

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ

ОЧЕРКИ СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ



ПОД РЕДАКЦИЕЙ Н.Н.КАРКИЩЕНКО И В.В.УЙБА

ТОМ 3.
ВЕКТОРЫ
ФАРМАКОРЕГУЛИРОВАНИЯ

**НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ**

ОЧЕРКИ СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ТОМ 3

ВЕКТОРЫ ФАРМАКОРЕГУЛИРОВАНИЯ

Под редакцией
Н.Н.КАРКИЩЕНКО и В.В.УЙБА

Москва, Санкт-Петербург
2014

УДК 615.21:615.275.4:616.092.6

ББК 52.8

О 952

**ОЧЕРКИ СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
ТОМ 3. ВЕКТОРЫ ФАРМАКОРЕГУЛИРОВАНИЯ**

под редакцией Н.Н.Каркищенко и В.В.Уйба

ISBN 978-5-91753-089-5

Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Люблинский С.Л. Очерки спортивной фармакологии. Том 3. Векторы фармакорегулирования / под редакцией Н.Н.Каркищенко и В.В.Уйба. М., СПб.: «Айсинг», 2014, 356 с. 1500 экз.

В многотомном научном издании впервые на большом объеме собственных результатов и данных литературы впервые проанализирован и обобщен опыт разработки, доклинического изучения, клинических и специальных испытаний и апробаций высококвалифицированными спортсменами различных фармакологических средств поддержки здоровья и работоспособности.

Издание предназначено для специалистов в областях фундаментальной и спортивной медицины, фармакологии, военной медицины и медицины экстремальных состояний, связанных с решением вопросов управления функциональным состоянием человека, работоспособностью, восстановлением функциональных резервов, профилактики постстрессорных нарушений здоровья, а также для спортсменов, студентов и аспирантов медицинских, фармацевтических и спортивных вузов.

In a multi-volume scientific edition for the first time on a large volume of own results and literature data for the first time to analyze and summarize the experience of development, preclinical studies, clinical trials and special approvals and elite athletes of various pharmacological agents to support the health and performance of sportsmen.

The publication is intended for professionals in the fields of basic and sports medicine, pharmacology, medicine and military medicine extreme conditions, issues functional state of human capacity for work, restoration of functional reserves, prevention of health problems after stress, as well as for sportsmen, students and post-graduate medical, pharmaceutical and sports schools.

© ФГБУН НЦБМТ ФМБА России

© Каркищенко Н.Н.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ТОМУ

Уважаемые читатели!

Отмечающийся в последнее десятилетие рост популярности спорта, строительство новых спортивных объектов, развитие детско-юношеского спорта наряду со спортом высших достижений – все это делает спорт и все, что с ним связано, важным для очень многих людей. Увеличились и государственные вложения в развитие спорта, спортивной науки, спортивного здравоохранения. Все это касается и такого, ранее закрытого для широкой публики, научного медицинского направления, как спортивная фармакология. Во многом решение серьезных научно-практических задач по поддержке состояния здоровья и физических возможностей спортсменов требует от врачей команд, тренеров, организаторов спортивной медицины широкого кругозора и понимания границ применимости различных медицинских технологий у спортсменов, объективной (основанной не на впечатлениях спортсменов и тренеров, не на рекламе производителей и циркулирующих в спортивной и около-спортивной среде слухах, а на серьезных научных работах), оценке потенциальной и реальной эффективности различных фармакологических средств, перспективности и безопасности для спорта различных новых научных изысканий и инновационных решений. Необходимые для этого научные подходы и материалы и представлены в этом издании.

Если первый том был посвящен экстраполяционным подходам в доклинической и клинической спортивной фармакологии, второй – вопросам лекарственной протекции при сверхсильных нагрузках, то третий том ориентирован на обеспечение максимально достижимых результатов работоспособности, выносливости, скоростных характеристик, ускорению восстановительных процессов после утомления. Название тома: «Векторы фармакорегулирования» акцентирует внимание исследователей, тренеров, спортивных врачей на поиске и использовании специ-

альных средств, позволяющих направить энергетические ресурсы организма спортсмена на максимально достижимые результаты физической и психофункциональной работоспособности.

В ряду систем управления, обеспечивающих достижение максимальных спортивных результатов, особая роль принадлежит регуляторным белкам и пептидам. В книге приведены данные, отражающие современные достижения мировых научных исследований и собственных результатов по поиску научного обоснования и внедрения в спортивную практику регуляторных пептидов. Авторами разработаны, запатентованы и введены в спортивную практику оригинальные пептиды природного и синтетического происхождения. Результаты их использования позволили российским спортсменам неоднократно достичь рекордных показателей и подняться на призовые места в международных соревнованиях.

В некоторых незрелых умах менеджеров от спорта, больше специализирующихся на бодибилдинге и фитнес-клубах, спортивная фармакология представляется как поиск новых допинговых добавок.

NB! Регуляторные пептиды – это абсолютный антипод любых допинговых средств, методик и технологий.

Использование регуляторных пептидов хорошо дополняется применением различными спортивными коллективами адаптогенных средств. Поэтому в данном томе мы сочли разумным дать основные сведения о природных и синтетических адаптогенах совместно с пептидными регуляторами. Именно благодаря регуляторным пептидам и адаптогенам удастся направить энергезирующие средства в компетентные системы, иначе организм сам его направит на кладбище энергии – в неактивную жировую ткань, поэтому в книге уделено особое внимание регуляторным белкам и пептидам.

Иллюстративный материал (графики и таблицы) отражают авторскую позицию. Эти исследования выполнялись авторами в интересах космонавтики, военной медицины, медицины катастроф и экстремальных ситуаций. Проведение таких исследований, проходивших в условиях воздействия неблагоприятных и экстремальных факторов, требовало участия многочисленных испытателей-добровольцев, врачей-исследователей и их помощников, которым авторы выражают свою искреннюю признательность. Также мы выражаем свою благодарность спортсменам и тренерам, врачам команд, с которыми приходилось тесно работать в процессе апробации тех или иных фармакологических средств в реальном тренировочном и соревновательном процессах.

Настоящее издание предназначено для специалистов в областях фундаментальной медицины, спортивной медицины, фармакологии, военной медицины и медицины экстремальных состояний, экологической физиологии и гигиены труда, связанных с решением вопросов управления функциональным состоянием человека, работоспособностью, восстановлением функциональных резервов, профилактики постстрессорных нарушений здоровья. Авторы полагают, что оно будет также интересно спортсменам и тренерам, организаторам спорта, аспирантам и студентам спортивных и медицинских ВУЗов, родителям юных спортсменов, а также всем людям, заинтересованным в победах Российского спорта.

Авторы с признательностью воспримут критические замечания и пожелания, направленные на улучшение издания и его дальнейшее развитие.

Авторы выражают свою искреннюю благодарность сотрудникам лабораторий НЦБМТ, а также кафедры фармакологии и НИЛ обитаемости Военно-медицинской академии, без совместных исследований с которыми была бы невозможна подготовка данного издания.

ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТЕРМИНЫ

CD	кластер дифференцировки, антигенный маркер
DSIP	дельта-сон индуцирующий пептид
HSP	белок теплового шока
IL	интерлейкин
INF	интерферон
IQ	индекс Квааса
NGF	фактор роста нервов
NK	нормальные киллеры (клетки иммунной системы)
PWC₁₇₀	показатель работоспособности при пульсе 170 уд./мин
TNF	фактор некроза опухолей
V' CO₂	выделение углекислого газа
VO₂	потребление кислорода
АД	артериальное давление
АДГ	антидиуретический гормон
АДД	артериальное давление диастолическое
АДС	артериальное давление систолическое
АДФ	аденозиндифосфорная кислота
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АМФ	аденозинмонофосфорная кислота
АНФ	атриальный натрийуретический фактор
АОС	антиоксидантная система

АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АСС	анкета самооценки состояния
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
АТФаза	фермент, отщепляющий от АТФ макроэргическую фосфатную связь
БАД	биологически активная добавка
БТШ	белок теплового шока
ВАДА	Всемирное антидопинговое агентство
ВЗД вд	время задержки дыхания на вдохе
ВЗД выд	время задержки дыхания на выдохе
ВИК	вегетативный индекс Кердо
ВИП	вазоинтестинальный пептид
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ГДФ	гуанозиндифосфат
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ДАГ	диацилглицерин
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНКаза	фермент, разрушающий ДНК
ДО	дыхательный объем
ДСИП	дельта-сон индуцирующий пептид
ЕРО	эритропоэтин
ИЛ	интерлейкин
ИТМ	индекс толерантности миокарда к нагрузкам
ИТФ	инозитолтрифосфат

ИФР	инсулиноподобный фактор роста
ИЭВД	индекс эффективности внешнего дыхания
КГР	кожно-гальваническая реакция
КП	кислородный пульс
КФ	креатинфосфат
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛП	латентный период
МГУ	Московский государственный университет
МДА	малоновый диальдегид
МКД	максимальный кислородный долг
ММУ	максимальное мышечное усилие
МОД	минутный объем дыхания
МОК	минутный объем кровообращения
мРНК	матричная РНК
МСГ	меланоцитостимулирующий гормон
МФР	механический фактор роста
НАД	никотинамиддинуклеотид
НАДН	никотинамиддинуклеотид восстановленный
НАДФ	никотинамиддинуклеотид фосфат
НАДФН	никотинамиддинуклеотид фосфат восстановленный
ОГГ	острая гипобарическая гипоксия
ОКС	оксикортикостерон
ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
ОРЗ	острое респираторное заболевание
ПАНО	порог анаэробного обмена

ПЗМР	простая зрительно-моторная реакция
ПМРС	производительность механической работы сердца
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПТГ	паратиреоидный гормон, паратгормон
pH	водородный показатель, показатель кислотности среды
РНК	рибонуклеиновая кислота
РНКаза	фермент, разрушающий РНК
РП	регуляторный пептид
РЭС	ретикулоэндотелиальная система
СВТК	средневзвешенная температура кожи
СЗМР	сложная зрительно-моторная реакция
СО₂	диоксид углерода
СОД	супероксиддисмутаза
СТГ	соматотропный гормон, гормон роста
СТТ	средняя температура тела
ТГФ	тимусный гуморальный фактор
Тр	температура ректальная
ТРГ	тиреотропин-рилизинг-гормон, тиролиберин
тРНК	транспортная РНК
ТТГ	тиреотропный гормон
УО	ударный объем сердца
ФАД	флавинаденилдинуклеотид
ФАДН₂	флавинаденилдинуклеотид восстановленный
ФЛГ, ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ФМБА	Федеральное медико-биологическое агентство

ФНО	фактор некроза опухолей
ФРФ	фактор роста фибробластов
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭДТА	этилендиаминтетраацетат
ЭЭГ	электроэнцефалограмма

Осуществление мышечной деятельности, вне всякого сомнения, является мощным энергопотребляющим процессом. Поэтому принципиальное значение для энергетического обеспечения мышечной деятельности играют различные механизмы ресинтеза АТФ. Поддержание уровня АТФ в активно работающих мышцах осуществляется с использованием энергетических субстратов – углеводов (гликоген мышц, глюкоза, в том числе – образующаяся в реакциях утилизации шлаков обмена), жирных кислот, аминокислот.

Переключение энергетического обмена с одного субстрата на другой, включение шунтирующих энергетических потоков, запуск механизмов гликогенолиза, гликолиза, окисления жирных кислот, глюконеогенеза осуществляется с участием различных регуляторных систем организма (нервной, эндокринной и пептидэргической). Именно регуляторный уровень определяет оперативную подстройку обменных процессов (как энергетических, так и пластических) к текущим потребностям организма, в том числе – во время выполнения физической работы и на этапе восстановления после истощающих нагрузок. В последние годы в качестве эффективного инструмента фармакологического воздействия на регуляторные процессы в различных органах и тканях (и организме в целом) выступают представители перспективного класса лекарственных средств – пептидные регуляторы. Некоторые из них активно внедряются и в спортивную медицину.

В условиях тренировочного процесса, при чередовании нарастающих физических нагрузок с периодами восстановления, ключевую роль начинают играть механизмы долговременной подстройки функциональных систем к характеру, интенсивности и длительности нагрузок – механизмы адаптации. Адаптация может рассматриваться с разных направлений:

- как устойчивое состояние, характерной особенностью которого является возможность длительной и полноценной жизнедеятельности в конкретных неблагоприятных условиях;
- как процесс перехода из одного стационарного состояния в другое, более адекватное изменившимся условиям существования;
- как свойство, отражающее способность оптимизировать реакции организма в ответ на изменение каких-либо физических, химических или социально-психологических параметров среды обитания.

Этот ответ связан с изменением структуры гомеостатического регулирования [149] за счет гено- и фенотипически обусловленной нормы реакции [174]. Адаптацию определяют гомеостатические процессы и реакции, которые направлены на поддержание стационарного состояния и координацию комплексных процессов устранения (или ограничения) действия неблагоприятных факторов, на выработку или сохранение оптимальных форм взаимодействия организма и среды в изменившихся условиях его существования [20, 74, 152].

Прогресс спортивной фармакологии и спортивной медицины в целом в рамках стратегии фармакоадаптации связан с расшифровкой интимных механизмов стресс-лимитирующих процессов, фармакогенетической регуляции экспрессии генов белков резистентности, кинетических характеристик базовых ферментов, роли ДНК, матричных РНК, ядерных протеаз и иных фундаментальных реперов этих процессов. Изучение молекулярных механизмов действия препаратов из группы адаптогенов при физических нагрузках, гипоксии, стресс-индуцированном «пожаре обмена» и перекисном окислении липидов, а также репаративные процессы в органах и тканях открывает научный этап в использовании в интересах спортивной медицины широкого круга природных соединений и их синтетических аналогов.

Необходимо отметить, что процессы энергетического и пластического обмена невозможны без поступления в организм с пищей оптимального для их протекания набора субстратов, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов, различных природных биологически активных веществ. Для спортсменов, с учетом роста при спортивных нагрузках метаболических потребностей, поступление в организм адекватного нагрузкам набора фармнутриентов является еще более значимым, чем для популяции людей в целом.

Именно поэтому в третий том очерков были объединены взаимосвязанные регуляторными процессами и процессами энергообеспечения такие направления спортивной фармакологии, как применение регуляторных пептидов и адаптогенов.

ВЕКТОРЫ БИОРЕГУЛЯЦИИ

Жизнь и деятельность клеток, тканей и организма человека в целом не возможна без обмена веществ, энергии и информации. Взаимодействие этих потоков требует очень тонко настроенной системы регуляции, обеспечивающей не только взаимодействие с внешней средой и системный ответ организма на ее изменения, но и обратную связь, отражающую состояние клеток и их готовность к скоординированной деятельности. Эти функции обеспечиваются различными регуляторными системами организма, к которым относятся нервная, эндокринная, иммунная и биорегулирующая. Если ведущую роль во взаимодействии с внешней средой играет нервная система, в формировании системного ответа организма – нервная и эндокринная, в поддержании стабильности клеточных структур организма – иммунная, то эффективная обратная связь, отражающая состояние клеток, обеспечивается биорегулирующей и нервной системами.

