

А. С. Гаврилов¹, А. А. Щеголев³, Е. В. Гусельникова¹, Л. П. Ларионов²,
Н. Д. Бреднева⁴

АДАПТАГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА ЧАГИ

¹ ФГУП Уральский НИИ технологии медпрепаратов, Екатеринбург;

² Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург;

³ Уральский государственный лесотехнический университет, Екатеринбург;

⁴ Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

Наросты растущего на березах гриба-паразита *Inonotus Obliquus* (Чага), применяются в народной медицине, начиная с шестнадцатого века в качестве противоракового, тонизирующего, очищающего кровь и болеутоляющего лекарственного средства [1].

Рассматривая многовековую историю применения препаратов чаги, следует подчеркнуть ведущую роль русских и польских ученых. После многочисленных клинических испытаний препараты чаги (настойка и густой экстракт “Бефунгин”) рекомендованы еще в 1955 году для применения в медицинской практике при лечении хронического гастрита, дискинезии желудочно-кишечного тракта, рака желудка, легких, половых органов [2].

За рубежом и до настоящего времени чага и препараты на ее основе воспринимаются как нечто таинственное, связанное с особенностью русской медицины [3].

Установлено, что чага является нетоксичным веществом и не проявляет заметных побочных эффектов. Прием водных настоев чаги уменьшает боль и улучшает состояние пациента, снимает изжогу. Эти настои применяются также при хроническом гастрите и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая язву [1].

Опубликован отчет Национального Института Рака (США 1960 г.), в соответствии с которым назначенные на ранних стадиях онкообразования препараты чаги эффективны для лечения рака легкого и желудка [4].

Особенный интерес представляют сведения о влиянии водного экстракта на митотический индекс и активность некоторых ферментов опухолевых клеток [5]. Установлено, что экстракт чаги в концентрации от 10 до 2000 мг/мл останавливает рост злокачественных клеток HeLa, вызывает уменьшение уровня клеточного белка [6], оказывает стимулирующее действие на активность каталазы [7].

Установлено, что компоненты, извлеченные из родственных грибов *Inonotus Radiatus*, *Inonotus Sciurinus*, *I. Tabacinus* и *I. Orientalis*, ингибируют рост опухоли Эрлиха и саркомы 180 [8].

Лечебное действие чаги обусловлено присутствием в ее составе хромогенного полифенолкарбонового комплекса, агриковой кислоты, инотодиола, стероидных и терпеноидных соединений [9], стимулирующих усиление иммунного ответа организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды [10], в частности, радиационного облучения.

Известные методы получения лекарственных препаратов чаги предусматривают экстракцию спиртом целевых веществ с последующей переработкой.

Эффективность спиртовых экстрактов определяется только лишь растворимостью хромогенного комплекса и не учитывает другие полезные свойства исходного порошка, в частности, высокую сорбционную активность лигнинового комплекса чаги.

Технология получения густого экстракта предусматривает ступенчатое водное вытяжение в вакууме с последующим введением консервантов (этилового спирта) и солей кобальта [11].

Для повышения эффективности препаратов необходимо внедрение новых способов переработки растительного сырья, например, технологии низкотемпературного размола в среде инертного газа, исключающей окисление биологически-активного комплекса природных соединений [12]. Получаемый при этом мелкодисперсный порошок с размером частиц менее 100 мкм обладает повышенной экстрактивной способностью и, следовательно, биодоступностью.

Целью настоящей работы была разработка эффективной и удобной для потребителя новой лекарственной формы чаги, изучение ее влияние на ремиссию иммунных и кроветворных систем организма после облучения.

Материалы и методы

В качестве основного сырья использовали чагу, соответствующую требованиям [13].

Концентрацию хромогенного комплекса определяли по [13], сорбционную активность чаги определяли по адсорбции метиленового синего [14].

Исследование реологических свойств микронизированного порошка чаги и таблеточных масс осуществляли по [15].

Для получения таблеток порошок чаги смешивали с магнезией карбонатом основным, стеаратом кальция, увлажняли раствором связующего. Влажную массу гранулировали через сито с отверстиями 2 · 15 мм, сушили до влажности 3 – 8 %, гранулировали и таблетировали пуансонами диаметром 11 мм РТМ-41.

