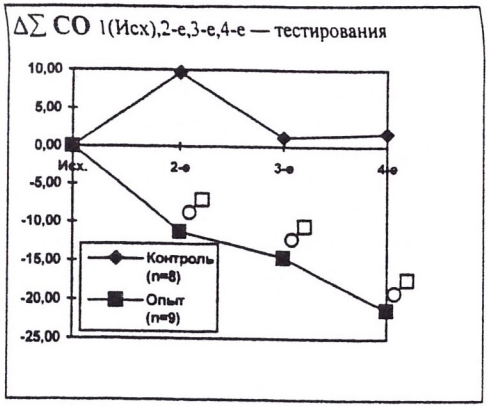


Рис. 6.4. Динамика умственной работоспособности больных (по изменению суммы ошибок [ΔΣ CO] к исходному ее значению) в опытной и контрольной группах

Пояснения: О — различия достоверны по отношению к исходному уровню ($p<0,02$); □ — различия достоверны по отношению к контролю ($p<0,05$); n — число больных в группе.

Как показано нами с помощью психофизиологических тестов у части больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, получавших блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, снижается умственная работоспособность. Однако эти препараты широко назначаются больным для длительного многонедельного приема. Так, по данным Бертрама К. Катцунга (1998), количество продаж H_2-гистаминовых блокаторов в мире по сравнению с лекарствами других групп стоит на 1-м месте и сумма от их реализации достигла 4-х миллиардов долларов США в год. В связи с этим мы рекомендуем контролировать показатели высших интегративных функций мозга у больных. Особенно, актуальным контроль умственной работоспособности становится в условиях амбулаторного лечения язвенной болезни блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов у тех пациентов, специфика труда которых требует длительной и напряженной умственной деятельности. Мы полагаем также обоснованным включать в протокол лечения больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки препараты (в частности, бефунгин), коррегирующие побочное действие H_2-гистаминовых блокаторов на высшие интегративные функции мозга.

6.4. О ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФУНГОАДАПТОГЕНОВ В КАРДИОЛОГИИ И РЕВМАТОЛОГИИ

Результаты эпидемиологических исследований и клинических наблюдений, проводимых в нашей республике и за рубежом, показывают, что кардиологические и ревматологические болезни — одна из основных причин ранней нетрудоспособности, инвалидизации и смертности [84, 92, 115, 336, 338], представляющие «... важную проблему общественного здравоохранения во всех странах

мира» [282]. В связи с этим приобретает актуальность поиск новых подходов к оптимизации диагностики, профилактики и терапии больных с данной патологией. Одним из таких подходов, по мнению К.В. Яременко (1990), является поиск средств, которые приводят организм в «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости» к неблагоприятным воздействиям, т. е. новых адаптогенов.

Экстракты корней женьшеня, элеутерококка и других фитоадаптогенов, получаемых из высших растений семейств аралиевых, стеркулиевых, сложноцветных, нашли применение при атеросклерозе, гипо- и гипертензивных состояниях, ишемической болезни сердца [20, 65, 87, 88, 95, 191, 332]. Эффективность применения адаптогенов связывают с выраженной антиоксидантной и стрессопротекторной активностью этих препаратов [20, 46, 100, 126, 140, 175, 202, 365, 372], так как именно стрессорные воздействия и, как следствие этого, ишемия миокарда, сопровождающаяся активацией процессов свободно-радикального окисления липидов, нередко провоцируют возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [60, 69, 122, 132, 142, 143, 263, 369, 379].

Целесообразность использования адаптогенов при ревматологических заболеваниях обусловлена несколькими причинами. Во-первых, это их нормализующее влияние на процессы перекисного окисления липидов [38, 61, 126, 131, 143, 144, 175], активация которых вследствие тканевой ишемии имеет место при многих аутоиммунных заболеваниях [4, 135]. Во-вторых, адаптогены защищают от развития лекарственной болезни, вызываемой цитостатиками и глюкокортикоидами [136, 288, 364]. Являясь одними из основных компонентов базисной терапии ревматологических больных цитостатики и глюкокортикоиды [21, 23, 24, 110, 156, 305, 338, 342, 356] нередко заменяют одно патологическое состояние другим [79, 226, 355], что ограничивает их применение и требует назначения неспецифических стимуляторов [24, 30, 214, 282]. В-третьих, если считать некоторые ревматологические заболевания болезнями дезадаптации [196], то коррекцию нарушений гомеостаза при них следует проводить адаптогенами.

Полученные нами данные по биологической активности экстрактов разных видов трутовых грибов на моделях острого стресса (глава 2), онкологического и антицитостатического скрининга (главы 3 и 4) показали их высокую эффективность. Нами было установлено, что эти препараты соответствуют критериям, предъявляемым к адаптогенам. Однако если фитоадаптогены нашли применение в качестве профилактических и лечебных средств в кардиологии и ревматологии, то использование фунгоадаптогенов (в частности, экстрактов трутовых грибов) в комплексной терапии сердечно-сосудистых и ревматических заболеваний только начинается [167, 168].

Глава VII. МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ ФИТО- И ФУНГОАДАПТОГЕНОВ

Способность экстрактов, полученных из высших растений семейства аралиевых (фитоадаптогенов), и экстрактов, полученных из высших грибов семейства трутовых (фунгоадаптогенов), оказывать защитное действие при различных видах стресса [46, 67, 102, 231, 236, 237, 274, 333, 399], тормозить рост и метастазирование опухолей [44, 45, 104, 139, 230, 233, 278, 280, 364], усиливать антибластомную активность химиотерапии [90, 91, 102, 139, 147, 228, 229] и предупреждать при ее проведении возникновение цитостатической болезни [136, 237, 239, 271, 337] является установленным фактом. В механизмах реализации действия полифенольных фитоадаптогенов при стрессе выделяют ряд основных компонентов: 1) активацию систем пептидных гормонов и катехоламинов [171, 174, 185, 364]; 2) ингибирование процессов перекисного окисления липидов [77, 175, 199]; 3) стимуляцию умеренного напряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и пролонгирование ее функционирования [77, 173, 175]. Для нас представляло интерес проанализировать роль процессов перекисного окисления липидов в механизмах реализации действия фунго- и фитоадаптогенов, а также вклад клеток АПУД-системы и некоторых их гормонов в формировании «состояния неспецифически повышенной сопротивляемости» под влиянием адаптогенов и провести на этой основе поиск новых веществ, повышающих устойчивость организма к экстремальным воздействиям.*

7.1. Влияние адаптогенов на клетки АПУД-системы и на содержание биогенных аминов в крови и в тканях

Адаптогены вводили крысам-самкам линии Вистар перорально один раз в сутки в течение 5-ти дней подряд. При этом были выявлены следующие эффекты: повышение устойчивости подопытных животных к иммобилизационному стрессу (табл. 2.2), к гиперкапнической гипоксии (табл. 2.4), к интоксикации цитостатиком 6-меркаптопурином (табл. 3.1); а также снижение количества апудоцитов в 12-перстной кишке в 1,26–2,14 раза ($p<0,05$) и, как следствие этого, — повышение в крови (табл. 7.1) содержания гистамина (при действии элеутерококка на 77,2%; $p<0,02$ ($r = -0,61$) и сапарала на 68,3%; $p<0,02$ ($r = -0,63$)) и серотонина (при действии ферофунгина в 2,07 раза; $p<0,01$ ($r = -0,79$)). Серотонин и гистамин оказывают выраженное тормозящее действие на процессы клеточного деления и рост опухолей; они также снижают токсичность и повышают эффективность лучевой и цитостатической терапии. Помимо этого, данные биогенные амины обладают стресс-регулирующим действием [57, 80–83, 180, 201, 208, 216, 231, 232, 255, 262, 293, 294, 307–309].

---

* Исследования проведены при техническом содействии сотрудников МГМИ (теперь БГМУ) доц. А.И. Балаклеевского, доц. С.К. Шадурской, проф. А.И. Кубарко и асс. Т.А. Бережко.

Таблица 7.1

Влияние фито- и фунгоадаптогенов на содержание серотонина и гистамина в крови интактных [А] и иммобилизированных [В] крыс

№ группы	Препараты	Дозы (суточные)	Содержание серотонина в мкмоль/л		Содержание гистамина в мкмоль/л	
			А	В	А	В
1	Вода для инъекций	2,5 мл/кг	0,26±0,05	0,29±0.06	0,10±0.02	0,19±0,03*▽
2	Сапарал	25 мг/кг	0,35±0,06	0,24±0,06	0,17±0,02*	0,20±0,02*
3	Ферофунгин	25 мг/кг	0,53±0,04*	0,24±0,06▽	0,16±0,04	0,18±0,02*
4	Элеутерококк	2,5 мл/кг	0,23±0,06	0,38±0,11	0,17±0,02*	0,18±0,05
5	Бефунгин	2,5 мл/кг	0,35±0,04	0,33±0.06	0,10±0.01	0,19±0,02*▽

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходной величиной показателя у контрольных животных (группа №1, подгруппа А); ▽ — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходной величиной показателя у интактных животных той же группы (подгруппы А); В каждой подгруппе было по 6 животных (крысы-самки линии Вистар). Препараты вводили крысам в желудок через металлический зонд в течение 5 дней подряд. Через 1 час после пятого введения препаратов половину крыс из каждой группы иммобилизировали на спине в течение 16 часов (подгруппа В), а другая половина крыс служила контролем для определения влияния экстрактов на интактных животных (подгруппа А). Содержание серотонина [198, 395] и гистамина [198, 391, 394, 409] определяли флюориметрическими методами.

Проведенный дисперсионный анализ показывает, что вызванные адаптогенами сдвиги в количестве апудоцитов и в содержании продуцируемых ими биогенных аминов в крови положительно влияют на устойчивость животных к стрессорному повреждению. При этом наблюдается уменьшение площади и количества язв в желудке, нормализация массы тимуса и селезенки при 16-часовой иммобилизации подопытных животных (см. гл. 2, табл. 2.2). Выявлена тесная корреляционная зависимость между снижением количества и степенью насыщенности апудоцитов секретом (табл. 7.2) при действии фунгоадаптогенов с противоопухолевой, радио- и цитопротекторной активностью препаратов. Коэффициенты корреляции при этом составили от +0,74 до +0,87, фактические критерии Фишера превышали табличные данные.

Несомненный интерес представляют данные об увеличении количества апудоцитов у опытных животных на фоне стресса (табл. 7.2). С одной стороны, это указывает на обратимый характер дегрануляции апудоцитов под действием адаптогенов, так как срок обновления клеток АПУД-системы составляет не менее 4 суток [26]. С другой стороны, увеличение количества апудоцитов и степени их насыщенности секретом (увеличение взвешенного грануляционного индекса в 1,66–2,14 раза; $p<0,01$) при стрессе (табл. 7.2) под действием адаптогенов свидетельствует о стимуляции обратного захвата и депонированию в них гистамина, серотонина и других веществ. Последнее способствует предупреждению избыточного содержания биологически активных веществ в крови и пролонгированию их действия. Кроме того, некоторые из исследованных адаптогенов сами способны влиять на уровень биогенных аминов [397]. В частности, ферофунгин может сорбировать биогенные амины из растворов в условиях «in

vitro», а затем, когда уровень аминов в растворах падает, поддерживать его за счет десорбции. Данный феномен сорбции ферофунгином важных биогенных аминов также и в условиях «in vivo» должен способствовать предупреждению избыточного их накопления в крови и уменьшать их токсическое действие. Этими механизмами действия ферофунгина — увеличение захвата апудоцитами биогенных аминов и прямое их связывание, — может быть объяснено его защитное действие при иммобилизационном стрессе у крыс и собак (глава 2, [236]); при гистаминовом шоке у крыс и морских свинок, серотониновой диареи у мышей, адреналиновом отеке легких у крыс (глава 3, [236]). Этими механизмами можно объяснить также противовоспалительную и противоотечную активность препарата на моделях серотонинового и гистаминового отеков лап у крыс (глава 3, [241]).

Таблица 7.2

Влияние фито- и фунгоадаптогенов на количество апудоцитов в 12-перстной кишке и насыщенность их секретом у интактных [А] и иммобилизированных [В] крыс

№ группы	Препараты	Дозы (суточные)	Количество апудоцитов на 1 мм^2		Взвешенный грануля-ционный индекс	
			А	В	А	В
1	Вода для инъекций	2,5 мл/кг	244±16	219±15	152±12	146±13
2	Сапарал	25 мг/кг	194±10*	181±17*	137±10	117±15
3	Ферофунгин	25 мг/кг	151±6*^{0}	303±27*$^{0\nabla}$	92 ±7*^{0}	198±17*$^{0\nabla}$
4	Элеутерококк	2,5 мл/кг	114±7*^{0}	179±12*$^\nabla$	60 ±8 *^{0}	104±10*$^{0\nabla}$
5	Бефунгин	2,5 мл/кг	151±8*^{0}	234±5$^\nabla$	84±5*^{0}	139±6$^\nabla$

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходной величиной показателя у контрольных животных (группа №1, подгруппа А); $^\nabla$ — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходной величиной показателя у интактных животных той же группы (подгруппы А); ^{0} — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с показателями у контрольных крыс при стрессе (группа №1, подгруппа В). В каждой подгруппе было по 6 животных (крысы-самки линии Вистар). Препараты вводили крысам в желудок через металлический зонд в течение 5 дней подряд. Через 1 час после пятого введения препаратов половину крыс из каждой группы иммобилизировали на спине в течение 16 часов (подгруппа В), а другая половина крыс служила контролем для определения влияния экстрактов на интактных животных (подгруппа А). Окраска апудоцитов проводилась аргирофильным методом по Гримелиусу [382]. Степень насыщенности апудоцитов гранулами секрета определяли путем расчета взвешенного грануляционного индекса [341].

На роль веществ, обуславливающих способность ферофунгина связывать биогенные амины, может претендовать полисахаридная фракция, так как длительное кипячение экстракта (до 4 часов при 100°С) или его обработка трихлоруксусной кислотой не лишает препарат антигистаминной и противовоспалительной активности. Жирорастворимая фракция ферофунгина, экстрагированная по Фолчу, не обладала антигистаминной или противовоспалительной активностью. При спектроскопическом и флюорометрическом исследовании водных растворов ферофунгина были обнаружены не только вещества полисахаридной структуры, но и вещества хиноидной структуры, которые также могут определять биологические эффекты экстракта ложного дубового трутовика.

Известно, что хромаффинные клетки надпочечников являются нейроэндокринными клетками и относятся к АПУД-системе [6, 106, 267]. Поэтому логично предположить, что действие адаптогенов на апудоциты надпочечников будет аналогичным таковому на апудоциты 12-перстной кишки. По нашим данным (табл. 7.3) содержание норадреналина и адреналина в надпочечниках под влиянием адаптогенов снижается в 1,8–2,4 раза ($p<0,005$), что связано, вероятно, с дегрануляцией клеток хромаффинной ткани надпочечников. В тоже время при 16-часовом иммобилизационном стрессе, когда запасы катехоламинов в надпочечниках контрольных крыс истощаются (табл. 7.3) и составляют всего лишь 14% ($p<0,001$) для адреналина и 6% ($p<0,001$) для норадреналина по сравнению с интактными животными, предварительное применение адаптогенов способствует сохранению запасов биогенных аминов. Особенно выражено влияние адаптогенов на содержание норадреналина, уровень которого у адаптированных к стрессу животных был в 2,5–2,8 раза ($p<0,01$) выше, чем у «стрессированных» крыс контрольной группы. Эти факты подтверждают представления [174, 175] о том, что адаптогены способствуют сохранению запасов катехоламинов и пролонгируют их действие при стрессе.