Современная биорегулирующая терапия выросла из тканевой терапии 30-х годов прошлого столетия, когда было выявлена способность специальным образом подготовленных (в основном – выдержанных несколько часов в темноте при температуре +5°C) тканей некоторых растений (алоэ, коланхое, очиток), животных и человека (донорский или свежий трупный материал), при введении в организм человека (вшивание или подкожная инъекция)

или другого животного (ветеринарное направление) повышать его способность безопасно переносить различные неблагоприятные воздействия, стимулировать процессы регенерации и «омолаживать» на какое-то время организм «реципиента» чужеродных тканей. Так как вшитые под кожу участки тканей быстро рассасывались, то в рамках тканевой терапии сформировалось направление лизатотерапии – подкожное введение тканевых гидролизатов.

Теоретическое же обоснование тканевой терапии сформулировал в 1933 г. академик В. П. Филатов. В ее основу было положено учение о биогенных стимуляторах, которые образуются при неблагоприятных условиях существования (в состоянии «переживания»): в тканях животного происхождения – при низкой температуре, а в растительных тканях – в условиях темноты (т. е. во время адаптации к неблагоприятным условиям). Биогенные стимуляторы являются небелковыми веществами, которые представлены главным образом яблочной, лимонной, молочной, янтарной карбоновыми кислотами и двумя аминокислотами: аргинином и глютаминовой кислотой. В. П. Филатов считал, что стимулирующим действием обладает именно весь комплекс этих веществ, которые, воздействуя на нервную систему, ее вегетативный отдел, через него стимулируют или нормализуют обмен веществ и многие другие функции организма, расширяя, тем самым, диапазон его адаптационных возможностей и обеспечивая профилактику преждевременного старения [240].

В настоящее время установлено [227], что тканевая терапия оказывает стимулирующее и нормализующее действие на различные функции организма. В результате ее влияния улучшается трофическая функция нервной системы, повышается активность тиреоидной ткани, надпочечников, поджелудочной железы, увеличиваются образование адренокортикотропного гормона, выделение кортикостероидов, секреторная и моторная функция желудочно-кишечного тракта, газовый, межклеточный и фосфорный обмены, стимулируются функция ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и регенеративные процессы. Подсадка консервированных тканей и парентеральное введение тканевых препаратов способствуют нормализации ритма дыхания, сердечной деятельности, показателей крови, pH раневого экссудата. Наряду с этим, снижается болевая реакция, повышается титр агглютининов, ком-

плементсвязывающих веществ в сыворотке, восстанавливается или повышается функция различных ферментов.

Большой вклад в развитие учения о тканевой терапии внес академик ВАСХНИЛ М.П. Тушнов. В 1930 г. он предложил для парентерального введения органотерапевтические препараты – гистоллизаты (солевые растворы продуктов кислотного гидролиза и ферментативного распада белка соответствующих органов): тестоллизат (из семенников), овариоллизат (из яичников), лютеоллизат (из желтого тела яичников), тиреоллизат (из щитовидной железы) и др. Являясь продуктами тканевого распада, они обладают специфичностью, которая выражена тем сильнее, чем ближе эти продукты по своему составу к тканевому белку, и, наоборот, по мере приближения к составляющим их аминокислотам специфичность снижается. Эти препараты, по М.П. Тушнову, раздражают соответствующий орган; в зависимости от дозировки и реактивного состояния органа это раздражение может вызвать либо повышение функциональной деятельности, либо подавление ее вплоть до атрофии. Активными началами лизатов являются продукты первичного расщепления белка: альбумозы, пептоны, полипептиды, поскольку эти высокомолекулярные вещества сохраняют способность вызывать специфически направленное физиологическое раздражение гомологических тканевых белков. Основываясь на том же принципе органной специфичности, Миягава О. (1936) предложил парентеральное введение эмульсии органов, так как экспериментальные исследования японских ученых показали, что введение эмульсии эпителия коры почек повышает диурез, введение эмульсии печени увеличивает желчеотделение и т.д. [227].

С появлением новых фармацевтических технологий «бережной» тканевой экстракции, вместо тканевых лизатов стали применяться очищенные от балластных веществ препараты на основе тканевых экстрактов (плаценты, простаты, селезенки, костного мозга, хрящей суставов, стенок сосудов, миокарда, вилочковой железы, тканей головного мозга, сыворотки крови, мембран эритроцитов и т.д.).

В результате направленного поиска носителей соответствующего регулирующего эффекта были выявлены три принципиально разных групп эндогенных соединений: **пептиды** [21, 22, 23, 158,

159, 160, 176, 273, 276], **низкомолекулярные РНК** [52, 63, 161, 217, 220] и **гликопротеины клеточного микроокружения** [274, 275]. В настоящее время из этих трех групп регуляторных соединений наиболее детально исследованы и внедрены в медицинскую практику пептидные препараты (Церебролизин, Цереброкурин, Кортексин, Ноопепт, Семакс, Селонк, Спленин, Тималин, Тимоген, Эпиталамин, Раверон, Простатилен, Витапрост, и др.). Из гликопептидов межклеточного окружения в медицинскую практику пока внедрен единственный препарат – Адгелон. На основе технологий регуляторных РНК до настоящего времени не создано ни одного препарата.

Белки и пептиды: в чем отличия?

Пептиды, от греческого слова «пептос», что значит «питательный», – это семейство веществ, молекулы которых построены из остатков α -аминокислот, соединённых в цепь пептидными (амидными) связями – $C(O)NH$. Амидная связь очень прочная, и в нормальных физиологических условиях ($+37^{\circ}C$, нейтральный pH) самопроизвольно не разрывается. Она может разрушаться только при действии специальных вне- и внутриклеточных протеолитических ферментов.

Молекула самого простого пептида представляет собой два аминокислотных остатка. Молекулы, содержащие до 10 аминокислотных остатков, называют простыми пептидами. Иногда в их названии употребляется количество входящих в их состав аминокислот (трипептид, пентапептид и т.д.). Молекулы, в состав которых входит от 10 до 30 аминокислот, относят к олигопептидам.

Природные полипептиды, содержащие сотни и даже тысячи мономерных звеньев – аминокислот, называют белками. Однако это деление условно, потому что, например, глюкагон, содержащий лишь 29 аминокислот, называют белковым гормоном. Но все же общепринято, что к белкам относят полипептиды, содержащие не менее 100 аминокислот с молекулярной массой более 6000 дальтон. В организме человека идентифицировано свыше 50 тысяч индивидуальных белков, построенных из 20 химически различных аминокислот, каждая из которых может занимать любое положение в полипептидной цепи.

NB! До настоящего времени нет единой и стройной классификации, учитывающей единство и различия механизмов, а также базовые параметры действия белков и пептидов.

Они отличаются первичной структурой, молекулярной массой, конформацией, химическим строением, строением активного центра, локализацией в клетке и организме, продолжительностью жизни в клетке (от нескольких минут до нескольких лет) и выполняемыми регуляторными функциями.

Белки и пептиды постоянно синтезируются во всех живых организмах, прежде всего для регулирования физиологических процессов, в том числе – для обеспечения механизмов поддержания их гомеостаза в различных состояниях повышенной двигательной активности. Извест-

но, что при физической нагрузке можно наблюдать усиление обменных процессов в 10 раз и более. Также установлено, что механизмы, позволяющие организму спортсмена переносить сверхинтенсивные нагрузки и приспосабливаться к ним, непосредственно связаны в основном с гормональной регуляцией физиологических систем в сочетании с адаптационными изменениями.

Гормонально активные белки и пептиды

В течение последних 50 лет физиология спорта и двигательной активности продолжает интенсивно расширять и углублять исследования гормональных механизмов регуляции гомеостаза, а также возникновения стрессовых реакций организма в период соревнований, тренировки и при перетренированности. Термин «гомеостаз» ввел в 30-е годы прошлого столетия американский физиолог У.Кеннон. Он означает «жизненно важное равновесие всех систем организма». По мере усложнения наших представлений, это понятие можно уточнить как гомеокинез, т.е. баланс постоянно меняющихся процессов, которые регулируются множеством гормонов и регуляторных белков.