Качество таблеток анализировали по методикам [13, 16].

Адаптагенные свойства препарата чаги изучали на крысах линии “Вистар” массой 160 – 180 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

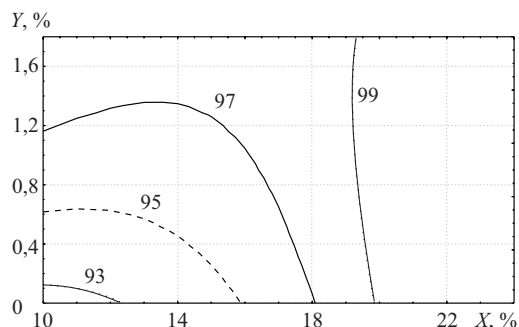


Рис. 1. Влияние концентрации сахара (X) и желатина (Y) на прочность таблеток на истираемость, %

Тонко измельченные таблетки чаги вводили в желудок через зонд в виде 2,5 % водной суспензии 1 раз в сутки ежедневно по 2 мл (4,0 мг хромогенного комплекса /кг массы тела животного) в течение 30 сут. В день облучения препарат вводили за 30 – 60 мин до процедуры.

Крыс облучали 4 раза через 30 мин по 0,5 Гр (суммарная доза 2,0 Гр) с использованием цезиевой установки ИГУР-1.

Выбор дозы основан на данных работ, в соответствии с которыми облучение менее 0,1 Гр не приводит к необратимым, в течение 5 сут, изменениям количества кроветворных клеток у крыс [17]. Доза более 6 Гр вызывает обеднение кроветворной ткани, затем развивается цитопения, которая приводит к гибели животных [18].

В процессе исследований оценивали общее состояние экспериментальных животных, показатели периферической крови и клеточности костного мозга, состояние биохимических процессов, иммунологического статуса организма и морфофункционального состояния отдельных органов. Концентрацию аминокислот в плазме крови определяли на автоматическом анализаторе А-339М методом ионообменной хроматографии. В качестве внутреннего стандарта использовали норлейцин.

Обработку результатов проводили с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни в пакете статистических программ “Statistica v. 5.5” Statsoft (США) [19].

Результаты и обсуждение

В рамках настоящего исследования проводили конструирование состава таблеток, содержащих 0,25 г порошка чаги и 0,05 г магния карбоната основного, необходимого для усиления антацидного действия препарата и биодоступности хромогенного комплекса чаги.

В связи с тем, что порошок чаги обладает плохой сыпучестью (менее 0,15 г/с), смачиваемостью и прессуемостью, целью экспериментов было установить оптимальное соотношение вспомогательных веществ, обеспечивающее заданные технологические параметры гранулятов (сыпучесть, не менее 3 г/с · см², плотность, не менее 0,3 г/см³), и позволяющее получать

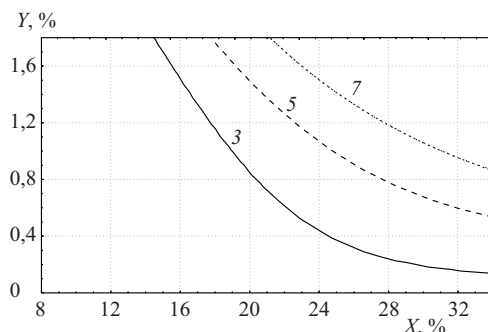


Рис. 2. Влияние концентрации сахара (X) и желатина (Y) на распадаемость таблеток, минут

таблетки с прочностью на истираемость более 97 % и распадаемостью менее 3 мин.

Смесь порошка чаги (83,7 %), магния карбоната основного (15,4 %) и кальция стеарата (0,9 %) увлажняли раствором сахара и желатина в воде при соотношении смесь – вода 1:0,8 – 0,9.