Таблица 7.3

Влияние фито- и фунгоадаптогенов на содержание катехоламинов в надпочечниках у интактных [А] и иммобилизированных [В] крыс

№ группы	Препараты	Дозы (суточные)	Содержание адреналина в мкг/г		Содержание нор-адреналина в мкг/г	
			А	В	А	В
1	Вода для инъекций	2,5 мл/кг	1193 ± 225^{0}	$167\pm15^{*\nabla}$	142 ± 25^{0}	$9\pm2^{*\nabla}$
2	Сапарал	25 мг/кг	$619\pm115^{*0}$	$169\pm44^{*\nabla}$	$59\pm10^{*0}$	$21\pm3^{*0\nabla}$
3	Ферофунгин	25 мг/кг	$604\pm86^{*0}$	$167\pm43^{*\nabla}$	$67\pm10^{*0}$	$22\pm3^{*0\nabla}$
4	Элеутерококк	2,5 мл/кг	$590\pm106^{*0}$	$176\pm42^{*\nabla}$	$58\pm6^{*0}$	$22\pm5^{*0\nabla}$
5	Бефунгин	2,5 мл/кг	$590\pm115^{*0}$	$189\pm37^{*\nabla}$	$79\pm7^{*0}$	$24\pm4^{*0\nabla}$

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходной величиной показателя у контрольных животных (группа №1, подгруппа А); $^{\nabla}$ — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходной величиной показателя у интактных животных той же группы (подгруппы А); ^{0} — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с показателями у контрольных крыс при стрессе (группа №1, подгруппа В). В каждой подгруппе было по 6 животных (крысы-самки линии Вистар). Препараты вводили крысам в желудок через металлический зонд в течение 5 дней подряд. Через 1 час после пятого введения препаратов половину крыс из каждой группы иммобилизировали на спине в течение 16 часов (подгруппа В), а другая половина крыс служила контролем для определения влияния экстрактов на интактных животных (подгруппа А). Содержание катехоламинов в мозговом слое надпочечников определяли флюорометрическим методом [157, 189, 375]

Вероятно, с сохранением запасов катехоламинов и их термогенным действием [103, 304, 308, 310] связана и менее выраженная (в 1,7–2,2 раза; $p<0,005$) по сравнению с контролем гипотермия у подопытных животных при их 16-часовой иммобилизации (табл. 7.4). О пролонгировании эффектов катехоламинов при стрессе, свидетельствуют, по-видимому, и изменения в содержании эозинофилов в крови. Наши данные согласуются с результатами А.В. Лупандина

(1970, 1991), W.K. Ho et al. (1985) в том, что у интактных животных адаптогены не вызывают эозинопению, но при стрессе (в частности, иммобилизационном) они имеют тенденцию к усилению эозинопении (табл. 7.4). Учитывая, что эозинопении сопутствует повышенная концентрация катехоламинов и глюкокортикоидов в крови, закономерно проявляющаяся при стрессе [175, 176, 179], можно полагать, что тенденция к усилению адаптогенами эозинопении при стрессе может быть связана как с изменением функции мозгового вещества надпочечников, так и с пролонгированием действия его гормонов.

Таблица 7.4

Влияние фито- и фунгоадаптогенов на количество эозинофилов в ЛФ и температуру тела у интактных [А] и иммобилизированных [В] крыс

№ группы	Препараты	Дозы (суточные)	Количество эозинофилов в ЛФ, %		Температура тела в °С	
			А	В	А	В
1	Вода для инъекций	2,5 мл/кг	$2,0\pm0,4^{0}$	$0,4\pm0,3^{*\nabla}$	$36,7\pm0,4^{0}$	$28,9\pm1,3^{*\nabla}$
2	Сапарал	25 мг/кг	$2,5\pm0,9^{0}$	$0,2\pm0,2^{*\nabla}$	$36,1\pm0,5^{0}$	$33,2\pm1,0^{*0\nabla}$
3	Ферофунгин	25 мг/кг	$1,4\pm0,3^{0}$	$0,2\pm0,2^{*\nabla}$	$35,7\pm0,6^{0}$	$33,1\pm0,6^{*0\nabla}$
4	Элеутерококк	2,5 мл/кг	$3,0\pm0,7^{0}$	$0^{*\nabla}$	$35,8\pm0,3^{0}$	$33,2\pm0,5^{*0\nabla}$
5	Бефунгин	2,5 мл/кг	$3,3\pm0,6^{0}$	$0^{*\nabla}$	$35,8\pm0,3^{0}$	$32,1\pm0,7^{*0\nabla}$

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходной величиной показателя у контрольных животных (группа №1, подгруппа А); $^{\nabla}$ — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходной величиной показателя у интактных животных той же группы (подгруппы А); ^{0} — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с показателями у контрольных крыс при стрессе (группа №1, подгруппа В); ЛФ — лейкоцитарная формула. В каждой подгруппе было по 6 животных (крысы-самки линии Вистар). Препараты вводили крысам в желудок через металлический зонд в течение 5 дней подряд. Через 1 час после пятого введения препаратов половину крыс из каждой группы иммобилизировали на спине в течение 16 часов (подгруппа В), а другая половина крыс служила контролем для определения влияния экстрактов на интактных животных (подгруппа А). Температуру тела измеряли у крыс в прямой кишке на глубине 25 мм электротермометром «ТПЭМ-1». Количество эозинофилов в ЛФ подсчитывали общепринятыми методами [78, 181] на 200 лейкоцитов

Таким образом, нами было показано, что одним из важных механизмов действия адаптогенов является их влияние на клетки АПУД-системы, с которыми они могут взаимодействовать уже в желудочно-кишечном тракте. Результатом влияния адаптогенов на организм через клетки АПУД-системы (кишечника, надпочечников и, возможно, иной локализации) может быть изменение содержания биогенных аминов (серотонина, гистамина, катехоламинов) и, вероятно, других гормонов в жидкостях и тканях организма. Поэтому можно ожидать, что препараты, стабилизирующие мембраны клеток, продуцирующих биогенные амины, будут повышать устойчивость организма к действию экстремальных факторов внешней среды.

Для подтверждения этого предположения нами было изучено влияние хромогликата натрия (препарат «интал», стабилизирующий мембраны тучных клеток) на устойчивость крыс и мышей к действию высокой внешней температуры. Оказалось, что интал повышал устойчивость животных к гипертермии:

увеличивал выживаемость мышей после гипертермического стресса (см. гл. 2, табл. 2.5) в 10,5 раз ($p<0,001$) и удлинял время жизни крыс в термокамере при высокой температуре (табл. 7.5) на 77% ($p<0,01$).

Таблица 7.5

Влияние препарата «Интал» на устойчивость крыс-самцов к действию высокой внешней температуры

Группа крыс	n	Время жизни крыс при 55°С, в минутах	Температура тела в °С		
			Исходная	При перегревании через	
				15 минут	30 минут
Контрольная	11	40,5±3,7	38,2±0,2	41,4±0,2$^{\nabla}$	42,0±0,1$^{\nabla}$
Опытная	9	71,9±6,5*	38,0±0,2	39,7±0,4*$^{\nabla}$	41,1±0,2*$^{\nabla}$

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с соответствующим показателем у контрольных животных; $^{\nabla}$ — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходной величиной показателя у крыс той же группы; n — число крыс в группе. Крысам контрольной группы вводился 0,9% раствор хлорида натрия, а животным опытной группы — интал в дозе 40 мг/кг. Раствор хлорида натрия и интал вводились крысам внутрибрюшинно в объеме 2,0 мл/кг за 30 минут до начала перегревания животных в термокамере.

На основании наших данных можно сделать вывод также о том, что адаптогены (прежде всего фунгоадаптогены), стимулирующие обратный захват биологически активных веществ и их депонирование клетками АПУД-системы при стрессе, могут оказаться эффективными средствами не только профилактики, но и лечения тех патологических состояний (в частности, бронхиальной астмы и др.), в терапии которых широко используется интал.

Таким образом, нами установлен еще один (возможно, ключевой) механизм действия адаптогенов — повышение устойчивости организма к стрессу за счет их непосредственного влияния на активность эндокринных клеток АПУД-системы. Обнаружение нового механизма действия адаптогенов (фунгоадаптогенов) ставит на повестку дня вопрос о необходимости изучения возможности их применения при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, в частности, при бронхиальной астме.

7.2. Роль процессов перекисного окисления липидов в механизмах реализации биологических эффектов фунго- и фитоадаптогенов

Известно, что адаптация организма к экстремальным воздействиям сопровождается торможением реакций свободно-радикального окисления липидов и усилением активности антиокислительных систем [5, 154, 298]. Накопленные в настоящее время данные позволяют считать, что адаптогенный эффект экстрактов, полученных из высших растений свободноягодника колючего, аралии маньчжурской, лимонника китайского и других, при остром стрессе обусловлен в значительной степени как их собственной антиоксидантной активностью, так и способностью ограничивать липидемию при стрессе или реактивировать естественные антиоксиданты [59, 167, 174, 175, 199, 281, 335].

Показано наличие антиоксидантной активности и у экстрактов некоторых трутовых грибов [133]. Нами установлено увеличение содержания при приеме адаптогенов серотонина и гистамина в крови (табл. 7.1). Известно, что последние обладают выраженной антиоксидантной активностью [25, 28, 82, 294]. В связи с этим представляло интерес изучить состояние перекисного окисления липидов в крови животных, получавших фито- и фунгоадаптогены.

Таблица 7.6

Влияние экстрактов трутовых грибов и растений семейства аралиевых на показатели ПОЛ в крови крыс при иммобилизационном стрессе

Показатели и единицы их измерения	Здоровые крысы	Животные, подвергнутые 16-часовой иммобилизации на спине				
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
Препараты Дозы	Вода, 2,5 мл/кг	Вода, 2,5 мл/кг	Сапарал, 25 мг/кг	Элеутерокок, 2,5 мл/кг	Ферофунгин, 25 мг/кг	Бефунгин 2,5 мл/кг
ДК в плазме крови, D_{233}/мл	0,9±0,1^0	1,7±0,3*	0,7±0,2^0	0,5±0,2^0	0,5±0,2^0	0,4±0,2*^{0}
Вит. А в плазме крови, мкМ/л	0,7±0,2^0	0,1±0,06*	0,1±0,04*	0,1±0,02*	0,1±0,02*	0,1±0,03*
Вит. Е в плазме крови, мкМ/л	3,4±0,6	3,2±0,5	6,2±0,8*^{0}	5,4±0,5*^{0}	4,8±0,3*^{0}	4,5±0,4
Актив. каталазы в эр., %	100±11^0	70 ± 2*	74 ± 6	87 ± 7^0	80 ± 1^0	78 ± 0,2^0
Актив. СОД в эр., %	100±10	96 ± 14	101 ± 7	103 ± 10	104 ± 9	104 ± 11

Примечания: * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у здоровых (интактных) животных (группа 1); ^{0} — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со значением показателя у контрольных животных (группа 2); ДК — диеновые конъюгаты; Вит.А — витамин А; вит.Е — витамин Е; Актив. — активность; эр. — эритроциты; СОД — супероксид-дисмутаза В каждой группе было по 6 крыс-самок линии Вистар. Препараты (адаптогены) вводили через металлический зонд в желудок один раз в сутки в течении 5 дней подряд. Начало иммобилизации крыс на спине — через 1 час после пятого введения препаратов. Длительность иммобилизации 16 часов. Содержание ДК определялось спектрофотометрическим методом [63, 316], содержание витаминов А и Е — флюориметрическим методом [340], активность в эритроцитах каталазы — спектрофотометрическим методом [150], а активность СОД — нитрозолевым методом [111].

Как показали наши исследования (табл. 7.6), 16-часовая иммобилизация крыс сопровождается накоплением в крови продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов). Адаптогены, полученные как из высших растений семейства аралиевых, так и из высших трутовых грибов, предупреждали повышение содержания диеновых конъюгатов в крови этих животных.

Накопление продуктов перекисного окисления липидов при 16-часовой иммобилизации сопровождалось также угнетением активности противоокислительных систем (табл. 7.6): снижалось содержание неферментативных антиоксидантов, особенно ретинола (на 79,2%; $p<0,001$) в плазме крови; о недостаточности ферментативной антиокислительной системы свидетельствовало снижение активности каталазы в эритроцитах (в 1,44 раза; $p<0,01$).

Под влиянием адаптогенов у «стрессированных» животных активность каталазы в эритроцитах увеличивалась на 8–17% ($p<0,05$), содержание токоферола в крови возрастало в 1,4–1,9 раза ($p<0,05$) по сравнению со «стрессированными» крысами контрольной группы (табл. 7.6). Повышение содержания в крови витамина Е — основного компонента неферментативной антиоксидантной системы [1, 203-205, 334, 335], снижающего чувствительность организма к действию повреждающих факторов внешней среды [41, 175, 203, 348, 349, 377, 378], можно объяснить либо сохранением его запасов на фоне стимулированного стрессом перекисного окисления липидов, либо перераспределением витаминов в тканях под действием адаптогенов.

Полученные нами результаты (см. табл. 7.6, [153, 231]) совпадают с данными других исследователей [77, 133, 175, 199], и мы можем обосновано считать, что адаптогены обладают антиоксидантной активностью. Они увеличивают мощность антиоксидантных систем защиты, имеющих непосредственное отношение к молекулярным механизмам формирования неспецифической резистентности организма к стрессорным воздействиям [27, 284, 298].

7.3. Анализ роли апудоцитов и их гормонов, а также процессов перекисного окисления липидов в реализации действия адаптогенов

Механизм достижения «состояния неспецифически повышенной сопротивляемости» под влиянием фито- и фунгоадаптогенов связан с их влиянием на АПУД-систему. Установлено, что экстракты, полученные из высших растений семейства аралиевых и из плодовых тел высших грибов семейства трутовых, вызывают у интактных животных дегрануляцию апудоцитов кишечника (в них снижается содержание секрета). В 12-перстной кишке этих животных уменьшается количество самих апудоцитов (табл. 7.2). Установлено, что выделение секрета эндокринными клетками не связано с их разрушением. Подтверждение этому — значительное возрастание числа апудоцитов в кишечнике подопытных животных, подвергнутых иммобилизационному стрессу (табл. 7.2), в то время как известно [26], что скорость обновления апудоцитов при их гибели составляет 4 суток.

Скорее всего, выявленная мобилизация апудоцитов под действием адаптогенов носит обратимый характер. Она аналогична таковой при введении радиопротекторов [80]. Усиление секреторной активности апудоцитов может происходить не только в кишечнике, но и в клетках АПУД-системы иной локализации.