NB! Слово «гормон» в переводе с греческого языка означает «стимулировать, побуждать к действию».

Сегодня гормон определяют, как «химическое вещество, которое в небольших количествах выделяется в кровь и после переноса кровью вызывает типичный физиологический ответ в других клетках». Однако было обнаружено, что наряду с этим примером классического эндокринного воздействия, вещество-регулятор может выделяться во внутритканевую жидкость, распространяться путем диффузии и влиять на соседние клетки (паракринное воздействие) или даже взаимодействовать с той самой клеткой, которая их продуцировала (аутокринное воздействие). Действительно, некоторые вещества, например, инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-1), могут вызывать биологический ответ с помощью эндокринного, паракринного и аутокринного механизмов воздействия. Совсем недавно было высказано предположение, что некоторые факторы роста и пептидные гормоны могут непосредственно регулировать поведение клетки, которая их синтезировала, даже не покидая ее пределов (интракринное воздействие).

В таблице 1 приведен перечень основных гормонов эндокринной системы и их действие.

Таблица 1

Гормоны эндокринной системы и их действие

Эндокринная железа	Гормон	Основное действие
Семенники	Тестостерон	Стимулирует развитие и обеспечивает сохранение мужских половых признаков, рост и анаболизм белков
Яичники	Эстрогены	Формирует вторичные женские половые признаки и эпифиз длинных костей
	Прогестерон	Формирует женские половые признаки; необходим для нормального протекания беременности; формирует молочные железы
Передняя доля гипофиза	Гормон роста, или соматотропин, соматотропный гормон (СТГ)	Стимулирует синтез ростовых факторов ИФР-I и ИФР-II; стимулирует синтез белка; необходим для нормального протекания процессов роста и промежуточного метаболизма
	Адренокортикотропный гормон (АКТГ), или кортикотропин	Стимулирует выделение глюкокортикоидов корой надпочечников
	Тиреотропный гормон (ТТГ), или тиреотропин	Стимулирует синтез и выделение гормонов щитовидной железой
	Фолликулостимулирующий гормон (ФЛГ), или фолликулотропин	Стимулирует рост фолликулов в яичниках; семенных канальцев в семенниках и продукцию спермы
	Лютеинизирующий гормон (ЛГ), или лютропин	Стимулирует овуляцию, а также образование и секрецию половых гормонов в яичниках и семенниках
	Пролактин	Стимулирует образование молока в молочных железах
Задняя доля гипофиза	Антидиуретический гормон (АДГ)	Увеличивает обратную абсорбцию воды в почках и стимулирует сокращение гладкой мускулатуры
	Окситоцин	Стимулирует сокращение матки и выделение молока молочными железами
Кора надпочечников, адреналовая кора	Глюкокортикоиды	Ингибируют или замедляют включение аминокислот в состав белков (кортизол); стимулируют превращение белков в углеводы (глюконеогенез); способствуют поддержанию нормального уровня сахара в крови, сохранению глюкозы, использованию жира в обменных процессах
	Минералкортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон)	Регулируют натрий-калиевый обмен, способствуют удержанию воды в организме

Мозговое вещество надпочечников	Адреналин	Мобилизует жиры
	Норадреналин	Подобен адреналину; кроме того, способствует сужению кровеносных сосудов
	Проэнкефалины (например, пептиды F, E)	Стимулируют иммунную систему
Щитовидная железа	Тироксин	Стимулирует окислительные процессы в митохондриях и рост клеток
	Кальцитонин	Снижает содержание кальция в крови, подавляет активность остеокластов
Сердце (кардиоциты)	Атриальный натрийуретический фактор (АНФ)	Способствует выделению из организма натрия и воды; обеспечивает гомеостаз давления и объема крови, противодействует влиянию системы ренин — ангиотензин
Поджелудочная железа	Инсулин	Стимулирует поглощение глюкозы и ее накопление в виде гликогена
	Глюкагон	Увеличивает содержание глюкозы в крови
Паращитовидные железы	Паратиреоидный гормон (паратгормон, паратиреодин)	Повышает содержание кальция и снижает содержание фосфата в крови
Жировая ткань	Лептин	Регулирует аппетит и образование энергии

Сегодня уже известно, что практически все ткани и клетки организма либо продуцируют гормоны, либо являются чувствительными к ним. Для регуляторных пептидов, и гормонов в том числе, характерны высокая эффективность в малых дозах, быстрота воздействия и полифункциональность. Концентрация многих белково-пептидных гормонов в крови составляет около 10^{-11} – 10^{-10} М, и даже 10^{-15} – 10^{-12} М.

NB! Основные жизненные процессы, включая и процессы в центральной нервной системе, контролируются и управляются пептидами. При этом некоторые из них образуются из крупных белковых молекул под влиянием протеолитических ферментов.

Такая система гормональной регуляции, которая функционирует в тесной взаимосвязи с нервной и иммунной системами, предоставляет тканям и органам суммарную информацию о внешних условиях, необходимую для поддержания метаболического гомеостаза и гомеостазиса.

Белковые гормоны

Как указывалось выше, белково-пептидные гормоны представляют собой аминокислотные цепи различной длины. В случае, если количество аминокислотных остатков в цепи не превышает 20, такой гормон

обычно называют пептидным. Когда цепь гормона включает более 20 аминокислотных остатка, его называют белковым.

Первый из белковых гормонов – секретин был открыт в 1902 году У.Бейлисом и Э.Старлингом. В 1921 году канадские исследователи Ф.Бантинг и Ч.Бест открыли инсулин. После установления в 1958 году аминокислотной последовательности инсулина, в 60-70-х годах прошлого столетия в США, ФРГ и СССР синтезировали кристаллический инсулин человека, а в 80-е годы фирмы «Эли Лилли» (США) и «Ново Нордиск» (Дания) начали выпускать генно-инженерный инсулин человека. В 1979 г. был получен методами генной инженерии гормон роста (соматотропин) человека, а позже начато его промышленное производство.

В настоящее время описано более ста белковых гормонов (инсулин, гормон роста, кальцитонин, глюкагон, хорионический гонадотропин, эритропоэтин и т.д.). Некоторые из них существуют как относительно простые, одиночные аминокислотные цепи, другие характеризуются наличием дисульфидных связей, соединяющих различные участки полипептидной последовательности, и имеют сложную четвертичную структуру. Некоторые белковые гормоны могут даже состоять из нескольких субъединиц, объединенных в единую структуру.

Независимо от своего конечного строения, все белково-пептидные гормоны синтезируются в эндокринных клетках подобно всем остальным белкам. Это означает, что синтез предшественников белково-пептидных гормонов происходит на рибосомах при участии тРНК и мРНК в виде гораздо более длинных цепей по сравнению с теми, которые обнаруживаются в составе активного гормона. Такие препрогормоны содержат сигнальную информацию, указывающую, что белок предназначен для выделения из клетки. Первоначальные модификации этих молекул происходят в эндоплазматическом ретикулуме, там, где располагаются рибосомы, и включают протеолитические реакции, которые приводят к удалению аминокислотных составляющих, включая сигнальную последовательность, и соответственному укорочению цепи.

Сформировавшиеся в результате этих процессов прогормоны попадают затем в комплекс Гольджи, где подвергаются дальнейшему протеолитическому расщеплению и, возможно, присоединению молекул углеводов (гликозилирование) или фосфатных групп (фосфорилирование). После завершения этих модификаций от комплекса Гольджи отсоединяется участок мембраны, формирующий везикулу, в которой заключен сформированный гормон. Эта секреторная везикула остается в цитоплаз-

ме эндокринной клетки до момента получения соответствующего сигнала, стимулирующего повышение концентрации ионов кальция в клетке. Это, в свою очередь, приводит к тому, что секреторная везикула сливается с плазматической мембраной клетки и выделяет гормон во внеклеточное пространство путем экзоцитоза. Обычно запас пептидно-белковых гормонов в клетке ограничен, поэтому сигнал, стимулирующий секрецию клеткой гормона, запускает и его дополнительный синтез.