В результате математической обработки экспериментальных данных программными методами получены уравнения регрессии влияния концентрации (масс. %) сахара (X) и желатина (Y) в составе таблеток чаги на прочность, распадаемость и сорбционную активность.

$$\text{Прочность} = 97,443 - 1,085x + 7,93y + 0,059xx - 0,355xy - 0,399yy$$

$$\text{Распадаемость} = -0,009 + 0,148x - 5,959y - 0,002xx + 0,297xy + 1,333yy$$

$$\text{Активность} = 259,912 + 0,114x - 1,806y - 0,019xx - 0,216xy - 1,349yy$$

Графический анализ уравнений сечениями постоянного уровня показывает, что таблетки, содержащие более 18 % сахара, соответствуют заданным критериям оптимальности (см. рис. 1 прочность 97 % и рис. 2 распадаемость 3 мин). Данные рис. 1 и 2 свидетельствуют о том, что введение желатина в состав таблеток не рационально, т.к. не улучшает их качество, увеличивает продолжительность распадаемости.

Из рис. 3 видно, что введение сахарозы и желатина в состав таблеток снижает сорбционную активность чаги. Поэтому концентрация сахара 18 % является оптимальной.

Таким образом, установлен оптимальный состав таблеток, %: порошок чаги 68,79, магния карбонат основной 12,28, кальция стеарат 0,71, сахар 18,2, позволяющий при минимальном количестве вспомогательных веществ получать прочные, распадающиеся за 3 мин таблетки.

Следует отметить высокую сорбционную активность таблеток чаги (более 230 мг/г) в сравнении с известным энтеросорбирующим средством — таблетками угля активированного (более 150 мг/г) [14]. Преимуществом предложенной лекарственной формы чаги, в сравнении с принятыми в медицине настоями и отварами

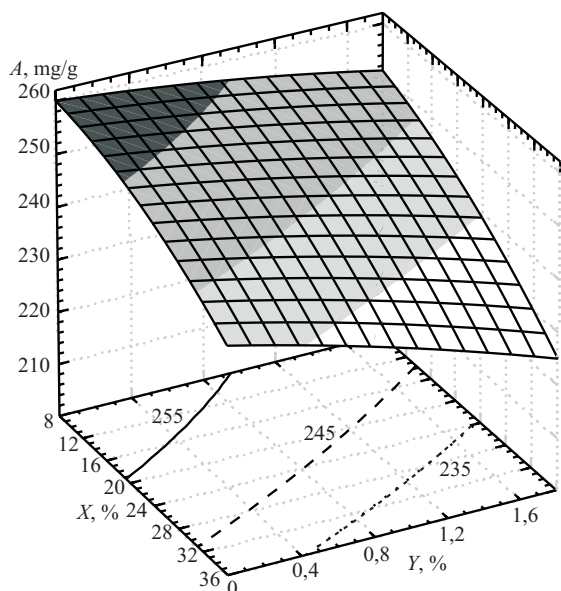


Рис. 3. Влияние концентрации сахара (X) и желатина (Y) на сорбционную активность таблеток (A)

рами, является сочетание лечебного действия хромогенного комплекса и энтеросорбирующей активности.

Прием энтеросорбентов создает и поддерживает градиент концентрации перпендикулярно стенке желу-

дочно-кишечного тракта, в результате происходит пассивная диффузия ядовитых веществ и токсинов из кровотка в желудочно-кишечный тракт, где происходит их адсорбция “желудочно-кишечный диализ” [20, 21].

Таким образом, в результате практических работ был разработан состав и технология получения новой лекарственной формы чаги, отличающейся высокой энтеросорбирующей активностью при нормируемом ГФ XI уровне хромогенного комплекса более 14 %.

Из представленных в таблице данных изменения физиологических показателей крови следует, что в результате облучения в организме животных опытной и контрольной групп в течение первых трех суток происходит резкое изменение гематологических и биохимических показателей крови и клеточности костного мозга.

В период от 3 до 10 сут начинают происходить восстановительные процессы кроветворной ткани, клеточности костного мозга, скорость которых в опытной группе несколько выше контрольной.

Со стороны периферических показателей красной крови статистически значимых различий в группах нет.