Адаптогены могут оказывать как общее неспецифическое действие на некоторые виды апудоцитов, так и преимущественно специфическое влияние на отдельные разновидности этих клеток. Установлено, что все изученные нами адаптогены оказывали однонаправленное воздействие на содержание катехоламинов в надпочечниках интактных и иммобилизированных животных (табл.7.3). О схожем действии адаптогенов на надпочечники при иммобилизационном стрессе свидетельствовало: ограничение истощения запасов норадреналина (табл. 7.3); уменьшение падения температуры тела (табл. 7.4); тенден-

ция к усилению эозинопении (табл. 7.4). Это действие адаптогенов на клетки АПУД-системы неспецифично.

В тоже время выявлены и особенности действия различных адаптогенов на уровень серотонина и гистамина в крови (табл. 7.1). Так, ферофунгин и, в меньшей степени, бефунгин преимущественно увеличивали в крови содержание серотонина, а сапарал и элеутерококк — повышали уровень гистамина. Как известно, основным местом образования гистамина и серотонина в желудочно-кишечном тракте, откуда они могут поступать в межклеточную жидкость и в кровь, являются тучные клетки и энтерохроммаффинные Ec-клетки [53, 255, 266, 314, 376, 381]. Реакция Гримелиуса [382], которая использовалась для выявления апудоцитов в 12-перстной кишке, позволяет определить почти все разновидности апудоцитов кишечника [359]. Последних насчитывают в кишечнике более 18 видов [341, 363]. Можно полагать, что сдвиги, выявленные при подсчете общего количества апудоцитов кишечника и при определении содержания некоторых секретируемых ими биогенных аминов, после применения адаптогенов указывают на то, что последние (адаптогены) обладают, вероятно, и специфическим действием на отдельные разновидности клеток АПУД-системы. Это предположение подтверждается и влиянием адаптогенов на состояние слизистой оболочки желудка у интактных животных при пероральном введении препаратов. По данным литературы, состояние слизистой оболочки желудка во многом зависит от местных паракринных механизмов саморегуляции [29, 68, 206, 224, 331, 370, 371, 385]: секреторной активности апудоцитов желудка и 12-перстной кишки; содержания тканевых гормонов гастрина, гистамина (усиливают секрецию соляной кислоты и вызывают повреждение слизистой оболочки), серотонина, бета-эндорфина, простагландинов (увеличивают секрецию слизи и защищают слизистую оболочку). Как оказалось, на слизистую оболочку желудка интактных крыс не влияло пероральное введение ферофунгина, бефунгина и элеутерококка, но сапарал повреждал ее у половины подопытных животных (50%; $p<0,05$).

Таким образом, экстракты аралиевых растений и трутовых грибов могут активно и одновременно достаточно селективно вмешиваться в регуляцию активности апудоцитов желудочно-кишечного тракта и тем самым влиять не только на общий гомеостаз организма, но и оказывать местное действие, что следует учитывать при назначении адаптогенов и рекомендовать применение некоторых из них (например, сапарала или настойки аралии) только во время или после еды.

Можно полагать, что обнаруженное в экспериментах Ю.Б. Лишманова и соавт. (1987) увеличение содержания бета-эндорфина в крови (который может синтезироваться эндокринными G-клетками желудочно-кишечного тракта [224] и с которым связывают развитие адаптации [185, 186, 327, 364, 367]) при введении адаптогенов также опосредовано их действием через АПУД-систему.

Известно [53, 137, 265–267, 287, 367], что гормоны АПУД-системы, к которым относятся биогенные амины и пептиды, оказывают многообразное воздействие на организм: стимулируют (например, гистамин) или ингибируют пролиферацию клеток и тканей; оказывают радиопротекторное (например, серотонин и

гистамин) или радиосенсибилизирующее действие; угнетают рост опухолей и увеличивают эффективность химиотерапии (например, серотонин); наконец, обладают антиоксидантной активностью. В связи с этим «поиск механизмов противоопухолевой, антистрессорной и антирадиационной защиты, связанных с АПУД-системой, представляется одним из перспективных направлений современной онкологии» [137], радиологии и геронтологии. Одним из таких «механизмов» защиты является оптимизация функционирования АПУД-системы с помощью адаптогенов.

Следует отметить, что определенный вклад в регуляцию уровня биогенных аминов в крови и в тканях при применении экстрактов трутовых грибов вносит их способность, подобно гепарину или другим полисахаридам, связывать (сорбировать) серотонин, гистамин, адреналин и, возможно, другие биологически активные вещества. Весьма вероятно, что именно эта способность экстрактов трутовиков ответственна за их антитоксическое и противовоспалительное действие при развитии гистаминового шока (у морских свинок и крыс), серотониновой диареи (у мышей), адреналинового отека легких (у крыс), а также серотонинового и гистаминового отеков лап у крыс.

Проведенные эксперименты подтвердили представления [77, 175, 199] о наличии у адаптогенов антиоксидантной активности. Показано, что профилактическое введение адаптогенов при иммобилизационном стрессе нормализует активность каталазы в эритроцитах (табл. 7.6) и повышает содержание важнейшего антиоксиданта витамина Е. Учитывая универсальность и идентичность изменений в системе свободно-радикального окисления липидов при действии самых разнообразных факторов — ионизирующего излучения [81, 82, 116, 154, 205, 306], гипоксии, гипертермии, иммобилизации [38, 77, 125, 145, 146, 298, 299, 348, 349, 383], опухолевой прогрессии [203, 223, 321, 358], развитии атеросклероза и старении [132, 142, 223, 320, 321], — важность антиоксидантного компонента в механизме защитного действия адаптогенов является очевидной.

Однако вопрос о доминанте антиоксидантного компонента в механизме защитного действия адаптогенов остается открытым. Это обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, изменяя активность и увеличивая секрецию клеток АПУД-системы, адаптогены способствуют повышению содержания в крови и тканях серотонина, гистамина и других биогенных аминов, которые помимо специфической фармакологической активности обладают и антиоксидантными свойствами [25, 28, 82, 285]. Во-вторых, имеющиеся в литературе данные [172] указывают на отсутствие прямой корреляции между антиоксидантной и антистрессорной (например, антигипоксической) активностью антиоксидантов. В-третьих, биологическое действие известных антиоксидантов (ионол и др.) не всегда обусловлено «чисто» свободнорадикальными механизмами [320, 321]. В-четвертых, фармакологические эффекты адаптогенов не всегда идентичны таковым у антиоксидантов. Например, альфа-токоферол ограничивает развитие эозинопении при стрессе [254], в то время как адаптогены подобного действия не оказывают (табл. 7.4; [173, 175]).

Таким образом, можно полагать, что важную роль в механизмах действия фито-и фунгоадаптогенов занимает их влияние на АПУД-систему, гормоны которой — биогенные амины и пептиды — могут обусловливать многие биологические эффекты экстрактов трутовых грибов и растений семейства аралиевых. Большой вклад в антитоксическую и стрессопротекторную активность фунгоадаптогенов могут вносить их сорбционно-десорбционные свойства (связывание и высвобождение биогенных аминов и, вероятно, других веществ). Кроме того, адаптогены, обладая свойствами антиоксидантов регулировать процессы свободнорадикального окисления, могут непосредственно влиять на молекулярные механизмы неспецифической резистентности организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости», возникающее при введении в организм адаптогенов, проявляется повышением устойчивости млекопитающих к воздействию многих экстремальных факторов внешней среды [67, 100, 102, 149, 170, 173–176, 270, 271, 276]. Кроме того, адаптогены, «как вещества оптимизирующие гомеостаз», могут, по-видимому, отодвигать сроки возникновения сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и замедлять их развитие [20, 104, 117, 160–162, 270]. В связи с этим актуальным остается выявление адаптогенных свойств у известных препаратов, а также поиск новых источников получения адаптогенов [45, 102, 237, 243, 364].

Для биологической активности (табл. 8.1) фитоадаптогенов, т. е. адаптогенов полученных из высших растений, характерно отсутствие угнетающего действия на высшие интегративные функции мозга, повышение физической и умственной работоспособности человека и животных, особенно в экстремальных условиях. Изучение влияния ферофунгина и бефунгина в сравнении с элеутерококком, женьшенем и сапаралом на поведенческую активность животных и их физическую работоспособность (см. гл. 5), а также умственную работоспособность человека (см. гл. 6) показало однонаправленность эффектов экстрактов высших растений семейства аралиевых (фитоадаптогены) и высших грибов семейства трутовых. Экстракты растений и грибов не влияют или повышают (в условиях предварительного утомления животных) физическую работоспособность здоровых крыс, а также не влияют на поведенческую активность здоровых неутомленных животных. У животных, подвергнутых стрессорному воздействию, у опухоленосителей и животных, получавших цитостатики, экстракты растений и грибов ослабляют или предупреждают угнетение поведенческой активности. Бефунгин, элеутерококк и женьшень улучшают показатели умственной работоспособности здоровых людей, ускоряя процессы обучения определенным навыкам. Бефунгин повышает умственную работоспособность у больных язвеннной болезнью желудка и 12-перстной кишки и предупреждает у них седативное действие ранитидина (блокатора гистаминовых рецепторов 2-го типа) на высшие интегративные функции мозга.

Важнейшими свойствами адаптогенов являются: стрессопротекторное действие, предупреждение возникновения цитостатической болезни при одновременном усилении эффективности химиотерапии цитостатиками, торможение роста и метастазирования опухолей (табл. 8.1).

Экстракты чаги (препарат «бефунгин»), ложного дубового трутовика (препарат «ферофунгин»), кориолуса многоцветного обладают выраженным стрессопротекторным действием: увеличивают выживаемость мышей и крыс при остром гипертермическом стрессе и ожоговом шоке, повышают устойчивость грызунов к иммобилизационному стрессу, гипоксической и гиперкапнической гипоксиям (см. главу 2).

Целесообразность применения фито- и фунгоадаптогенов (табл. 8.1) для предупреждения развития цитостатической болезни при химиотерапии опухо-

лей, торможения их роста и метастазирования является установленным фактом (см. главы 3 и 4). Мы считаем целесообразным проведение широких клинических исследований по изучению эффективности применения адаптогенов при онкологических и аутоиммунных заболеваниях.

Таблица 8.1

Сравнительная характеристика фармакологических эффектов экстрактов, полученных из высших растений семейства аралиевых и из высших грибов семейства трутовых

Показатели	Фармакологические эффекты экстрактов, полученных			
	из растений	источник	из грибов	соб. данные
Поведенческая активность здоровых и больных животных	отсутствие угнетения, повышение	100, 102, 112, 147, 148, 173–176, 210, 213, 229, 237, 242, 245, 278, 280, 281	отсутствие угнетения, повышение	табл.: 4.2; 5.1 и 5.2; рис. 5.1; 9, 10, 17, 23, 24, 26, 31, 32, 35, 36
Физическая работоспособность утомленных животных	повышение	40, 100, 102, 211, 212, 231, 237, 242, 280, 281	повышение	глава 5, с.44; 8, 17, 23, 24, 26, 31, 32, 35, 36
Работоспособность здоровых и больных людей	повышение	32, 34, 64, 65, 72, 74, 87, 88, 95, 112, 168, 191, 222, 242–250, 339, 354	повышение	рис. 6.2–6.4; табл. 6.1; 8, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 30, 33, 34, 36
Стрессопротекторная активность на моделях:				
а) иммобилизационного стресса на спине;	имеется	46, 67, 77, 100, 199, 213, 231, 237	имеется	табл. 2.2; 3, 8, 11, 20, 23, 24,
б) гипоксий различного генеза;	имеется	140, 149, 231, 237, 280, 281, 333	имеется	26, 29, 35, 36 табл. 2.3 и 2.4;
в) перегревания в термокамере	имеется	102, 152, 169, 170, 202, 220, 222	имеется	3, 4, 8, 11, 24, 35 табл. 2.5; 3, 35
Резистентность к интоксикациям цитостатиками и другими веществами	повышение	85, 108, 129, 136, 231, 237, 239, 245, 271, 337	повышение	табл.3.1 и 5.2; 1, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 21–25, 27, 35, 36
Эффективность химиотерапии при опухолях	повышение	102, 147, 160, 161, 162, 280, 281, 313, 364	повышение	табл. 4.2; 9, 34, 35, 36
Скорость роста и метастазирование опухолей	угнетение	44, 45, 102, 104, 160, 161, 162, 280, 281, 364	угнетение	табл. 4.1 и 4.2; 2, 6, 9, 35
Эксудативная фаза воспаления	угнетение	43, 75, 76, 100, 102	угнетение	рис. 3.1; 1, 8, 35
Гемопоэз и регенерация тканей	усиление	100, 190, 280, 313, 322	усиление	5, 12, 28, 35
Резистентность к действию γ-излучения	повышение	47, 83, 190	повышение	табл. 3.2; 3, 5, 7, 8, 35

Примечания: соб. — собственные. В столбце «соб. данные» приведены: а) указания соответствующих номеров таблиц и рисунков; б) ссылки на опубликованные работы научного творческого коллектива, перечень которых представлен в конце заключения. В столбце «источник» даны ссылки на научные работы, представленные в разделе «Литература».

Нами было установлено, что одними из наиболее перспективных высших грибов, пригодных для получения противоопухолевых веществ, являются дереворазрушающие трутовые грибы (табл. 8.1). Противоопухолевая активность выявляется у 76,4–83,7% экстрактов трутовых грибов, вызывающих «белую гниль» древесины (см. главу 4).

Экстракты трутовых грибов удовлетворяют всем критериям предъявляемым к адаптогенам. Они оказывают стрессопротекторное действие; задерживают рост трансплантированных опухолей у животных и, предупреждая развитие цитостатической болезни, усиливают специфическую активность цитостатиков; не влияют на поведенческую активность и физическую работоспособность здоровых неутомленных животных и предупреждают их снижение в условиях стресса, утомления или болезни; повышают умственную работоспособность здорового и больного человека и корригируют седативные эффекты других лекарственных препаратов.

Кроме того, установлено, что адаптогены, полученные как из высших растений семейства аралиевых, так и из трутовых грибов проявляют противовоспалительную и иммуностимулирующую активность, ускоряют регенерацию тканей, оказывают радиозащитное действие (табл. 8.1).

Таким образом, сравнительное исследование биологической активности экстрактов высших растений из семейства аралиевых и высших грибов из семейства трутовых показывает однотипность их действия. На основании проведенных исследований можно утверждать, что **трутовые грибы являются перспективным источником получения адаптогенов нового типа — фунго-адаптогенов**, которые могут найти самое широкое применение в профилактической и лечебной медицине, спортивной и других видах трудовой деятельности здорового человека.