Инсулин. Ещё в конце XIX века опыты по удалению поджелудочной железы и её обратные пересадки показали, что поджелудочная железа является источником фактора, снижающего уровень глюкозы в крови. Лишь в 1922 г. канадские учёные Ф.Бантинг и Ч.Бест выделили его в чистом виде, а в 1926 г. Дж.Абель получил кристаллический инсулин.

Инсулин синтезируется в β -клетках поджелудочной железы, образующих так называемые «островки Лангерганса» в форме прегормона – одноцепочечного белка, состоящего из 109 аминокислотных остатков. При отщеплении 23-членного сигнального пептида получается проинсулин, который быстро расщепляется специфическими ферментами, в результате чего образуется молекула инсулина, состоящая из двух полипептидных цепей, соединённых двумя дисульфидными связями. Цепь А содержит 21, а цепь В – 30 аминокислотных остатков.

Соматотропин (СТГ, гормон роста) – белковый гормон, вырабатываемый передней долей гипофиза, секреция которого регулируется факторами гипоталамуса.

Соматотропин относится к группе анаболических гормонов. При введении его в организм животного с гипофизарной недостаточностью наблюдается усиление роста скелетных костей и других тканей, усиливается синтез белка и секреция молока. Проявление физиологического эффекта соматотропина связано с появлением в крови особых белков – соматомединов (инсулиноподобных факторов роста – ИФР), опосредующих действие СТГ. Основным местом синтеза соматомединов является печень, которую можно отнести к периферической эндокринной железе, секретирующей вторичные гормоны (в частности, соматомедины) в ответ на действие продукта центральной железы – гипофиза.

Соматотропин человека содержит 191 аминокислотный остаток. В настоящее время во многих странах получают генно-инженерные гормоны роста человека и животных, которые широко применяются в медицине для лечения карликовости, заживлении ран и переломов костей, а также в сельском хозяйстве – для увеличения продуктивности скота.

Пролактин. В аденогипофизе образуется еще один белковый гормон, близкий по химическим и биологическим свойствам соматотропину - пролактин, или лактогенный гормон. Он значительно эффективнее стимулирует лактацию, чем гормон роста, и помимо этого обладает широким спектром биологического действия. Пролактин влияет на рост органов и тканей животных, регулирует водно-солевой баланс, стимулирует развитие вторичных половых признаков. Секрецию пролактина стимулируют тиролиберин и другие факторы.

Гликопротеиновые гормоны аденогипофиза. Из них наиболее изучены три гормона, имеющие в своем составе, кроме белковой части, углеводы: тиреотропный гормон (тиреотропин, ТТГ), лютеинизирующий гормон (лютропин, ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин, ФСГ). Эти гормоны имеют сходную структуру, но проявляют разную биологическую активность.

Молекулы гликопротеиновых гормонов состоят из двух субъединиц, обозначаемых α - и β -субъединицы. Пептидная цепь α -субъединицы у разных видов животных содержит 89-96 аминокислотных остатков, а β -субъединицы – 115-119 аминокислотных остатков.

Основная мишень действия **тиреотропина** – щитовидная железа. Он усиливает потребление железой йода из крови, биосинтез гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина) и секрецию этих гормонов в кровь. **Лютропин** вызывает у женщин разрыв фолликулов с образованием желтого тела и стимулирует секрецию женских половых гормонов – эстрогена и прогестерона, а у мужчин – секрецию тестостерона. **Фоллитропин** стимулирует созревание фолликулов у женщин и сперматогенез у мужчин.

Паратгормон. Концентрация ионов кальция в крови меняется в очень узких пределах. Такое постоянство обеспечивается двумя гормонами. Один из них – паратгормон (ПТГ) – увеличивает уровень кальция в крови, а другой – кальцитонин – уменьшает его. Одновременно оба этих гормона влияют на уровень фосфора в крови, потому что основным депо кальция в организме является скелет, где Ca^{2+} запасается в форме фосфата. Действие ПТГ на ткани связано с активацией им фермента – аденилатциклазы. Увеличение уровня цАМФ в клетках усиливает активность системы транспорта Ca^{2+} . Паратгормон синтезируется небольшими эндокринными железами – паращитовидными железами. Он синтезируется в форме прогормона, который имеет 6 дополнительных аминокислотных остатков в N –концевой части молекулы.

Гормонально активные пептиды

Известно, что многие органы и ткани животных и человека являются эндокринными и секретируют в кровь гормоны пептидной природы. Например, жировые клетки (адипоциты) секретируют гормон аппетита – лептин, а сердечная мышца – предсердный натрийуретический пептид.

Низкомолекулярные пептидные гормоны гипоталамуса (менее 6000 дальтон), регулирующие секрецию (высвобождение) ряда гормонов другими эндокринными железами, называют рилизинг–гормонами или рилизинг–факторами. Их делят на либерины – активирующие выделение гормонов и статины – ингибирующие выделение гормонов. Регулирующий эффект они оказывают, действуя на рецепторы эффекторных органов или тканей-мишеней.

Пептиды были впервые выделены из гидролизатов белков, полученных с помощью ферментирования. Термин «пептид» предложен немецким учёным Э.Фишером, который к 1905 году разработал общий метод синтеза пептидов. В 1953 году Дю Виньо впервые осуществил синтез биологически активного пептида гормональной природы – окситоцина, после чего началось бурное развитие современной химии пептидов. В 1963 году Р.Меррифилд на основе концепции твердофазного пептидного синтеза создал автоматический синтезатор пептидов. На сегодняшний день определены свойства более 1500 видов пептидов и разработаны методы их синтеза.

Образование пептидов в организме происходит в течение нескольких минут, химический же синтез в условиях лаборатории может занимать несколько дней, а разработка технологии синтеза – несколько лет. Несмотря на это, существуют довольно весомые аргументы в пользу проведения работ по синтезу аналогов природных пептидов. Во-первых, путём химической модификации пептидов можно подтвердить гипотезу их первичной структуры. Во-вторых, синтетические пептиды позволяют изучить связь между структурой пептида и её активностью. Известно, что замена лишь одной аминокислоты в пептиде может в несколько раз увеличить его биологическую активность или изменить её направленность. Изменение длины аминокислотной последовательности помогает определить расположение активных центров пептида и участка рецепторного взаимодействия. В-третьих, создание аналогов природных пептидов позволяет выявить более эффективные конфигурации молекул, которые усиливают биологическое действие и/или делают его более продолжительным, что существенно расширяет

возможности получения фармакологических препаратов на их основе. И, в-четвёртых, химический синтез пептидов экономически выгоден. Поскольку специфические пептиды в природе часто обнаруживаются лишь в нанограммовых количествах, а методы очистки и выделения их из природных источников либо слишком дорогостоящи, либо не могут отделить искомую аминокислотную последовательность от пептидов противоположного или иного действия. Такие пептиды возможно получить лишь путём синтеза в лабораторных условиях. Терапевтические препараты стоили бы во много раз дороже, если бы были сделаны на основе природных продуктов.

Убедительным подтверждением этому является титанический труд группы Р.Гиллемана, которой с целью изучения гипоталамических релизинг-факторов в течение нескольких лет было переработано 50 тонн гипоталамусов, выделенных из мозгов 5 млн. овец. В конце 1968 г. этой группе в результате обработки 300 тыс. гипоталамусов овец удалось выделить 1 мг чистого тиреолиберина, а затем установить его структуру.