Гематологические и биохимические показатели облученных крыс (2 Гр), получавших на протяжении опыта препарат чаги

Показатель	Сроки, сут после облучения					
	Опыт			Контроль		
	0	5	10	0	5	10
А) периферической крови и клеточности костного мозга, тыс/мкл						
метамиелоциты	0,210 ± 0,049	0,081 ± 0,021	0,120 ± 0,044	0,210 ± 0,049	0,061 ± 0,014	0,083 ± 0,042
нейтрофилы палочкоядерные	0,844 ± 0,081	0,462 ± 0,028	1,463 ± 0,189	0,844 ± 0,081	0,344 ± 0,083	1,923 ± 0,28
нейтрофилы сегментоядерные	0,860 ± 0,099	0,644 ± 0,175	1,425 ± 0,171	0,860 ± 0,099	0,439 ± 0,324	0,535 ± 0,279
эозинофилы	0,065 ± 0,026	0,034 ± 0,036	0,040 ± 0,036	0,065 ± 0,026	0,018 ± 0,002	0,036 ± 0,018
моноциты	0,195 ± 0,043	0,156 ± 0,052	0,361 ± 0,156	0,195 ± 0,043	0,126 ± 0,059	0,235 ± 0,059
лимфоциты	5,906 ± 0,133	3,381 ± 0,274	5,571 ± 0,272	5,906 ± 0,133	2,103 ± 0,206	2,64 ± 0,362
Б) красной крови, тыс/мкл						
гемоглобин, г/л	144,05 ± 2,85	137,62 ± 1,73	139,23 ± 7,18	144,05 ± 2,85	138,15 ± 5,48	130,33 ± 3,77
лейкоциты	8,11 ± 0,90	10,55 ± 0,56	8,02 ± 0,86	8,11 ± 0,90	10,40 ± 0,35	10,02 ± 0,76
эритроциты, Т/л	4,57 ± 0,28	3,86 ± 0,12	4,33 ± 0,25	4,57 ± 0,28	3,16 ± 0,22	4,03 ± 0,11
миелокариоциты, млн/100 г	45,99 ± 3,39	17,32 ± 3,25	28,92 ± 3,50	45,99 ± 3,39	23,24 ± 0,84	27,05 ± 7,96
В) концентрация основных аминокислот в плазме крови, мкмоль/л						
цистеин	103,85 ± 14,35	26,73 ± 1,41	204,03 ± 1,41	103,85 ± 14,35	21,11 ± 12,95	135,36 ± 48,40
серин	1317,3 ± 86,3	840,7 ± 306,84	829,27 ± 306,8	1317,3 ± 86,3	157,07 ± 30,49	2108,29 ± 235,88
глутамин	4161,00 ± 12,9	1473,90 ± 186,31	4320,9 ± 186,3	4161,00 ± 12,9	237,90 ± 41,4	4257,90 ± 26,70
гистидин	236,65 ± 2,45	129,97 ± 16,35	254,42 ± 38,42	236,65 ± 2,45	41,28 ± 3,47	463,90 ± 59,67
пролин	392,71 ± 31,25	176,04 ± 34,38	416,67 ± 34,38	392,71 ± 31,25	51,04 ± 26,04	1908,33 ± 350,2
валин	391,46 ± 20,95	179,42 ± 29,13	472,42 ± 4,37	391,46 ± 20,95	58,54 ± 2,04	882,52 ± 129,61
цистин	379,41 ± 59,80	344,12 ± 93,13	221,56 ± 47,06	379,41 ± 59,80	21,56 ± 2,94	638,24 ± 38,24
метионин	184,11 ± 29,68	63,22 ± 12,70	162,00 ± 12,00	184,11 ± 29,68	28,52 ± 1,58	282,32 ± 0,64
изолейцин	100,39 ± 15,41	54,45 ± 7,30	239,70 ± 73,31	100,39 ± 15,41	15,54 ± 2,39	230,94 ± 55,90
фенилаланин	217,45 ± 4,32	112,77 ± 9,71	298,56 ± 19,98	217,45 ± 4,32	32,37 ± 4,50	398,74 ± 14,75
лизин	1288,37 ± 14,3	603,86 ± 93,36	1477,50 ± 115	1288,37 ± 14,3	166,95 ± 34,54	1264,59 ± 245,84

В костном мозге общая клеточность снижается на третьи сутки более значительно, чем в контроле, но к концу эксперимента она полностью восстанавливается в обеих группах. В периферической крови на 10-е сутки отмечается по отношению к контролю лейкоцитоз (достоверный), в то время как по отношению к исходному лейкоцитозу недостоверен. Нет различий между группами по содержанию в периферической крови различных лейкоцитов, однако на 10-е сутки количество сегментоядерных нейтрофилов в опытной группе выше исходного и контроля.