Перечень изобретений, публикаций и выполненных диссертационных работ сотрудниками БГМУ по рассматриваемой проблеме

Авторские свидетельства (А. с.) на изобретения

1. *Переверзев В.А., Шадурская С.К., Балаклеевский А.И., Хоменко А.И., Муравьев И.В., Бережко Т.А., Шабан И.В., Домород О.А.* Способ получения средства, обладающего противовосполительной активностью // А.с. 1473140 А1 СССР, МКИ[4] А 61 К 35/78. – № 4058000/28-14; Заявлено 16.04.86; Зарегистрировано 15.12.88, ДСП. – описание к А.с. – 4 с.
2. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Головко А.И., Стрельников А.В., Юшкевич Е.В.* Способ получения средства, обладающего противоопухолевой активностью // А.с. 1647965 А1 СССР, МКИ[5] А 61 К 35/78. – № 4718940/14; Заявлено 11.07.89; Зарегистрировано 08.01.91, ДСП. – описание к А.с. – 4 с.
3. *Переверзев В.А., Переверзева Е.В., Кубарко А.И., Семененя И.Н., Новиков В.П., Бутько Л.В., Хоменко А.И., Головко А.И.* Вещество, повышающее стрессоустойчивость // А.с. 1813446 А1 СССР, МКИ[5] А 61 К 35/78. – № 4871539/14; Заявлено 08.10.90; Опубл. 07.05.93, Бюл. № 17. – описание к А.с. – 12 с.
4. *Переверзев В.А., Переверзева Е.В., Кубарко А.И., Головко А.И.* Вещество, обладающее гипотермическим действием // А.с. 1827257 А1 СССР, МКИ5 А 61 К 35/78. – № 4802214/14; Заявлено 14.03.90; Опубл. 15.07.93, Бюл. № 26. – описание к А.с. – 4 с.
5. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Хоменко А.И., Стрельников А.В., Переверзева Е.В., Иванов Г.Е., Семенович А.А., Мелентович Л.А., Юшкевич Е.В., Семененя И.Н.* Вещество, стимулирующее регенерацию тканей при комбинированном радиационном повреждении и действии цитостатиков // А.с. 1827258 А1 СССР, МКИ[5] А 61 К 35/78. – № 4836766/14; Заявлено 08.06.90; Опубл. 15.07.93, Бюл. № 26. – описание к А.с. – 6 с.

Статьи, опубликованные в отечественных и зарубежных журналах, а также в рецензируемых сборниках научных работ

6. *Пераверзеў У.А., Кубарко А.І., Стрэльнікаў А.У., Галаўко А.І.* Уплыў водных экстрактаў некаторых губавых грыбоў на пухлінны рост у эксперыменце // Весці АН БССР. Серыя біял. навук. – 1990. – № 6. – С. 83–86.
7. *Переверзев В.А., Хоменко А.И.* Влияние ионизирующего излучения на организм животных и его коррекция радиопротекторами // Сб. Строение органов и систем под влиянием ионизирующей радиации. Под ред. проф. П.И. Лобко. – Мн.: МГМИ, 1991. – С. 81–84.
8. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Переверзева Е.В., Котов Ю.А.* Фунгоадаптогены: сравнительная характеристика адаптогенной активности экстрактов высших растений из семейства аралиевых и высших грибов семейства трутовых // Доклады Академии наук Беларуси. – 1992. – Т. 36, № 6. – С. 567–570.
9. *Пераверзеў У.А., Кубарко А.І., Переверзева А.В., Котаў Ю.А., Іваноў Г.Я.* Папярэджанне экстрактам губы скошанай цытастатычнай хваробы, выклікаемай 6-меркаптапурынам // Весці АН Беларусі. Серыя біялагічных навук. – 1992. – № 5–6. – С. 63–68.
10. *Переверзев В.А., Переверзева Е.В., Иванов Г.Е., Котов Ю.А., Ямщиков А.В.* Коррекция цитотоксического действия 6-меркаптопурина экстрактами высших растений и высших грибов // Сб. научных работ. Влияние химических и медикаментозных препаратов на структурно-функциональные системы организма. Под ред. проф. П.И. Лобко. – Мн.: МГМИ, 1992. – С. 114–122.
11. *Pereverzev V.A., Pereverzeva E.V., Shadurskaya S.K., Kotov Y.A.* The role of APUD-system cells and their mediators in the biological effects of adaptogenes // Agents and Actions. – 1993. – Vol. 38. – P. 188–190.

12. *Pereverzev V.A., Pereverzeva E.V., Khomenko A.I.* Histamine-correcting drug pherofunginum and bone tissue regeneration // Agents and Actions. – 1994. – Vol. 41. – P. 121–123.
13. *Переверзева Е.В., Переверзев В.А.* Показатели соматического здоровья студентов и их коррекция адаптогенами // Вестник Смоленской медицинской академии. Медико-биологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 9–12.
14. *Переверзева Е.В., Переверзев В.А.* Бефунгин — как препарат, повышающий качественные показатели умственной работоспособности здорового человека // Вестник Смоленской медицинской академии. Медико-биологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 113–114.
15. *Переверзева Е.В., Переверзев В.А., Григорович Е.С.* Соматическое здоровье студентов-медиков и способы его укрепления // Сб. стат. межд. научно-практ. конф. «Здоровье студенческой молодежи: достижения науки и практики на современном этапе» / Под. ред. акад. В.А. Соколова и др. – Мн., 1999. – С. 90–97.
16. *Переверзева Е.В.* Фунгоадаптогены — средства укрепления здоровья // Молодежь третьего тысячелетия: гуманитарные проблемы и пути их решения: Сб. научных статей в 3-х томах. Общий сост. и науч. ред. проф. В.Н. Соколов. – Одесса: ИСЦ, 2000. – Том. II. – С. 471–479.
17. *Pereverzeva E.V., Pereverzev V.A.* Role of biogenic amines in actions of adaptogens on body temperature and behavioral activity of animals in thermoneutral conditions // Сб. научных статей "Basic and Applied Thermophysiology" Edited by Prof. Dr. V.N. Gourine, Prof. Dr. V.A. Kulchitsky (Minsk, Belarus), Prof. Dr. B. Tzschentke (Berlin, Germany). – Minsk: Polibig, 2000. – P. 232–235.
18. *Переверзева Е.В., Кубарко А.И., Переверзев В.А.* Анализ влияния на умственную работоспособность здоровых людей бефунгина в сравнении с элеутерококком и женьшенем // Сб. ст. Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования. В 2 т. Т. 2. – Мозырь: изд. дом «Белый ветер», 2000. – С. 198–200.
19. *Переверзева Е.В.* Анализ влияния бефунгина на умственную работоспособность больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка, леченных блокатором H_2-гистаминовых рецепторов гистаком // Сб. научных работ «Труды молодых ученых». Под общ. ред. проф. С.Л. Кабака. – Мн.: МГМИ, 2001. – С. 116–122.
20. *Переверзев В.А., Переверзева Е.В., Зинчук В.В., Дремза И.К., Ала Авад, Парфеевец А.П.* Сравнительная характеристика антистрессорной активности экстрактов трутовых грибов и растений семейства аралиевых // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2003.– № 4. – С. 18–22.

Тезисы докладов международных и республиканских конференций

21. *Переверзев В.А., Семененя И.Н., Касап В.А., Котов Ю.А.* Влияние средства, полученного из растительного сырья на некоторые показатели системы крови при иммобилизационном стрессе // 1 съезд иммунологов Белоруссии. Тез. докл. съезда. – Мн., 1990. – С. 18–19.
22. *Переверзев В.А., Иванов Г.Е., Стрельников А.В., Семененя И.Н.* Изменения системы крови при действии 5-фторурацила и их коррекция субстанцией из растительного сырья // Конф. молод. ученых и специалистов. Тез. докл. конф. – Донецк, 1990. – С. 44–45.
23. *Переверзев В.А., Иванов Г.Е., Стрельников А.В.* Изменения системы крови при действии 5-фторурацила и их коррекция субстанцией из растительного сырья // Тез. научных работ межреспубликанской студенческой научной конференции. – Гродно, 1990. – С. 54–55.
24. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Переверзева Е.В.* Адаптогенное действие экстрактов трутовых грибов, вызывающих белую гниль древесины // Тезисы докладов VIII съезда БФО. – Мн., 1990. – С. 64.
25. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Переверзева Е.В.* Адаптогенная активность водных экстратов трутовых грибов // Тез. докл. конф. «Экол. патол. и ее фармакокоррекция». – Чита, 1991. – Ч. 2. – С. 61–62.

26. *Ivanov G.E., Pereverzev V.A., Strelnikov A.V.* 5-ftoruracil acute toxicity decreasing with the substance made of superjor fungi // 7-th Internat. Med. Scien. Stud. Congr. – Istambul, 1991. – P. 92–93.
27. *Pereverzev V.A., Kubarko A.I., Pereverzeva E.V., Shadurskaya S.K.* Apud-system cells and their biologically active agents histamine and serotonine as eventuel mediators of the phyto-and fungoadaptogenes // Abstracts XXI Ann. Meeting EHRS. – Malaga/Spain, 1992. – P. 26.
28. *Pereverzev V.A., Pereverzeva E.V., Kotov Y.A., Antonovich T.N.* Pro-and Antihistamine activity of "Pherofungimun" Fungoadaptogene // Abstracts XXII Ann. Meeting EHRS. – Cologne/ Germany, 1993. – P. 128.
29. *Pereverzev V.A., Pereverzeva E.V., Shadurskaya S.K., Khomenko A.I.* Histamine correcting preparations and osseous tissue regeneration // Abstracts XXII Annual Meeting EHRS. – Cologne/Germany, 1993. – P. 127.
30. *Кубарко А.И., Переверзев В.А., Переверзева Е.В.* Изменения в системе про- и антиоксидантного равновесия в крови при иммобилизационном стрессе и их предупреждение адаптогенами // Кислород и свободные радикалы. Международный симпозиум. Гродно, 19–22 ноября 1996 г. Тезисы докладов. – Гродно, 1996. – С. 107.
31. *Переверзева Е.В., Кубарко А.И., Переверзев В.А., Котов Ю.А.* Анализ влияния экстрактов, полученных из плодовых тел трутовых грибов и из растений семейства аралиевых, на некоторые показатели психофизиологических реакций и умственной работоспособности человека // IX Республиканский съезд терапевтов. Минск, 13–15 ноября 1996 г. Тезисы докладов. – Мн., 1996. – С. 187.
32. *Переверзева Е.В.* Сравнительный анализ действия экстрактов трутовых грибов и экстрактов растений семейства аралиевых на общефизическую выносливость и ориентировочно-исследовательскую активность животных // Тез. докл. Республиканской научной конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы современной медицины»: Тез. докл.; под ред. проф. С.Л. Кабака. – Мн.: МГМИ, 1997. – С. 67–69.
33. *Pereverzeva E.V.* Biogenic amines [histamine, serotonin and catecholamines] significance in adaptogenesactions on animals body temperature and behavioral activity // Abstracts XXVII-th. Meeting European Histamine Research Society. – Lodz/Poland, 1998. – P. 11.
34. *Pereverzev V.A., Pereverzeva E.V., Malaya T.V.* Investigations of psychophysiology indices of patients with duodenum peptic ulcer desease the background of H_2-receptor blocer treatment // Abstracts XXVII-th. Meeting European Histamine Research Society. – Lodz/Poland, 1998. – P. 12.
35. *Переверзева Е.В., Переверзев В.А., Григорович Е.С.* Оценка соматического здоровья студентов-медиков // Тез. мат. межд. научно-практ. конференции «Здоровье студенческой молодежи: достижения науки и практики на современном этапе». – Минск, 8–9 декабря 1999. – С. 122–124.
36. *Кубарко А., Балаклеевский А., Семенович А., Трофименко А., Григорович Е., Переверзев В.* Некоторые подходы к определению резервов функций организма спортсменов и оптимизации тренировочного процесса // Тез. докл. V Междунар. науч. конгресса «Олимпийский спорт и спорт для всех». – Мн.: Бел. гос. акад. физ. культуры, 2001. – С. 430.

Защищенные диссертации

37. *Переверзев В.А.* Роль серотонина, гистамина и антиоксидантов в механизмах адаптации млекопитающих к острому действию экстремальных факторов внешней среды // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Мн., 1996. – 177 с. – главы 6 и 7. – С. 95–126, 129–134.
38. *Переверзева Е.В.* Состояние поведенческой активности животных и умственной работоспособности человека в условиях влияния экстрактов трутовых грибов и растений семейства аралиевых // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Мн., 2002. – 95 с.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.Г.* Человек и противоокислительные вещества. – Л.: Наука, 1985. – 232 с.
2. *Абу Али Ибн Сина* Канон врачебной науки / Перевод с арабского. В 6 книгах. – Ташкент: Фан, 1982. – Книга 2. – 831 с.
3. *Абуладзе Г.В.* // Известия АН ГССР. Серия биол. – 1983. – Т. 9, № 3. – С.156–164.
4. *Агишева К.Н., Илюхин И.А.* // Тез. докл. IV Всес. съезда ревматол. – Мн., 1991. – С. 6.
5. *Айрапетянц М.Г., Гуляева Н.В.* // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 11. – С. 49–55.
6. *Алешин Б.В.* // Актуальные вопросы современной эндокринологии. – М.: Наука, 1981.– С. 6–24.
7. *Аллахвердыев А.Р., Эфендиев Ш.Т., Кафарова Р.З.* // Физиология человека. – 1989. – Т. 15, № 4. – С. 35–39.
8. *Андреева С.М.* // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. – М.–Л., 1961. – С. 144–149.
9. *Анохин К.В.* «Ранние гены» в механизмах обучения и памяти: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.17 / Рос. АМН, НИИ норм. физиологии. – М., 1992. – 40 с.
10. *Анохин П.К.* // Вестник АМН СССР. – 1965. – № 6. – С. 10–18.
11. *Анохин П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
12. *Антонов В.Б.* // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1964. – № 1. – С. 59–60.
13. *Апанасенко Г.Л.* // Валеология: диагностика, средства и практика обеспечения здоровья. – СПб.: Наука, 1993. – С. 49–60.
14. *Апанасенко Г.Л., Науменко Р.Г., Соколовская Г.Н.* и др. // Врачебное дело. – 1988. – № 5. – С. 112–114.
15. *Апанасенко Г.Л., Попова Л.А.* // Медицинская валеология / Серия «Гиппократ». – Ростов-на-Дону: Феникс; Киев: Здоровье, 2000. – 248 с.
16. *Асратян Э.А.* Очерки по физиологии условных рефлексов. – М.: Наука, 1971. – 359 с.
17. *Ассаджиоли Р.* Психосинтез: теория и практика. – М., 1994. – 187 с.
18. *Ассаджиоли Р.* Психосинтез и другие интегративные техники. – М., 1997. – 253 с.
19. *Астрелина Т.А.* // Гематол. и трансфузиол. – 2000. – Т. 45, № 4. – С. 34–38.
20. *Афанасьева Т.Н.* // Актуал. проблемы теор. и хим. медицины. – Мн., 1975. – С. 250–251.
21. *Бабынина Л.Я., Матюха Л.Ф.* // Тез. докл. IV Всес. съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 223–224.
22. *Байкова И.А.* // Психосоматические расстройства (классификация, клиника, диагностика, лечение). – Мн., 1999. – 181 с.
23. *Баймухамедова Р.О., Жакенова М.К.* // Тез. докл. IV Всес. съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 224.
24. *Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А.* // Тез. докл. IV Всес. съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 225–226.
25. *Балаклеевский А.И., Смелянская Г.Н., Гурло Н.Г., Климкович В.А.* // Физиология и биохимия медиаторных процессов. Тез. докл. конф. В 2 ч. – М., 1985. – Ч. 1. – С. 32.
26. *Бандурко Л.Н., Жук Л.И., Улитина Е.Д., Бродский Р.А.* // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорадиологии и патологии. – Обнинск, 1988. – С. 92–96.
27. *Барабой В.А.* // Успехи современной биологии. – 1991. – Вып. 6. – С. 923–931.
28. *Барабой В.А., Коробова Л.М.* // Фармацевтический журнал (УССР). – 1987. – № 1. – С. 65–67.
29. *Барон Дж.Г.* // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. – М.: Медицина, 1989. – С. 226–248.