Серьёзной проблемой является то, что регуляторные пептиды, появляясь в различных тканях как продукты протеолиза белков или пропептидов, довольно быстро деградируют, давая спектр различных пептидов, которые могут дополнительно оказывать разнообразное физиологическое действие. В связи с этим в последнее время резко повысился интерес к использованию интраназальных лекарственных форм пептидов. Сегодня из пептидно-белковых гормонов интраназально используются более 30 белковых и пептидных гормонов – окситоцин, кальцитонин, десмопрессин, Семакс и другие.

Окситоцин и вазопрессин. Эти нейрогормоны являются первыми биологически активными пептидами, выделенными в 1924 г. Дж. Абелем из нервной ткани. Оба гормона содержат по 9 аминокислотных остатков и синтезируются в гипоталамусе, откуда с помощью специальных белков-переносчиков (нейрофизинов I и II) поступают в нейрогипофиз. Окситоцин и вазопрессин отличаются весьма широким спектром биологического действия. Они влияют на сокращение гладкой мускулатуры: так, окситоцин вызывает сокращение гладких мышц матки, а вазопрессин сокращает периферические артериолы и капилляры и тем самым обуславливает повышение давления крови. Кроме того, окситоцин стимулирует лактацию, а вазопрессин оказывает заметное антидиуретическое действие на водный обмен и способствует распаду гликогена в печени.

Имеются данные об участии вазопрессина в стимулировании долговременной памяти.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин). Является 39-членным полипептидом, вырабатываемым клетками передней доли гипофиза. Этот гормон обладает широким спектром биологического действия. Основным из вызываемых им эффектов заключается в стимуляции коры надпочечников, продуцирующей гормоны адаптации – кортикостероиды. Кроме того, АКТГ проявляет липотропную активность, стимулируя синтез жирных кислот в жировых клетках, снижает содержание глюкозы в крови, влияет на белковый обмен, нервную систему и поведение в целом.

Меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ, меланотропины). Выделяются из промежуточной доли гипофиза. α -Меланотропин представляет собой фрагмент (1-13) АКТГ. Эти соединения способны стимулировать пигментные клетки (меланоциты), что приводит к усилению биосинтеза пигмента меланина и потемнению кожи. Меланотропины обнаружены и в других отделах мозга, например, в гипоталамусе. Предполагается, что их основной биологической функцией является регуляция деятельности центральной нервной системы.

Либерины и статины. В 1955 г. Э.Шелли экспериментально подтвердил гипотезу английского физиолога Г.У.Харриса о регуляции гипоталамусом секреции тропных гормонов аденогипофиза. Он обнаружил, что экстракты гипоталамуса и нейрогипофиза стимулируют секрецию кортикотропина из изолированных фрагментов гипофиза. В конце 60-х годов американские исследователи Р.Гиллемин и Э.Шелли выделили и охарактеризовали эти факторы гипоталамуса, назвав их рилизинг-факторами. Позднее им дали название либеринов (стимулирующих факторов) и статинов (ингибирующих факторов).

Тиролиберин (ТРГ) – один из самых маленьких природных пептидов: в нем всего три аминокислотных остатка. Этот гормон стимулирует секрецию тиреотропина и пролактина, путем активации фермента – аденилатциклазы.

Аналогичной активностью обладает люлиберин (гонадолиберин), стимулирующий секрецию аденогипофизом лютеинизирующего гормона, или лютропина. Интересно, что в настоящее время целый ряд синтетических аналогов люлиберина обладают в десятки раз более высокой активностью, чем природный гормон, что позволяет успешно их применять при лечении бесплодия у женщин и в качестве контрацептивных средств.

Соматостатин – гипоталамический фактор, ингибирующий синтез гормона роста (соматотропина). Как и окситоцин, соматостатин представляет собой циклический дисульфид, структура которого подтверждена его полным синтезом в 1974 г. Соматостатин – первый гормон животных, биосинтез которого был осуществлен методом генной инженерии в 1977 г. К.Итакурой и Г.У.Бойяром. Соматостатин ингибирует не только секрецию соматотропина, но и тиреотропина, инсулина, глюкагона, гастрина и секретина. При этом соматостатин не переносится в эти органы из гипоталамуса, а образуются непосредственно в органах и тканях организма: в поджелудочной железе, спинном мозге, секреторных клетках вдоль всего желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время известны и другие многочисленные пептиды класса либеринов и статинов. Помимо их основной, тропной активности, они действуют также на кору больших полушарий, мозжечок, влияют на поведение и двигательную активность и перспективны при лечении нервно-психических расстройств. Сегодня усилия учёных-синтетиков направлены на получение аналогов пептидов этого класса, обладающих большей специфичностью действия.

Липотропины. В 1964 – 1967 гг. американский биохимик Чо Хао Ли выделил из гипофиза группу гормонов, стимулирующих липолиз жировой ткани; они были названы α -, β - и γ -липотропинами. Эти гормоны являются белками, а не пептидами, но их рассмотрение в данном разделе оправдано в связи с их ролью в биосинтезе нейропептидов. В частности, было установлено, что β -липотропин, содержащий 91 аминокислотный остаток, подвергается в мозге ферментативному расщеплению (процессингу) с образованием α -липотропина и β -эндорфина.

Пептидные биорегуляторы

Для спорта представляют особый интерес исследования по созданию препаратов на основе животного сырья (кровь, органы или ткани) полученного на фоне различного мотивационного стресса. В результате многочисленных экспериментальных исследований установлено, что это сырьё обогащается различными эндогенными пептидами, количество, соотношение и уровень которых зависит от модальности переносимого человеком или животным стресса.

Например, исследования препарата «Актоинвит» – лиофилизированной сыворотки, полученной из крови цыплят-бройлеров, показали его стимулирующее действие на сердечную деятельность, формирование долговременной памяти, повышение остроты зрения и слуха, вестибулярную устойчивость, тактильную чувствительность, точность и координацию движений, повышение умственной работоспособности, концентрацию внимания и консолидацию памяти у спортсменов [261].

«Актоинвит» обладает выраженным актопротекторным действием, о чём свидетельствует его способность стимулировать динамическую и статическую работоспособность. Имеется положительный опыт применения «Актоинвита» при подготовке отечественных спортсменов (легкоатлетов, лыжников, боксёров).

Имеются также данные о создании препаратов и продуктов функционального питания, обладающих нейрореабилитационным действием на животных [143, 238]. Показано, что выделенные из мышечной ткани таких животных низкомолекулярные пептиды с молекулярной массой менее 500 Да повышают уровень синтеза и секреции фактора роста нервов в условиях экспериментального геморрагического инсульта, и вместе с тем не влияют на синтез и секрецию этого ростового фактора у интактных животных. Выявлено, что нейроактивирующее действие этих пептидов в остром периоде развития инсульта достигается при интраназальном пути их введения.

Имеются также предварительные данные о создании по этому принципу препаратов, значительно повышающие физическую работоспособность.

По другой технологии, разработанной петербургскими учеными [243, 244, 245], из органов и тканей животных были выделены пептиды, обладающие тканеспецифическим действием, способные восстанавливать на оптимальном уровне метаболизм в клетках тех тканей, из которых они выделены. Важным отличием этих пептидов является их регулирующее действие: при подавлении функции клетки они её стимулируют, а при повышенной функции – снижают до нормального уровня. Это позволило создать новый класс лекарственных препаратов – пептидные биорегуляторы.

Первый из них – иммуномодулятор тималин – уже около 30 лет находится на фармацевтическом рынке и применяется для восстановления функции иммунной системы при заболеваниях различного генеза, включая онкологические заболевания. За ним последовали эпиталамин

(биорегулятор нейроэндокринной системы), сампрост (препарат для лечения заболеваний предстательной железы), кортексин (препарат для лечения широкого спектра неврологических заболеваний), ретиналамин (препарат для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки).