Таким образом, препарат, скорее всего, оказывает не протекторное, а стимулирующее репарацию действие, преимущественно клеток, участвующих в иммунной защите нейтрофилов (микрофаги) и лимфоцитов.

Уровень аминокислот в крови является важнейшим показателем эффективности белкового обмена. Представленные в таблице данные свидетельствуют о снижении в первые 3–5 сут концентрации аминокислот в плазме, что может служить показателем активации синтеза белка и как следствие, усиленного потребления аминокислот. Спустя 10 суток в контрольной группе животных концентрация аминокислот в плазме возрастает, что свидетельствует о катаболизме белка, в то время как у животных, получавших чагу, показатели либо нормализуются, либо остаются несколько сниженными, т.е. имеет место умеренная активация синтеза белка.

При многих токсических воздействиях важным проявлением патологии является снижение активности обменных процессов и как следствие снижение веса. На основании полученных результатов в специальной серии опытов проводили анализ влияния препаратов чаги на белковый обмен животных. Средняя масса тела облученных крыс, получавших препараты чаги, к 15-и суткам наблюдения составила $169,25 \pm 9,13$ г, в сравнении с контролем $157,33 \pm 10,34$ г. Этот факт так же является доказательством адаптагенного

действия чаги и препаратов на ее основе на неблагоприятное действие облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. A. Reid, *BR. Mycol. Soc.*, **206**(3), 42–7 (1976).
2. М. А. Клюева, Э. А. Бабаян, *Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР*, Медицина, Москва (1979).
3. A. R. Hutchens, *Indians Herbology of North America* (1973).
4. J. L. Hartwell, *Plants used against cancer Lloydia LUCAS EH 1960*, Papers of the Michigan Academy of Science Arts and Letters (1971).
5. J. Rzymowska, *Bull. Chim. Farm.*, **137**(1), 13–15 (1998).
6. J. Burczyk, A. Gawron, M. Slotwinska (ed.), *Bull. Chim. Farm.*, **135**(5), 306–309 (1996).
7. A. Jarosz, M. Skorska, J. Rzymowska (ed.), *Acta Biochim Pol.*, **37**(1), 149–151 (1990).
8. К. Kahlos, *Fitoterapia*, **60**(2), 20–26 (1989).
9. А. В. Епанчинов, *Лекарственные растения Урала и Зауралья*, Медицина, Москва (1990).
10. А. Д. Турова, *Лекарственные растения СССР и их применение*, Медицина, Москва (1974).
11. И. А. Муравьев, *Технология лекарств*, Медицина, Москва (1971), с. 233.
12. Патент РФ № 2167665 (2001).
13. *Государственная фармакопея СССР*, 11-е изд., Вып. 2, Медицина, Москва (1989), сс. 342–343.
14. ФС 42-3246-95, изм. №№ 1–3 “Таблетки угля активированного”.
15. В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер, *Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков*, Наука, Москва (1980).
16. М. Б. Вальтер, О. Л. Тютенков, Н. А. Филиппин, *Постадийный контроль в производстве таблеток*, Медицина, Москва (1982).
17. К. Н. Муксинова, Г. С. Мушкачева, *Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии*, Медицина, Москва (1990).
18. Ю. Н. Анохин, Н. В. Белорукова, *Тез. докл. I съезда иммунологов России*, Новосибирск (1992), сс. 16–17.
19. В. П. Боровиков, *Statistica – статистический анализ и обработка результатов в среде Windows*, Москва, МГИЭМ (2000), с. 264.
20. P. A. Chyka, *Clin. Toxicol.*, **33**(5), 399–405 (1995).
21. W. A. Watson, *Drug Intell Clin. Pharm.*, **21**, 160–166 (1987).
22. *Средство антацидное “Бетулан”*, ТУ 6-9300-004-05766117–97, УЦСМ, Екатеринбург (1997).

Поступила 08.10.02