30. *Басс-Шадхан Х.Ф., Закенфельд Г.К., Зейдака А.А.* и др. // Неспецифические стимуляторы реактивности организма и их применение в онкологии. – Рига: Зинатне, 1977. – С. 5–25.
31. *Батрак Г.Е., Кудрин А.Н.* Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным. – М.: Медицина, 1979. – 72 с.
32. *Беленький Е.Е.* // Материалы к изучению женьшеня и других лекарственных растений Дальнего Востока. Под ред. И.И. Брехмана, И.Ф. Баликова, Г.Э. Куренцова. – Владивосток: Приморское книжное изд-во, 1963. – Вып. 5. – С. 105–110.
33. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Медгиз, 1963. – 231 с.
34. *Бердышев В.В.* // Военно-мед. журнал. – 1981. – № 2. – С. 48–51.
35. *Бернштейн Н.А.* // Психология памяти. Под ред. Ю.Б. Гиппенрейтер и В.Я. Романова. (Серия «Хрестоматия по психологии»). – М.: ЧеРо, 2000. – С. 743–791.
36. *Бертрам К. Катцунг* Базисная и клиническая фармакология: в 2 томах. Т. 1. – М.–СПб.: Бином–Невский Диалект, 1998.
37. *Бехтерева Н.П.* О мозге человека. XX век и его последняя декада в науке о мозге человека. – СПб.: Изд-во «Нотабене», 1997. – 65 с.
38. *Биленко Н.В.* // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. – М.: Наука, 1982. – С. 195–213.
39. *Блок В.* // Экспериментальная психология. Под ред. П. Фросс, Ж. Пиансе. – М., 1970. – С. 97–146.
40. *Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др.* Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – С. 45–47, 131–135, 156–159.
41. *Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф., Стародубцев С.Г.* и др. // Эксперим. и клин. фармакология. – 1994. – № 1. – С. 47–54.
42. *Бондарцев А.С.* Трутовые грибы Европейской части СССР и Кавказа. – М.: Изд-во АН СССР, 1953. – 1002 с.
43. *Брехман И.И.* // Материалы к изучению женьшеня и лимонника. – М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1955. – Вып. 2. – С. 132–139.
44. *Брехман И.И.* Введение в валеологию — науку о здоровье. – Л., 1987. – 126 с.
45. *Брехман И.И.* Валеология — наука о здоровье. – М.: Физкультура и спорт, 1990. – 206 с.
46. *Брехман И.И., Кириллов О.И.* // Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений. – Владивосток, 1966. – Вып. 7. – С. 9–12.
47. *Брехман И.И., Хахам А.И., Оскотский Л.И.* // Материалы к изучению женьшеня и лимонника. – Л., 1958. – Вып. 3. – С. 71–77.
48. *Бройтигам В., Кристиан П., Рад М.* Психосоматическая медицина: Кратк. учебник / Пер с нем. Г.А. Обухова, А.В. Брусыка; Предисл. В.Г. Остраглазова. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 376 с.
49. *Булатов П.К.* // Чага и ее лечебное применение. – Л.: Наука, 1959. – С. 261–271.
50. *Булатов П.К., Березина М.П., Якимов М.А.* // Чага и ее лечебное применение. – Л.: Медгиз, 1959. – С. 7–22.
51. *Булдаков И.М., Нечай С.В., Москаленко О.В.* // Военно-мед. журнал. – 2001. – № 3. – С. 77–79.
52. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: Пер. с английского. – Мн.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
53. *Вайсфельд И.Л., Кассиль Г.Н.* Гистамин в биохимии и физиологии. – М.: Наука, 1981. – 277 с.
54. *Вальдман А.В., Пошивалов В.П.* Фармакологическая регуляция внутривидового поведения. – Л.: Медицина, 1984. – 208 с.
55. *Василенко А.М.* // Природа. – 1990. – № 1. – С. 108–109.
56. *Верховский Ю.Г., Кокина Л.П.* // Фарм. и токсикол. – 1968. – № 2. – С. 209–213.

57. *Водякова Л.М., Гвоздева Н.И., Давыдова С.А.* и др. // Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. – 1978. – № 11. – С. 24–49.
58. *Воронина Т.А.* // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М.: ВИНИТИ, 1989. – С. 125–132.
59. *Восконян В.Л., Василенко Ю.К., Понамарев В.Д.* // Химико-фармацевтический журнал. – 1983. – № 2. – С. 177–180.
60. *Воскресенский О.Н.* О роли свободнорадикального окисления липидов в происхождении атеросклероза и препаратов антиоксидантного действия в его профилактике и терапии / Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Одесский гос. мед. ин-т. – Одесса, 1972. – 30 с.
61. *Воскресенский О.Н.* // Адаптация и адаптогены. – Владивосток, 1977. – С. 91–96.
62. *Габриелян Э.С., Аяроян Э.А., Аконов С.Э.* Физиология и фармакология сосудистой стенки. – Ереван: Изд-во АН Арм. ССР, 1987. – 313 с.
63. *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
64. *Гагаринов В.М., Островская С.А., Астафьев О.М.* и др. // Педиатрия. – 1990. – № 9. – С. 108.
65. *Галанова Л.К.* // Адаптация и адаптогены. – Владивосток, 1977. – С. 126–127.
66. *Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н., Яценко-Хмелевский А.А.* Лекарственные растения. – М.: Высш. шк., 1990. – 542 с.
67. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1977. – 119 с.
68. *Гарнер А., Флемстем Г., Аллен А.* // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. – М.: Медицина, 1989. – С. 248–272.
69. *Гасилин В.С., Сидоренко Б.А.* Стенокардия. – М.: Медицина, 1987. – 240 с.
70. *Гацура В.В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 231 с.
71. *Гацура В.В., Саратиков А.С.* Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1977. – 154 с.
72. *Герасюта М.А., Коваль Т.Н.* // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. – Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1981. – С. 135–138.
73. *Герман А.В., Бездетко Г.Н., Митрохин О.И.* и др. // Химико-фармацев. журнал. – 1982. – № 1. – С. 26–30.
74. *Голиков П.П.* // Материалы к изучению женьшеня и других лекарственных растений Дальнего Востока. Под ред. И.И. Брехмана, И.Ф. Баликова, Г.Э. Куренцова. – Владивосток: Приморское книжное изд-во, 1963. – Вып. 5. – С. 233–235.
75. *Голиков П.П.* // Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений. Под ред. И.И. Брехмана. – Владивосток, 1966. – Вып. 7. – С. 17–26.
76. *Голиков П.П.* Времена года, организм и лечение: (Некоторые аспекты сезонной фармакологии). – Владивосток, 1968. – 171 с.
77. *Голотин В.Г., Гоненко В.А., Зимина В.В.* и др. // Вопросы медицинской химии. – 1989. – № 1. – С. 35–37.
78. *Гольдберг Е.Д.* Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1989. – 468 с.
79. *Гольдберг Е.Д., Новицкий В.В., Сальник Б.Ю.* и др. // Актуальные проблемы фармакол. и поиска новых лек. препаратов. – Томск, 1984. – Том 1. – С. 58–74.
80. *Гончаренко Е.Н., Горская Т.Г., Граевская Е.Я., Козлова М.А.* // Радиобиология. – 1979. – Вып. 3. – С. 368–371.
81. *Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б.* Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности. – М.: Изд-во МГУ, 1980. – 176 с.
82. *Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б.* Химическая защита от лучевого поражения. – М.: Издательство МГУ, 1985. – 248 с.

83. *Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б.* // Успехи современной биологии. – 1991. – Вып. 2. – С. 302–316.
84. *Горбачев В.В., Мрочек А.Г., Сытый В.П.* и др. Диагностика кардиологических заболеваний. – Мн.: Вш. школа, 1990. – 300 с.
85. *Гордейчук Т.Н., Буланов А.Е.* // Новые данные об элеутерококке: Мат. межд. симпоз. по элеутерококку (Москва, 1984). – Владивосток, 1986. – С. 105–109.
86. *Горленко М.Ф., Бондарцева М.А., Гарибова Л.В.* и др. Грибы СССР. – Л.: Наука, 1980. – 516 с.
87. *Горшков П.П.* // XX сессия Комитета по изучению женьшеня и других лекарственных растений Дальнего Востока. Мат. докл. симпозиума. – Владивосток, 1962. – С. 53–54.
88. *Горшков П.П.* // Материалы к изучению женьшеня и других лекарственных средств Дальнего Востока. – Владивосток, 1966. – Вып. 7. – С. 213–219.
89. *ГОСТ 21564-76.* Трутовик лекарственный. Технические требования по продукции поставляемой на экспорт. – Взамен ОСТ НКВТ 7912/375; Введ. 01.07.77 // Сб. «Лекарственное растительное сырье». – М., 1980. – С. 250–252.
90. *Грибель Н.В.* // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. – Томск, 1984. – Т. 1. – С. 119–124.
91. *Грибель Н.В., Пашинский В.Г.* // Экологическая патология и ее фармакокоррекция. – Чита, 1992. – Ч. 2. – С. 13–14.
92. *Гросс Ф., Пиша З., Страссер Т.* Организация борьбы с артериальной гипертензией. Практическое руководство для врачей и вспомогательного медицинского персонала. Перевод с англ. – Женева: ВОЗ, 1986. – М.: Медицина, 1986. – 87 с.
93. *Гроудон Дж.Х.* // Внутренние болезни. В 10 кн. Кн. 1 / Пер. с англ. Под ред. Е. Браунвальда и др. – М.: Медицина, 1993. – С. 205–231.
94. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Наука, 1978. – 293 с.
95. *Далингер О.И.* // Стимуляторы центральной нервной системы. – Томск, 1966. – С. 112–114.
96. *Данилова Н.Н.* Психофизиологическая диагностика функциональных состояний. – М.: МГУ, 1992. – С. 4–5, 157–158, 179–180.
97. *Данилова Н.Н.* Психофизиология: Учебник для вузов. – М.: Аспект Пресс, 1998. – 373 с.
98. *Данилова Н.Н., Крылова А.Л.* Физиология высшей нервной деятельности. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. – 480 с.
99. *Дардымов И.В.* // Материалы к изучению женьшеня и других лекарственных растений Дальнего Востока. – Владивосток: Приморское книжное изд-во, 1963. – Вып. 5. – С. 245–248.
100. *Дардымов И.В.* Женьшень, элеутерококк. – М.: Наука, 1976. – 183 с.
101. *Дардымов И.В.* Механизмы действия препаратов женьшеня и элеутерококка. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1987. – 39 с.
102. *Дардымов И.В., Хасина Э.И.* Элеутерококк: Тайны «Панацеи». – СПб.: Наука, 1993. – 125 с.
103. *Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И.* и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
104. *Дементьева Л.А.* // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. – Томск, 1984. – Т. 1. – С. 113–116.
105. *Демченко И.Т.* // Успехи физиол. наук. – 1994. – № 2. – С. 97–102.
106. *Денисов И.Н., Кветной И.М.* Хирургическая патология «АПУД-системы» (клиническая морфология, диагностика, принципы лечения). – Куйбышев: Изд-во «Волжская коммуна», 1980. – 32 с.

107. *Деревянко Е.А.* Интегральная оценка работоспособности при умственном и физическом труде. – М.: Экономика, 1976. – 76 с.
108. *Джоев Ф.К.* // Опосредованное воздействие на опухолевый процесс. Мат. докл. конф. – Л., 1963. – С. 39–41.
109. «Дзяйцхар мигчжан» — памятник тибетской медицины / Отв. ред. Б.Б. Бадараев. – Новосибирск: Наука, 1985. – 87 с.
110. *Дормидонтов Е.Н., Фризен Б.Н., Охапкина О.В.* // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 243.
111. *Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимов Л.Ф.* // Лабораторное дело. – 1983. – № 10. – С. 30–33.
112. *Дубовик Б., Курченков А., Драница В.* и др. // «Олимпийский спорт и спорт для всех»: тез. V междунар. науч. конгр.; Гл. ред. М.Е. Кобринский. – Мн.: Белорусская государственная академия физической культуры, 2001. – С. 13.
113. *Еременко М.В.* // Высшие грибы и их физиологически активные соединения / Под ред. проф. А.А. Федорова. – Л.: Наука, 1973. – С. 54–56.
114. *Еременко М.В.* // Высшие грибы и их физиологически активные соединения / Под ред. проф. А.А. Федорова. – Л.: Наука, 1973. – С. 57–59.
115. *Жердецкая Е.М., Зубрицкий М.К.* // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 249.
116. *Журавлев А.И.* // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и паталогии. – М.: Наука, 1982. – С. 3–36.
117. *Завражнов В.И.* // Материалы к изучению женьшеня и лимонника. – Л., 1958. – Вып. 3. – С. 56–66.
118. *Загрядский В.П.* // Физиология трудовой деятельности (Основы современной физиологии). – СПб.: Наука, 1993. – Гл. 13. – С. 382–401.
119. *Загрядский В.П., Сулимо-Самуйлло Э.К.* Методы исследования в физиологии труда. – Л.: ЛВМедА, 1991. – 110 с.
120. *Закс А.С., Зильбер А.Л., Капитоненко Т.А.* // Фармакология и токсикология. – 1984. – № 5. – С. 44.
121. *Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В.* Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – Киев: Вища школа, 1983. – 381 с.
122. *Заславская Р.М.* Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. – М.: Медицина, 1991. – 320 с.
123. *Захаров И.А., Касперавичюс М.М.* // Микология и фитопатология. – 1981. – Вып. 1. – С. 66–72.
124. *Зимакова И.Е., Камбург Р.А., Киршин С.В.* // Фармакология и токсикология. – 1980. – № 4. – С. 368–370.
125. *Зиновьев Ю.В., Козлов С.А., Савельев О.Н.* Резистентность к гипоксии. – Красноярск: Изд-во Красноярского ун-та, 1988. – 176 с.
126. *Зориков П.С.* // Биологически активные вещества растительного происхождения. – Уссурийск, 1973. – Вып. 1. – С. 9–17. Деп. ВИНИТИ № 732–74.
127. *Зюбан А.Л., Медведев В.И.* // Физиология трудовой деятельности (Основы современной физиологии). – СПб.: Наука, 1993. – Гл. 12. – С. 365–381.
128. *Иванченко В.А.* Растения и работоспособность. – М.: Знание, 1984. – 64 с.
129. *Казначеев В.П., Егунова М.М., Куликов В.Ю.* и др. // Актуальные вопросы адаптации человека в условиях Крайнего Севера и Антарктиды. – Новосибирск, 1976. – С. 3–15.
130. *Казин Э.М., Никифоров О.А., Федоров А.Ф., Парфенов С.Г.* // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, № 3. – С. 145–149.