Мифы и угрозы «спортивных пептидов»

Вокруг каждой прорывной научной идеи возникает аура сверхперспективности и исключительности инновационного технологического продукта. Познание механизмов регуляторных пептидов породило ажиотаж в направлениях их использования и, в первую очередь, в спорте.

Возник и активно культивируется в Интернете термин «спортивные пептиды», который отражает модное новое направление в спорте, но базирующееся на навязшем в зубах, хотя и разумном определении Фридриха Энгельса о жизни, как способе существования белковых тел.

В настоящее время общепринятый термин «спортивные пептиды» является условным и не отражает истинную химическую природу называемых так соединений. Этот маркетинговый термин объединяет в себе широкий перечень белковых гормонов, ростовых факторов, пептидов и производных аминокислот, как естественного, так и синтетического происхождения, применяемых в спорте. Специалисты, рекламирующие их под названием «спортивные пептиды», реализуют спортсменам не только истинные пептиды, но и различные препараты, относящиеся как к высокомолекулярным соединениям - белкам, так и низкомолекулярным, а именно производным отдельных аминокислот.

Массовое использование «спортивных пептидов» началось с лёгкой руки профессиональных спортсменов. По данным Всемирного Антидопингового Агентства (ВАДА), в девяностые годы представители большого спорта начали активно прибегать к помощи стимуляторов секреции гормона роста, за которыми с 2006 года последовали и другие. Еще приблизительно на 10 лет раньше именно «большие» спортсмены ввели в доступный обиход гормон роста, инсулин и инсулиноподобные факторы роста.

Таким образом, в настоящее время термин «спортивные пептиды» объединяет очень широкий спектр препаратов: гормон роста, стимуляторы секреции эндогенного гормона роста, препараты для повышения выносливости, в том числе эритропоэтин (ЕРО) и его производные, стимуляторы секреции эндогенного тестостерона, факторы роста (инсулиноподобные (ИФР-1 и ИФР-2), механический фактор роста (МФР), фактор роста фибробластов (ФРФ) и т.д.), множество других гормонов белковой природы, пептидные гормоны, гормоны на основе производных аминокислот, а также рилизинг-факторы в многочисленных модификациях, стимулирующие их эндогенную секрецию. Но и этим список «спортивных пептидов» не ограничивается. В последнее время десятки новых пептидов появляются буквально каждую неделю. Это может создать весьма серьёзную проблему для здоровья спортсменов. Если даже старые пептиды исследованы далеко не полностью и их применение таит много «подводных камней», то для изучения новых просто нет времени.

Многие из «спортивных пептидов» являются хорошо изученными фармакологическими препаратами. К этой категории относится, например, человеческий гормон роста, инсулин, серморелин, гонадорелин, меланотан, ИФР-1 и т.д. Но даже те «спортивные пептиды», которые были запущены в производство, как правило, не предназначены для регулярного использования, а их применение предполагает всего лишь несколько инъекций на курс.

Вопреки распространённому мнению о том, что «спортивные пептиды» не являются допингом, эти препараты, некоторые прямо, некоторые косвенно, указаны в списке запрещённых к использованию в спорте субстанции и методов, который составляет ВАДА. В новой редакции списка присутствует раздел S-2 под названием «Пептидные гормоны, факторы роста и родственные субстанции». Гормон роста, ЕРО, ИФР-1, МФР – это то, что в нём указано прямо. Для остальных пептидов существует следующая формулировка: *«любые другие факторы роста, оказывающие действие на синтез/деградацию протеина в мышцах, связках и сухожилиях, васкуляризацию, утилизацию энергии, со схожей химической структурой либо схожим биологическим действием».*

NB! Словосочетание «спортивные пептиды» с научной и профессиональной точки зрения столь же абсурдно, как «спортивные углеводы», «спортивные жиры», «спортивные инсулины» или «спортивные эстрогены».

В настоящее время наиболее мифологизированными «спортивными пептидами» являются аналоги эритропоэтина и ингибиторы миостатина. Представители этих групп препаратов были нами экспериментально изучены на основных тестах физической работоспособности лабораторных животных.

Эпокрин – рекомбинантный эритропоэтин человека. Он является гликопротеидным стимулятором эритропоэза. Продукция эритропоэтина зависит от соотношения между потребностями тканей в кислороде и его доставкой: почки и печень секретируют эритропоэтин и др. факторы в ответ на гипоксию. Биологическая активность эпокрина обусловлена наличием в молекуле остатков тирозина, триптофана, а также сиаловой кислоты, мембранным типом рецепции эритропоэтинчувствительными клетками, изменением внутриклеточных концентраций циклических нуклеотидов, ионов калия и кальция. Эпокрин напрямую воздействует на краткосрочную и долговременную синаптическую пластичность гиппокампа и механизмы работы памяти. Эритропоэтин можно отнести к препаратам двойного действия, которые, наряду со стимулирующим эффектом на активность нейронов, улучшает кровообращение ряда отделов мозга.

Миостатин – один из трансформирующих факторов роста (TGF- β) обладает способностью ограничивать рост мышечной массы и служит потенциальной мишенью для терапевтического воздействия при дегенеративных заболеваниях, травмах и других патологиях мышечной системы, особенно в спортивной медицине [16, 17, 21, 22]. Активность Миостатина возрастает при экспрессии рецепторов кортикостероидов [25].

В настоящее время открыты и изучены несколько десятков ингибиторов Миостатина, которые являются генетическими или биохимическими субстанциями.

Миобласт. В ряду ингибиторов и блокаторов миостатина, наряду с Myo-029, Pheramass-tm, Pheravol-V и др., заметное место занимает Миобласт, коммерческий препарат, включающий в себя миостатин-нейтрализующую субстанцию MyozarCSP3. Миобласт участвует в нескольких механизмах блокировки эффектов миостатина, в том числе - через снижение миостатиновой мРНК, и за счет влияния на интерферирующие РНК к гену миостатина [17, 21], воздействия на обмен оксида азота [25]. Блокаторы и ингибиторы миостатина активно занимают коммерческую нишу в спорте, фитнесе, бодибилдинге и других всенародных увлечениях, хотя механизмы их влияния на рабо-

тоспособность и выносливость до конца не ясны. В связи с этим нами было выполнено экспериментальное исследование их активности на лабораторных животных.

В работе [113] использованы линейные крысы WAG/GY, мини-свиньи MSY (Светлогорская популяция). Исследуемые дозы препаратов: Эпокрин – 0,5 мг/кг, Миобласта – 0,1 мг/кг. Препараты вводили животным ежедневно в течение 21 дня. Методы исследования работоспособности – тест вынужденного плавания крыс, тест ROTA-ROD, тест индивидуальной устойчивости к критической гипоксической гипоксии, тест бега мини-свиней на тредбане. Описание методик исследования подробно представлено в главе 6 «Оценка физической работоспособности животных и ее экстраполяция» 1 тома «Векторы экстраполяции» Очерков [182].

Результаты исследования представлены на рисунке 1 и в таблице 2.

Курсовое применение эритропоетина приводило к достоверному повышению по сравнению с контролем работоспособности животных в тесте вынужденного плавания (+85%, $p<0,01$) и индивидуальной устойчивости к гипоксии (+50%, $p<0,05$). В тесте рота-рода и беге мини-свиней на тредбане влияние препарата на показатели физической работоспособности животных были на уровне статистических тенденций (прирост в среднем на 15%, $p<0,1$).