131. *Калия Е.С., Санько Н.М.* // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 152.
132. *Калмыкова В.И.* // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. – М.: Наука, 1982. – С. 181–195.
133. *Капич А.М., Леонтьев Ю.М., Конопля Я.Ф., Войт С.П.* // Весці АН БССР. Сер. біял. навук. – 1991. – № 5. – С. 58–2.
134. *Карвасарский Б.Д.* Неврозы. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 576 с.
135. *Каримов Х.Я., Салиев Т.С., Латыпова Р.Р.* // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 153.
136. *Карпова Г.В., Шубина Т.С.* // Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1971. – Т. 3. – С. 223–229.
137. *Кветной И.М.* // Успехи физиологических наук. – 1987. – № 1. – С. 84–102.
138. *Кевра М., Кевра В.* // «Олимпийский спорт и спорт для всех»: тез. V межд. науч. конгр. Гл. ред. М.Е. Кобринский. – Мн.: Бел. гос. акад. физ. культуры, 2001. – С. 20.
139. *Киро Асано, Цуеси Сайто, Хиромицу Танака, Стару Эномото.* Способ получения полисахаридов, обладающих противоопухолевым действием. – Патент 2428806 Япония, МКИ[3] А 61 К 35 / 70. – описание к патенту, 4 с.
140. *Ковалев Г.В., Спасов С.С., Богачев Н.А.* // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. – Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1981. – С. 51–56.
141. *Ковалева Л.Г.* Острые лейкозы. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
142. *Коган А., Кудрин А.* // Врач. – 1991. – № 9. – С. 37–40.
143. *Коган А.Х., Орынбасарова К.К.* // Тез. докл. IV Всес. съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 111.
144. *Козлов Г.С., Носков С.М., Широкова Л.Ю.* и др. // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 259–260.
145. *Козлов Н.Б.* Гипертермия: биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1990. – 104 с.
146. *Козлов Н.Б., Забросаева Л.И., Лейтман М.Б.* // Вопросы медицинской химии. – 1980. – № 1. – С. 130–133.
147. *Колотин Ю.Г.* // Матер. науч. конф. по фармакологии и лекарств. применению элеутерококка колючего. – Л.., 1961. – С. 30–32.
148. *Колотин Г.Ф., Бойко С.Н.* // Мат. к изучению женьшеня и других лекарственных растений Дальнего Востока. – Владивосток, 1963. – Вып. 5. – С. 257–259.
149. *Константинов А.А., Михайлова Л.И.* // Физиология и патология механизмов адаптации организма человека к климато-географическим и производственным условиям Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Тез. докл. конф. – Хабаровск, 1980. – С. 10–11.
150. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токорев В.Е.* // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
151. *Кременевская С.И., Гульман В.Я., Зацепина Э.П., Королев С.М.* // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1991. – Т. 77, № 2. – С. 124–129.
152. *Крендаль Ф.П., Левина Л.В., Чубарев В.Н.* и др. // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. – Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1981. – С. 123–130.
153. *Кубарко А.И., Переверзев В.А., Переверзева Е.В.* // Кислород и свободные радикалы. Межд. симп. Тез. докл. – Гродно, 1996. – С. 107.
154. *Кудряшов Ю.Б.* // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. – М.: Наука, 1982. – С. 169–181.
155. *Кудряшова З.Н., Туткевич В.М., Захарич Ф.Ф., Сержанина Г.И.* Грибы наших лесов. – Мн.: Ураджай, 1965. – 195 с.
156. *Куртикайте Г., Матулис А., Редайтене А.* // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 265.

157. *Кушманова О.Д.* // Лабораторное дело. – 1973. – № 5. – С. 289–291.
158. *Лагошняк А.Р.* Эффективность сочетанного использования методов коррекции пограничных функциональных состояний операторов авиакосмического профиля. Авт-т дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996. – 19 с.
159. *Ладынина Е.А., Морозова Р.С.* Фитотерапия. – Л.: Медицина, 1987. – 208 с.
160. *Лазарев Н.В.* // Вопросы онкологии. – 1962. – № 8. – С. 98–105.
161. *Лазарев Н.В.* // Опосредованное воздействие на опухолевой процесс. Мат. докл. конф. – Л., 1963. – С. 52–55.
162. *Лазарев Н.В.* // Новое в биологии и медицине. – Л., 1964. – Вып. 2. – С. 24–40.
163. *Легостаев Г.Н.* Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 5. – С. 135–137.
164. *Лекарственные растения / Под ред. А.Ф. Гаммерман, И.Д. Юревич. – Мн.: Наука и техника, 1968. – 388 с.*
165. *Лекарственные* средства, применяемые в медицинской практике в СССР / Под ред. М.А. Клюева. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.
166. *Леонтьев А.Н.* // Психология памяти. Под ред. Ю.Б. Гиппенрейтер, В.Я. Романова (Серия «Хрестоматия по психологии»). – М.: ЧеРо, 2000. – С. 626–652.
167. *Ли Хва Рен, Васильев А.В., Орлов А.Н.* и др. // Вопросы питания. – 1989. – № 1. – С. 16–19.
168. *Линг* Зи — Женьшень. Инструкция на применение. Центральный государственный фармацевтический завод 26-ОРС. – Хошимин / Вьетнам, 1996. – 4 с.
169. *Линденбратен В.Д.* // Элеутерококк и женьшень. Тез. докл. симп. – Владивосток: СО АН СССР, 1962. – С. 22.
170. *Линденбратен В.Д., Крылов С.Д.* // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 1964. – № 3. – С. 75–76.
171. *Лишманов Ю.Б., Трифонова Ж.В., Цибин А.Н.* и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1987. – № 4. – С. 422–424.
172. *Лукьянова Л.Д.* // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М.: ВИНИТИ, 1989. – С. 11–44.
173. *Лупандин А.В.* // Лекарственные средства Дальнего Востока. – Хабаровск: Изд-во ДВНЦ АН СССР, 1970. – Вып. 10. – С. 95–98.
174. *Лупандин А.В.* // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1989. – № 8. – С. 1083–1088.
175. *Лупандин А.В.* // Успехи физиологических наук. – 1991. – № 1. – С. 20–40.
176. *Лупандин А.В., Лапаев И.И.* Лимонник. – Хабаровск: Хабар. кн. изд-во, 1981. – 128 с.
177. *Майдан В.А., Кузьмин С.Г., Рыжак Г.А.* Применение цитаминов в военно-медицинской практике: Методические рекомендации. – Спб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 56 с.
178. *Макаров Р.Н.* // Молодежь третьего тысячелетия гуманитарные проблемы и пути их решения: Сб. научных статей в 3-х томах / Общий сост. и науч. ред. проф. В.Н. Соколов. – Одесса: ИСЦ, 2000. – Том. II. – С. 431–439.
179. *Малышев В.В., Петрова В.А., Манухин Б.Н.* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1985. – № 3. – С. 267–269.
180. *Манько Ю.К., Пухальская Е.П.* // Опосредованное воздействие на опухолевый процесс. Мат. докл. конф. – Л., 1963. – С. 59–60.
181. *Марголина Л.Т., Смирнова Л.Г., Кост Е.А.* и др. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям / Под ред. Е.А. Кост, Л.Г. Смирновой. – М.: Медицина, 1964. – 959 с.
182. *Мартынова Е.Я.* // Высшие грибы и их физиологически активные соединения. – Л.: Наука, 1973. – С. 83–90.
183. *Мартынова Е.Я.* // Высшие грибы и их физиологически активные соединения. – Л.: Наука, 1973. – С. 91–93.

184. *Мартынова Е.Я., Глинская Л.А.* // Высшие грибы и их физиологически активные соединения. – Л.: Наука, 1973. – С. 115–120.
185. *Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б.* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1989. – № 6. – С. 662–665.
186. *Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б., Маслов Л.И.* // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1993. – № 3. – С. 269–271.
187. *Марцонь Л.В., Шепельская Н.Р.* // Гигиена и санитария. – 1980. – № 7. – С. 46–47.
188. *Матвеев Е.В., Надеждин Д.С., Зуев Л.Н., Васильев А.А.* // Медицинская техника. – 1996. – № 1. – С. 46–47.
189. *Матлина Э.Ш., Рахманова Т.Б.* // Методы исследований некоторых систем нейрогуморальной регуляции. – *М.: 1 МОЛМИ, 1967. – С. 136–143.*
190. *Матюхин В.А., Маянский Г.М.* // Материалы к изучению женьшеня и других лекарственных растений Дальнего Востока. – Владивосток, 1963. – Вып. 5. – С. 44–47.
191. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. В 2 т. Т. 1. и Т. 2. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. – Т. 1, 540 с. – С. 134–136. – Т. 2, 608 с. – С. 180.
192. *Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И.* Фармакология антидепрессантов. – М.: Медицина, 1983. – 243 с.
193. *Медведев В.И., Зараковский Г.М. Степанова Г.Б.* // Физиология человека. – 1995. – Т. 21, № 6. – С. 5–13.
194. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
195. *Меерсон Ф.З.* // Патолог. физиол. и эксперим. терапия. – 1986. – № 3. – С. 9–19.
196. *Мелехин В.Д.* // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 170.
197. *Методические* указания по экспериментальному и клиническому изучению радиопротекторов / Минздрав СССР. – М., 1978. – 32 с.
198. *Мещерякова С.А., Герасимова Т.И.* // Лаб. дело. – 1974. – № 11. – С. 670–672.
199. *Микаелян Э.М., Барсегян Л.А., Мхитарян В.Г.* // Журнал экспериментальной и клинической медицины. – 1986. – Т. 26. – С. 421–425.
200. *Миролюбов А.В.* Использование искусственных функциональных связей мозга для регуляции психофизиологических состояний человека. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб.: ВМА, 1996. – 48 с.
201. *Методические* рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. проф. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 23 с.
202. *Молоковский Д.С.* // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока. Тез. докл. конф. – Томск, 1986. – С. 104.
203. *Морозкина Т.С., Далидович К.К.* Питание в профилактике и лечении рака. – Мн.: ООО «Дебор», 1998. – 352 с.
204. *Морозкина Т.С., Суколинский В.Н., Стрельников А.В.* // Вопросы медицинской химии. – 1991. – № 6. – С. 59–61.
205. *Морозкина Т.С.* // Здравоохранение Белоруссии. – 1993. – № 8. – С. 11–15.
206. *Морозов И.А., Хомерики С.Г.* // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорадиологии и патологии. – Обнинск, 1988. – С. 109–113.
207. *Морозов И.С., Жирнов Е.Н., Епишкин Г.К.* и др. // Функциональные состояния человека и методы его исследования. Под ред. М.В. Фролова. – М.: Наука, 1991. – С. 3–8.
208. *Муратова Г.П., Мальцева Л.Ф., Рудзит Э.А.* // Вопросы онкологии. – 1974. – № 2. – С. 57–60.
209. *Навашин С.М., Вядро М.М.* Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Серия онкология. – 1989. – Т. 21. – 186 с.

210. *Наджарян А.В.* // Актуальные проблемы современной медицины: Тез. докл.; под ред. проф. С.Л. Кабака. – Мн.: МГМИ, 1997. – С. 55–57.
211. *Наджарян А.В.* // Актуальные проблемы современной медицины: Тез. докл.; под ред. проф. С.Л. Кабака. – Мн.: МГМИ, 1997. – С. 57–58.
212. *Наджарян А.В.* // Актуальные проблемы современной медицины: Тез. докл.; под ред. проф. С.Л. Кабака. – Мн.: МГМИ, 1997. – С. 58–59.
213. *Наджарян А.В.* // Труды молодых ученых. Под общ. ред. проф. С.Л. Кабака. – Мн.: МГМИ, 2001. – С. 66–71.
214. *Насонова В.А., Сигидин Я.А.* Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
215. *Нейронные* механизмы ориентировочного рефлекса. Сб. ст. под ред. проф. Е.Н. Соколова, О.С. Виноградовой. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1971. – 432 с.
216. *Нивинская Н.М., Пухальская Е.Ч., Люфачун А.С.* // Опосредованное воздействие на опухолевый процесс. Мат. докл. конф. – Л., 1963. – С. 68–69.
217. *Низковская О.П., Милова П.Н.* // Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. – М.–Л.: Наука, 1966. – С. 5–9.
218. *Новиков В.С., Горанчук В.В.* // Военно-мед. журнал. – 1994. – № 9. – С. 53–58.
219. *Новиков В.Е., Катунина Н.П.* // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2002. – № 3. – С. 9–10.
220. *Новожилов Г.Н.* // Военно-медицинский журнал. – 1981. – № 2. – С. 39–42.
221. *Новожилов Г.Н., Положенцев С.Д.* // Междунар. мед. обзоры. – 1993. – № 3. – С. 149–152.
222. *Новожилов Г.Н., Сильченеко К.К.* // Физиол. человека. – 1985. – № 2. – С. 303–306.
223. *Обухова Л.К., Эмануэль Н.М.* // Итоги науки и техники. Сер. общие проблемы биологии. – М.: ВИНИТИ, 1984. – Т. 4. – С. 44–80.
224. *Осадчук Н.А.* // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорадиологии и патологии. – Обнинск, 1988. – С. 120–123.
225. *Павлов И.П.* Полное собрание сочинений. Изд. 2-е. дополненное. Т. IV. – М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1951. – 451 с.
226. *Панаитеску Г., Попеску Э.* Современная медикаментозная патология. – М.: Медицина, 1976. – 443 с.
227. *Пастушенков Л.В.* Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М.: ВИНИТИ, 1989. – С. 188–224.
228. *Пашинский В.Г., Грибель Н.В., Воронова О.Л.* и др. // Актуальные проблемы современной онкологии. – 1987. – № 5. – С. 64–67.
229. Пераверзеў У.А., Кубарко А.І., Пераверзева А.В. і інш. // Весці АН Беларусі. Серыя біялагічных навук. – 1992. – № 5–6. – С. 63–68
230. *Пераверзеў У.А., Кубарко А.І., Стрэльнікаў А.У., Галауко А.І.* // Весці АН БССР. Серыя біял. навук. – 1990. – № 6. – С. 83–86.
231. *Переверзев В.А.* Роль серотонина, гистамина и антиоксидантов в механизмах адаптации млекопитающих к острому действию экстремальных факторов внешней среды // Диссертация на соис. уч. ст. д-ра мед. наук. – Мн., 1996. – 177 с.
232. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Балаклеевский А.И., Губкина Н.И.* // Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 1992. – № 6. – С. 48–53.
233. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Головко А.И.* и др. Способ получения средства, обладающего противоопухолевой активностью. Описание к А.с. на изобретение № 1647965 А1 СССР, МКИ[5] А 61 К 35/78. – 4 с.
234. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Переверзева Е.В.* // Тезисы докладов VIII съезда БФО. – Мн., 1990. – С. 64.

235. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Переверзева Е.В.* // Тез. докл. конф. «Экол. патол. и ее фармакокоррекция». – Чита, 1991. – Ч. 2. – С. 61–62.
236. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Переверзева Е.В.* и др. Вещество, повышающее стрессоустойчивость. Описание к А.с. на изобретение № 1813446 А 1 СССР МКИ[5] А 61 К 35/78. – 12 с.
237. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Переверзева Е.В., Котов Ю.А.* // Доклады Академии наук Беларуси. – 1992. – Т. 36, № 6. – С. 567–570.
238. *Переверзев В.А., Кубарко А.И., Хоменко А.И.* и др. Вещество, стимулирующее регенерацию тканей при комбинированном радиационном повреждении и действии цитостатиков. Описание к А.с. на изобретение № 1827258 А1 СССР, МКИ[5] А 61 К 35/78. – 6 с.
239. *Переверзев В.А., Переверзева Е.В., Иванов Г.Е.* и др. // Сб. научных работ. Влияние химических и медикаментозных препаратов на структурно-функциональные системы организма. Под ред. проф. П.И. Лобко. – Мн.: МГМИ, 1992. – С. 114–122.
240. *Переверзев В.А., Переверзева Е.В., Кубарко А.И., Головко А.И.* Вещество, обладающее гипотермическим действием. Описание к А.с. на изобретение № 1827257 А1 СССР, МКИ[5] А 61 К 35/78. – 4 с.
241. *Переверзев В.А., Шадурская С.К., Балаклеевский А.И.* и др. Способ получения средства, обладающего противовоспалительной активностью. Описание к авторскому свидетельству (А.с.) на изобретение № 1473140 А1 СССР, МКИ[4] А 61 К 35/78. – 4 с.
242. *Переверзева Е.В.* // Актуальные проблемы современной медицины: Тез. докл.; под ред. проф. С.Л. Кабака. – Мн.: МГМИ, 1997. – С. 67–69.
243. *Переверзева Е.В.* // Молодежь третьего тысячелетия: гуманитарные проблемы и пути их решения: Сб. научных статей в 3-х томах. Общий сост. и науч. ред. проф. В.Н. Соколов. – Одесса: ИСЦ, 2000. – Том. II. – С. 471–479.
244. *Переверзева Е.В.* // Труды молодых ученых. Под общ. ред. проф. С.Л. Кабака. – Мн.: МГМИ, 2001. – С. 116–122.
245. *Переверзева Е.В.* Состояние поведенческой активности животных и умственной работоспособности человека в условиях влияния экстрактов трутовых грибов и растений семейства аралиевых // Дис. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. – Мн., 2002. – 95 с.
246. *Переверзева Е.В., Кубарко А.И., Переверзев В.А.* // Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования. В 2 т. Т. 2. – Мозырь: изд. дом «Белый ветер», 2000. – С. 198–200.
247. *Переверзева Е.В., Кубарко А.И., Переверзев В.А., Котов Ю.А.* // IX Респ. съезд терапевтов. Минск, 13–15 ноября 1996 года. Тезисы докладов. – Мн., 1996. – С. 187.
248. *Переверзева Е.В., Переверзев В.А.* // Вестник Смоленской медицинской академии. Медико-биологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 9–11.
249. *Переверзева Е.В., Переверзев В.А.* // Вестник Смоленской медицинской академии. Медико-биологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 113–114.
250. *Переверзева Е.В., Переверзев В.А., Григорович Е.С.* // Тез. мат. межд. науч.-практ. конф. «Здоровье студенческой молодежи: достижения науки и практики на современном этапе». – Минск, 8–9 декабря 1999. – С. 122–124.
251. *Переверзева Е.В., Переверзев В.А., Григорович Е.С.* // Сб. стат. межд. науч.-практ. конф. «Здоровье студенческой молодежи: достижения науки и практики на современном этапе» / Под. ред. акад. В.А. Соколова и др. – Мн., 1999. – С. 90–97.
252. *Передерий В.Г.* Язвенная болезнь или пептическая язва? – Киев, 1997. – С. 28, 53–65, 115, 122, 125, 133.
253. *Петров В.И., Григорьев И.А., Сергеев В.С., Зарецкий Д.В.* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 125, № 4. – С. 420–424.
254. *Петров В.И., Малышев В.В., Манухин Б.Н., Меерсон В.З.* // Вопросы медицинской химии. – 1985. – Вып. 6. – С. 115–118.

255. *Пидевич И.Н.* Фармакология серотонинореактивных структур. – М.: Медицина, 1977. – 280 с.
256. *Пономаренко В.А.* Страна авиация — черное и белое. – М.: Наука, 1995. – 288 с.
257. *Пономаренко В.А.* // Сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье студенческой молодежи: достижения науки и практики на современном этапе». – Мн., 1999. – С. 97–104.
258. *Пономаренко В.А., Завалова Н.Д.* Авиационная психология. – М.: Институт авиационной и космической медицины, 1992. – 200 с.
259. *Пономаренко В.А., Разумов А.Н.* Новые концепции охраны и восстановления здоровья здорового человека в трудовой деятельности / Под ред. д-ра мед. наук В.С. Шинкаренко. – М.: Изд. дом «Русский врач», 1997. – 149 с.
260. *Пошивалов В.П.* // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1973. – № 8. – С. 72–74.
261. Практическое пособие по основам психосоматической медицины и психотерапии / Под ред. проф. Ф.М. Гайдука. – Мн.: МГМИ, 1996. – 197 с.
262. *Пухальская Е.Ч., Голубкова С.Н., Люфачун А.С.* // Материалы конференции по опосредованному воздействию на опухолевый процесс. – Л., 1963. – С. 70–71.
263. *Пшенникова М.Г.* // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. – № 1. – С. 26–31.
264. *Пшенникова М.Г., Кузнецова Б.А., Шимкович М.В.* и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1990. – № 6. – С. 534–535.
265. *Райхлин Н.Р., Кветной И.М.* // Успехи современной биологии. – 1975. – Т. 79. – С. 444–458.
266. *Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Смирнова Е.А., Андерс В.Н.* // Актуальные вопросы современной эндокринологии. – М.: Наука, 1981. – С. 124–140.
267. *Райхлин Н.Т., Махник Г., Катенкамп Д.* // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорадиологии и патологии. – Обнинск, 1988. – С. 5–19.
268. *Регистр* лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Изд-во 6-е, перераб. и доп. / Гл. ред. Ю.Ф. Крылов. – М.: РЛС-2000, 1992. – 1072 с.
269. *Решетюк А.Л.* // *Физиологические механизмы оптимизации деятельности. Под ред.* В.И. Медведева. – Л.: Наука, 1984. – *С. 85–96.*
270. *Розен П.Д.* // Материалы к изучению женьшеня и лимонника. – Л., 1958. – Вып. 3. – С. 104–105.
271. *Розин М.А.* // Мат. к изучению женьшеня и других лекарственных растений Дальнего Востока. – Владивосток, *1963.* – Вып. *5.* – *С. 123–128.*
272. *Розин М.А.* // Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака. – Л.: Медицина, 1966. – С. 21–55.
273. *Рокитский П.Ф.* Биологическая статистика. – Мн.: Вш. шк., 1973. – 320 с.
274. *Рудаков В.Ф.* // Высшие грибы и их физиологически активные соединения. – Л.: Наука, 1973. – С. 131–133.
275. *Рудаков В.Ф.* // Высшие грибы и их физиологически активные соединения. – Л.: Наука, 1973. – С. 52–53.
276. *Русин В.Я.* // Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова. – 1971. – № 2. – С. 304–305.
277. *Рычагов Г.П., Федотов А.А.* // Советская медицина. – 1973. – № 12. – С. 81–84.
278. *Сабуро Уэно, Чике Есикуми, Фумио Хироси* и др. (Япония) Способ получения полисахаридов, обладающих противоопухолевым действием. – Описание изобретения к патенту № 704431. – 1979. – 4 с.
279. *Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В.* Радиационная фармакология. – М.: Медицина, 1976. – 256 с.
280. *Саратиков А.С.* Золотой корень. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1974. – 154 с.
281. *Саратиков А.С., Краснов Е.А.* Родиола розовая — ценное лекарственное растение. – Томск, 1987. – 254 с.

282. *Сатоскар Р.С., Бандаркар С.Д.* Фармакология и фармакотерапия: В 2 т. Перевод с англ. – М.: Медицина, 1986. – 528 с. и 432 с.
283. *Сейфулла Р.Д.* // Эксперим. и клин. фармакология. – 1994. – № 3. – С. 3–6.
284. *Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г.* // Фармакол. и токсикол. – 1990. – № 6. – С. 3–10.
285. *Сергеев П.В., Сейфулла Р.Д., Дунаев В.Г., Руднев Ю.Н.* // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины. – 1978. – № 2. – С. 169–171.
286. *Серединина С.Б., Бадыштов Б.А., Незнамов Г.Г.* и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 1. – С. 3–12.
287. *Сергеев П.В., Шимановский И.Л.* Рецепторы физиологически активных веществ. – М.: Медицина, 1987. – 396 с.
288. *Сержанин И.П.* // Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака. – Л.: Медицина, 1966. – С. 179–187.
289. *Сивогуб О.А.* Дереворазрушающие грибы — продуценты кормового белка. – М., 1963. – 165 с.
290. *Симаненков В.И.* Психосоматические аспекты предъязвенных состояний и язвенной болезни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1991. – С. 3–5, 27.
291. *Симонов П.В.* Высшая нервная деятельность человека. Мотивационно-эмоциональные аспекты. – М.: Наука, 1975. – 175 с.
292. *Симонов П.В.* Мотивационный мозг. – М., 1987. – 270 с.
293. *Смирнова И.Б., Донцова Г.В., Рахманина О.Н., Константинова М.М.* // Мед. радиология. – 1984. – № 12. – С. 43–46.
294. *Соболев А.С., Жамсаранова С.Д., Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б.* // Радиобиология. – 1974. – Вып. 3. – С. 381–384.
295. *Соколов В.И.* // Материалы к изучению женьшеня и лимонника. – Л., 1958. – Вып. 3. – С. 33–40.
296. *Соколов Е.Н., Шмелев Л.А.* Нейробионика: организация нейроподобных элементов и систем. – *М.: Наука, 1983. – 279 с.*
297. *Соколов С.Я., Замотаев И.П.* Лекарственные растения. – М.: Медицина, 1988. – 464 с.
298. *Соколовский В.В.* // Вопр. мед. химии. – 1988. – № 6. – С. 2–11.
299. *Соколовский В.В., Гончарова Л.Л., Покровская Л.А., Тырнова Е.В.* // Международные медицинские обзоры. – *1993. – № 3. – С. 101–108.*
300. *Справочник* Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: Астра Фарм Сервис, 2001. – 1536 с. – С.: Б-141, 3-181.
301. *Судаков К.В.* Физиология мотиваций. – М., 1990. – 64 с.
302. *Судаков К.В.* Рефлекс и функциональная система. – М.: Медицина, 1997. – 412 с.
303. *Судаков К.В.* // Нормальная физиология. (Курс физиологии функциональных систем). – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – С. 691–705.
304. *Султанов Ф.Ф.* Гипертермия. – Ашхабад: Ылым, 1978. – 223 с.
305. *Тареев Е.М.* Коллагенозы. – М.: Медицина, 1965. – 379 с.
306. *Тарусов Б.Н.* Основы биологического действия радиоактивных излучений. – М.: Медгиз, 1954. – 130 с.
307. *Тимофеев Н.Н.* // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1982. – № 4. – С. 39–48.
308. *Тимофеев Н.Н.* // Физиология человека. – 1985. – № 5. – С. 839–851.
309. *Тимофеев Н.Н.* // Физиол. человека. – 1986. – № 1. – С. 110–125.
310. *Ткаченко Е.Я., Якименко М.А.* // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1971. – № 10. – С. 1540–1542.
311. *Товбушенко М.П.* // Клиническая медицина. – 1995. – Т. 73, № 4. – С. 49–52.
312. *Турова А.Д.* Лекарственные растения СССР и их применение. – М.: Медицина, 1974. – 423 с.

313. *Удинцев С.Н., Яременко К.В.* // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока. Тез. докл. конф. – Томск, 1986. – С. 151–152.
314. *Успенский В.И.* Гистамин. – М.: Госмедиздат, 1963. – 214 с.
315. *Ушаков И.Б., Зорилэ В.И.* // Военно-мед. журнал. – 2001. – № 2. – С. 62–70.
316. *Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Ларский Э.Г.* // Лабор. дело. – 1983. – № 3. – С. 25–27.
317. *Федотов А.А., Родсолайнен Ю.И.* // Клин. медицина. – 1981. – № 7. – С. 22–25.
318. *Физиология* трудовой деятельности (Основы современной физиологии). – Спб.: Наука, 1993. – 528 с.
319. *Фролов М.В.* // Функциональные состояния человека и методы его исследования. Под ред. М.В. Фролова. – М.: Наука, 1991. – С. 3–8.
320. *Фролькис В.В., Горбань Е.Н., Кальтовер В.К.* // Биофизика. – 1985. – Т. 284. – С. 499–502.
321. *Фролькис В.В. Мурадян Х.К.* Экспериментальные пути продления жизни. – М.: Наука, 1988. – 248 с.
322. *Фруентов Н.К.* // Материалы к изучению женьшеня и лимонника. – М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1955. – С. 156–159.
323. *Фурдуй Ф.И.* Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 238 с.
324. *Фурдуй Ф.И., Штирбу Е.И., Хайдарлиу С.Х.* и др. // Известия АН МССР. Серия биол. и хим. наук. – 1982. – № 1. – С. 3–10.
325. *Фурдуй Ф.И., Хайдарлиу С.Х., Штирбу Е.И.* и др. Стресс и животноводство. Под ред. Ф.И. Фурдуй. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 184 с.
326. *Хавинсон В.Х., Черняк С.И., Дьяконов М.М.* // Воен.-мед. ж. – 2001. – № 2. – С. 26–28.
327. *Хайдарлиу С.Х.* Нейромедиаторные механизмы адаптации. – Кишинев: Штиинца, 1989. – 177 с.
328. *Харитонов А.Б.* Психофизиологические механизмы нарушений свойств и структуры сенсорного внимания при неврозах человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996. – 18 с.
329. *Харкевич Д.А.* Фармакология: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 664 с.; с. 326–335.
330. *Хетагорова Л.Г., Романов Ю.А.* // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 63, № 1. – С. 87–89.
331. *Холст Дж., Кнутсен С.С., Иенсен С.Л.* и др. // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. – М.: Медицина, 1989. – С. 106–123.
332. *Хортоломей В.Д.* // Здравоохранение. – 1979. – № 3. – С. 45–47.
333. *Хохлов Г.С.* // Стимуляторы центральной нервной системы. В 2 т. – Томск, 1968. – Т. 2. – С. 123–125.
334. *Храпова Н.Г.* // Липиды, структура, биосинтез, превращения и функции. – М.: Наука, 1977. – С. 157–169.
335. *Храпова Н.Г.* // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. – М.: Наука, 1982. – С. 59–73.
336. *Чеботарев Д.Ф., Фролькис В.В., Коркушко О.В.* и др. Гериатрия: Учеб. пособие / Под ред. Д.Ф. Чеботарева. – М.: Медицина, 1990. – 240 с.
337. *Чеботарь Н.А., Гордейчук Т.Н.* // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. – Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1981. – С. 26–31.
338. *Чепой В.М.* Диагностика и лечение болезней суставов. – М.: Медицина, 1990. – 304 с.
339. *Черненький И.К.* // Материалы к изучению женьшеня и лимонника. Под ред. проф. Н.В. Лазарева. Вып. 2. – М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1955. – С. 166–170.
340. *Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С.* // Лабор. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.

341. *Шадурская С.К.* // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорадиологии и патологии. – Обнинск, 1988. – С. 124–125.
342. *Шайков А.В., Максимов А.А., Соловьев С.К.* // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 126–127.
343. *Шанин С.Н.* Изменения резистентности организма при стрессе и их коррекция фитопрепаратами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996. – 28 с.
344. *Швырков В.Б.* Нейрофизиологическое изучение механизмов поведения. – Л.: Наука, 1978. – 240 с.
345. *Швырков В.Б.* // Успехи физиологических наук. – 1983. – Т. 14, № 1. – С. 45–66.
346. *Швыркова Н.А.* // Функциональные системы организма: Руководство. Под ред. К.В. Судакова. – М.: Медицина, 1987. – С. 307–318.
347. *Шевчук Т.* // «Олимпийский спорт и спорт для всех» тез. V межд. науч. конгр. Гл. ред. М.Е. Кобринский. – Мн.: Бел. гос. академия физической культуры, 2001. – С. 58.
348. *Шепелев А.П.* // Вопросы медицинской химии. – 1976. – Вып. 1. – С. 47–51.
349. *Шепелев А.П.* // Известия АН СССР, Серия биол. – 1977. – № 4. – С. 628–630.
350. *Шиврина А.Н.* Биологически активные вещества высших грибов. – М.–Л.: Наука, 1965. – 197 с.
351. *Шиврина А.Н., Низковская О.П., Фалина Н.Н.* и др. Биосинтетическая деятельность высших грибов. – Л.: Наука, 1969. – 241 с.
352. *Шмярко Я.П., Мазан І.П.* Лекавыя расліны ў комплексным лячэнні. – Мн.: Навука і тэхніка, 1989. – 399 с.
353. *Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И., Гжегоцкий М.Р.* и др. // Гигиена и санитария. – 1980. – № 10. – С. 49–51.
354. *Шустова Т.И., Осьминин Ф.В., Нибуш В.А.* и др. // Физиология человека. – 1987. – № 4. – С. 696–698.
355. *Щербак А.В., Викторов А.П., Тер-Вартанян С.Х.* и др. // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 308.
356. *Щербакова М.Ю., Кузьмина Н.Н., Малиновская В.В., Геворкян М.Г.* // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда ревматологов. – Мн., 1991. – С. 130–131.
357. *Экспериментальная* оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Кляйна (США). – М.: Медицина, 1979. – С. 93–94.
358. *Эмануэль Н.М., Кавецкий Р.Е., Тарусов Б.Н., Седорик Е.П.* Биофизика рака. – Киев: Навукова думка, 1976. – 96 с.
359. *Южаков В.В.* // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорадиологии и патологии. – Обнинск, 1988. – С. 26–37.
360. *Якимов П.А. Андреев С.М., Алексеева Е.В.* // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. – М.–Л., 1961. – С. 121–127.
361. *Якимов П.А., Булатов П.К., Березин М.П.* // Вестник АН СССР. – 1957. – № 4. – С. 88–91.
362. *Якимовский А.А.* Неостриатум, нейромедиаторные механизмы регуляции поведения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1994. – 36 с.
363. *Яковлева Н.Д., Погудина Н.А., Бродский Р.А.* // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорадиологии и патологии. – Обнинск, 1988. – С. 52–55.
364. *Яременко К.В.* Адаптогены как средства профилактической медицины. – Томск, Изд-во Томского ун-та, 1990. – 96 с.
365. *Яременко К.В., Пашинский В.Г., Удинцев С.Н.* и др. // Фармакология и научно-технический прогресс. Тез. докл. съезда. – Ташкент, 1988. – С. 442–443.
366. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных. – М.: Высшая школа, 1988. – 424 с.
367. *Яснецов В.В.* // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1988. – № 8. – С. 174–177.
368. *Ader R., Felten D.L., Cohen N.* Psychoneuroimmunology. – Academic Press, San Diego, 1991.

369. *Aoyama S., Iwakami M.* // Heart J. – 1965. – № 6. – P. 128–143.
370. *An Ovezview, Ove Lundgren.* Neuroimmuno-Physiology of the Gastrointestinal Mucosa. Implications for inflammatory Diseases. Annals of the NewYork Academy of Sciences. Edited by Ron H. Stead, Mary H. Perdue, Helen Cooke et al. – New York, 1993. – Vol. 664. – P. 309–324.
371. *B. Yvente Tache, Esteban Saperas.* Neuroimmuno-Physiology of the Gastrointestinal Mucosa. Implications for inflammatory Diseases. Annals of the NewYork Academy of Sciences. Edited by Ron H. Stead, Mary H. Perdue, Helen Cooke et al. – New York, 1993. – Vol. 664. – P. 353–368.
372. *Brekhman I.I., Dardymov I.V.* // Annual Review of Pharmacology. – 1969. – № 9. – P. 419–430.
373. *Bugajsky A., Chlap Z., GadekMichalska A., Bugajsky I.* // Abstracts XXII Annual Meeting EHRS. – Cologne / Germany, 1993. – P. 80.
374. *Caetano Dorgival, Caetano Shelia, Kramer Maria Helena* // J. bras. psiquiat. – 1999. – Vol. 48, № 7. – P. 307–314.
375. *Chang C.C.* // Int. J. Neuropharmacol. – 1965. – № 3. – P. 643–649.
376. *Derks M., Atterwill C.K., Purcell W.M.* // Abstracts XXIII Annual Meeting EHRS. – Budapest / Hungary, 1994. – P. 15.
377. *Diplock T.* // Arch. vitaminol. et enzymol. – 1982. – № 4. – P. 303–309.
378. *Fristma G.A.* // Amer. J. Ved. Techol. – 1983. – № 3. – P. 453–456.
379. *Fukuzumi K.* Fette, Seifen, Anstrichmitt – 1964. – Vol. 170.– P. 263–271.
380. *Gaddum Y., Giarman N.* // Brit. J. Pharmacol. – 1956. – Vol. 11. – P. 88–92.
381. *Grimelius Z.* Acta Societatis Medicorum Upsaliensis. – 1968. – № 5–6. – P. 271–294.
382. *Hertz F., Cloarec A.* // Life sci. – 1984. – № 8. – P. 713–720.
383. *Ho W.K., Ng T.B., Yeung H.M., Wen H.L.* // Biochem. Pharmacol. – 1985. – № 11. – P. 2044–2046.
384. *Jackic B., Wood D.* Neuroimmuno-Physiology of the Gastrointestinal Mucosa. Implications for inflammatory Diseases. Annals of the New York Academy of Sciences. Edited by Ron H. Stead, Mary H. Perdue, Helen Cooke et al. – New York, 1993. – Vol. 664. – P. 275–283.
385. *Jorgensen H., Knigge U., Kjaer A., Warberg J.* // Abstracts Ann. Meeting EHRS. – Cologne / Germany, 1993. – P. 28.
386. *Justice Alan* // Psychol. Bull. – 1985. – № 1. – P. 108–138.
387. *Kahlson G.* // Lancet. – 1960. – Vol. 1. – P. 67.
388. *Kjaer A., Knigge U., Madsen E.* et al. // Abstracts XXII Annual Meeting EHRS. – Cologne / Germany, 1993. – P. 108.
389. *Knigge U., Kjaer A., Jorgensen H.* et al. // Abstracts Annual Meeting EHRS. – Cologne / Germany, 1993. – P. 32.
390. *Kremzner L.T., Willson J.B.* // Biochem. biophys. acta. – 1961. – Vol. 50. – P. 364–367.
391. *Lapin V.* // Cancer Treat. Repts. – 1979. – № 7. – P. 310–312.
392. *Lindsay B. Hough, Julia W. Nalwalk* // Abstracts XXIII Annual Meeting EHRS. – Budapest / Hungary, 1994. – P. 6.
393. *Lorenz W., Seidel W., Doenike A.* und and. // Klin. Wschr. – 1974. – V. 52. – S. 419–425.
394. *Maickel R.P., Cox R.H., Saillant J.J., Miller F.P.* // Int. J. Neuropharmacol. – 1968. – Vol. 7. – P. 275–281.
395. *Pereverzev V.A., Koubarko A.I., Pereverzeva E.V., Shadurskaya S.K.* // Abstr. XXI Ann. Meeting EHRS. – Malaga / Spein, 1992. – P. 26.
396. *Pereverzev V.A., Pereverzeva E.V., Kotov Y.A., Antonovich T.N.* // Abstracts XXII Annual Meeting EHRS. – Cologne / Germany, 1993. – P. 128.
397. *Pereverzev V.A., Pereverzeva E.V., Shadurskaya S.K., Khomenko A.I.* // Abstracts XXII Annual Meeting EHRS. – Cologne / Germany, 1993. – P. 127.
398. *Pereverzev V.A., Pereverzeva E.V., Shadurskaya S.K., Kotov Y.A.* // Agents and Actions. – 1993. – Vol. 38. – P. 188–190.

399. *Pereverzeva E.V.* // Abstracts XXVII-th. Meeting European Histamine Research Society. – Lodz / Poland, 1998. – P. 11.
400. *Pereverzeva E.V., Pereverzev V.A.* // "Basic and Applied Thermophysiology" Edited by Prof. Dr. V.N. Gourine, Prof. Dr. V.A. Kulchitsky (Minsk, Belarus), Prof. Dr. B. Tzschentke (Berlin, Germany). – Minsk: Polibig, 2000. – P. 232–235.
401. *Sapolsky R.M., Donelly Th.M.* // Endocrinology. – 1985. – № 2. – P. 662–666.
402. *Schauer A.* // Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten. – Springer Verlag: Berlin, 1985. – S. 93–120.
403. *Selye H.* // Endocrinology. – 1937. – Vol. 22. – P. 169–188.
404. *Selye H.* The story of the adaptation syndrome. – Montreal: Acta Med. Publ., 1952. – 225 p.
405. *Selye H.* The stress of life. – New York, Toronto, London: Mc-Graw-Hill Book Co. Inc., 1956. – 196 p.
406. *Selye H.* Stress without distress. – New York: Hodder, 1974. – 171 p.
407. *Selye H.* // Amer. J. Proctol Gastroenterol. and Colon and Rectal Surg. – 1979. – № 4. – P. 18–20.
408. *Shore P.A., Bukhalter A., Kohn V.H.* // J. Pharmacol. – 1959. – № 3. – P. 801–817.
409. *Sklar L.S., Anisman H.* // Psychol. Bull. – 1981. – № 3. – P. 369–406.
410. *Yoshikawa N., Furukawa Y., Murukami M.* et al. // Degistion. – 1982. – № 4. – P. 222–229.
411. *Willner Paul* // Psychopharmacology. – 1984. – Vol. 83, № 1. – P. 1–16.
412. *Jaroslav Klan.* Co vime o houbach. – Praha: Statni Pedagogicke Nakladatelstvi, 1989. – 310 s.
413. *Heinrich Dorfelt, Herbert Gorner.* Die Welt der Pilze. – Urania-Verlag Leipzig. Jena. Berlin, Verlag fur popularwissenschaftliche Literatur, Leipzig, 1989. – 264 s.
414. *Энциклопедический* словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учеб. пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. – СПб.: Специальная литература, 1999. – 407 с. – С. 67, 214–215, 277–278, 301, 314.
415. *Гончарова Т.А.* Энциклопедия лекарственных растений: (лечение травами): В 2-х т. Т. 1. – 3-е изд. испр. и доп. – М.: Изд. дом МСП, 2001. – 560 с. – С. 117–118, 256–260, 370–371.
416. *Гончарова Т.А.* Энциклопедия лекарственных растений: (лечение травами): В 2-х т. Т. 2. – 3-е изд. испр. и доп. – М.: Изд. дом МСП, 2001. – 528 с. – С. 6–7, 113–114, 154–156.
417. *Meyer C.A. Radix Ginseng* // WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1. – Geneva: WHO, 1999. – 289 p. – P. 168–182.
418. *Государственный* реестр лекарственных средств. Официальное издание. – М.: Минздрав России, Фонд фармацевтической информации, 2000.

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ АВТОРА 3

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ПРЕДИСЛОВИЕ 5

Глава I. ТРУТОВЫЕ ГРИБЫ В МЕДИЦИНЕ: ВЧЕРА И СЕГОДНЯ 7

Глава II. АНТИСТРЕССОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ 15

2.1. Повышение устойчивости организма млекопитающих к иммобилизационному стрессу 17

2.2. Антигипоксическая активность экстрактов трутовых грибов 20

2.3. Повышение стрессоустойчивости организма млекопитающих к гипертермии и ожоговому шоку 22

Глава III. АНТИТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ 25

3.1. Цитостатическая болезнь, ее предупреждение и/или лечение экстрактами трутовых грибов и растений семейства аралиевых 25

3.2. Защитное действие экстрактов трутовых грибов при острой лучевой болезни 28

3.3. Другие виды антитоксической активности экстрактов трутовых грибов 30

Глава IV. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ 33

Глава V. ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ 39

Глава VI. ПРИМЕНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФУНГОАДАПТОГЕНОВ ЗДОРОВЫМ И БОЛЬНЫМ ЧЕЛОВЕКОМ 45

6.1. Применение экстракта трутового гриба чаги (препарат «Бефунгин») здоровым человеком 45

6.2. О перспективности использования фунгоадаптогенов в спорте 52

6.3. Применение бефунгина по новому назначению в гастроэнтерологии 53

6.4. О перспективности использования фунгоадаптогенов в кардиологии и ревматологии 55

Глава VII. МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ ФИТО- И ФУНГОАДАПТОГЕНОВ 57

7.1. Влияние адаптогенов на клетки АПУД-системы и на содержание биогенных аминов в крови и в тканях 57
7.2. Роль процессов перекисного окисления липидов в механизмах реализации биологических эффектов фунго- и фитоадаптогенов 62
7.3. Анализ роли апудоцитов и их гормонов, а также процессов перекисного окисления липидов в реализации действия адаптогенов..... 64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 68
ПЕРЕЧЕНЬ изобретений, публикаций и выполненных диссертационных работ сотрудниками БГМУ по рассматриваемой проблеме..... 71
ЛИТЕРАТУРА..... 74