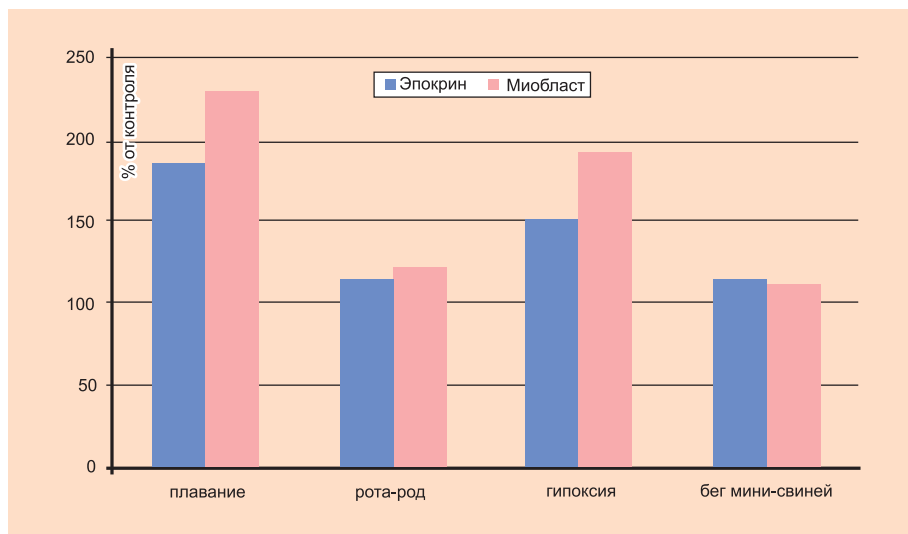


Рис. 1. Влияние курсового применения эритропоетина и ингибитора миостатина на показатели физической работоспособности животных

Таблица 2

Влияние курсового приема препаратов эритропоэтина и ингибитора миостатина на основные гематологические и биохимические показатели крови мини-свиней (средние по группам, $M \pm m$)

Показатель	Контроль	Эпокрин	Миобласт
Эритроциты	$5,54 \pm 0,01$	$7,33 \pm 0,21^{***}$	$5,54 \pm 0,13$
Гемоглобин	$14,7 \pm 0,5$	$20,3 \pm 0,8^*$	$15,4 \pm 0,3$
Лейкоциты	$16,1 \pm 1,6$	$17,4 \pm 1,2$	$16,3 \pm 1,8$
Тромбоциты	189 ± 16	$381 \pm 51^{***}$	189 ± 15
АЛТ	$69,1 \pm 8,3$	$69,6 \pm 4,7$	$71,5 \pm 8,6$
АСТ	162 ± 19	$146 \pm 10^*$	$140 \pm 16^*$
Креатинин	$39,7 \pm 15,3$	$19,0 \pm 3,7^{**}$	$34,0 \pm 9,5$
ЩФ	325 ± 63	$246 \pm 20^{**}$	$255 \pm 50^*$
Лактат	18 ± 2	17 ± 4	$23 \pm 3^*$
Мочевина	30 ± 7	31 ± 1	$22 \pm 2^{**}$
Триглицериды	77 ± 11	$66 \pm 3^*$	$90 \pm 10^*$

Влияние миобласта на физическую работоспособность в тесте вынужденного плавания и переносимости гипоксии были более выражены (230 и 192% соответственно). На другие исследуемые показатели работоспособности достоверного влияния миобласт не оказывал.

На уровне гематологических и биохимических показателей крови, влияние эритропоэтина проявляется заметным повышением уровней эритроцитов и гемоглобина (132 и 138% соответственно) и выраженным (двукратным) повышением уровня тромбоцитов. Повышение кислородтранспортной емкости крови сопровождается умеренным снижением активности АСТ и щелочной фосфатазы (90 и 76% соответственно), снижением концентрации креатинина и триглицеридов крови (48 и 86% соответственно).

Курсовое применение ингибитора миостатина не оказывало влияния на гематологические показатели. На ферменты крови (АЛТ, АСТ, ЩФ) ингибиторы миостатина действуют аналогично препарату эритропоэтина. В отношении базовых показателей метаболизма действие препарата Миобласт характеризуется неоднозначными изменениями. Наряду с закономерным снижением уровня мочевины крови, отражающим ингибирование катаболизма белков, отмечается повышение уровня триглицеридов крови и молочной кислоты (117 и 128% соответственно).

Выявленные в исследованиях на животных негативные изменения метаболизма (тромбоцитоз, а соответственно – риск развития гиперкоагуляционного синдрома при применении эритропоэтина; лактацидоз и триглицеридемия – при применении ингибиторов миостатина) свидетельствуют о том, что

NB! Длительное применение этих препаратов спортсменами может оказать негативный эффект на здоровье.

Классификация пептидов

В настоящее время, как и в случае белков, существует несколько вариантов классификации пептидов. По-видимому, для оценки возможности применения пептидов в спортивной медицине предпочтительна классификация пептидов по специфической физиологической активности.

Исходя из этого, в зависимости от проявляемого ими основного биорегуляторного действия, пептиды можно разделить на следующие группы:

- соединения, обладающие гормональной активностью (глюкагон, окситоцин, вазопрессин и др.);
- органические вещества, регулирующие высшую нервную деятельность, биохимические процессы, связанные с механизмами памяти, обучения, возникновением чувства страха, ярости и др.;
- пептиды иммунологического действия, обеспечивающие функционирование иммунной системы (тафцин, тимозин $\alpha 1$ и другие);
- соединения, обладающие обезболивающим эффектом (опиоидные пептиды);
- пептиды, которые регулируют артериальное давление и тонус сосудов (ангиотензин II, брадикинин и др.);
- вещества, регулирующие пищеварительные процессы (гастрин, желудочный ингибирующий пептид и др.);
- пептиды, регулирующие аппетит (эндорфины, нейропептид Y, лептин и др.).

Однако такое деление достаточно условно, так как действие многих пептидов не ограничивается каким-либо одним направлением. Например, вазопрессин, помимо сосудосуживающего и антидиуретического действия, улучшает память, и так далее.

Для более простого понимания этого многочисленного и очень разнообразного по составу класса пептидных соединений можно разделить

пептиды на две больших группы, в зависимости от места их синтеза, нейропептиды (пептидные гормоны и нейромодуляторные пептиды), а также тканевые пептиды.

Технологии идентификации пептидов

Основной проблемой при анализе биологического материала является низкая концентрационная чувствительность, характерная для современных протеомных технологий. Даже самые сложные аффинные методы идентификации белков едва позволяют достичь уровня чувствительности ниже 10^{-12} М. Как следствие, большинство способов протеомного анализа биоматериала позволяют выявить лишь несколько сотен высоко/среднекопийных белков, тогда как низкокопийные белки остаются недоступными для анализа.

Мониторинг множественных реакций (MRM, [310] является масс-спектрометрическим методом, отличающимся высокой надежностью обнаружения белков и пептидов. По сравнению с другими современными методами в масс-спектрометрии, MRM обеспечивает высокую чувствительность и широкий динамический диапазон концентраций белков. Чувствительность данного метода находится в пределах 10^{-12} - 10^{-14} М (что составляет несколько сотен копий белков на клетку).

NB! Для использования метода MRM необходимо определить набор протеотипических пептидов, которые будут являться объектом мониторинга.

Протеотипический пептид по своим физико-химическим свойствам должен легко подвергаться ионизации и давать характерный масс-спектр с явно выраженными пиками. Для идентификации определенного белка необходимо, чтобы протеотипический пептид не только хорошо ионизировался, но и чтобы он был уникален, т.е. не встречался в белках, кодируемых другими генами.

Применение MRM в сочетании с современными методами фракционирования белков позволяет достичь предела детектирования низкокопийных белков, т.е. достигнуть уровня концентраций 10^{-15} М [303]. Дальнейшее увеличение чувствительности может быть основано на использовании метода необратимого фишинга белков из биологического материала на поверхность химически активированного биочипа.

Необратимый фишинг позволяет концентрировать ультранизкокопийные белки на подложке с химически активированными группа-

ми, через которые происходит ковалентное иммобилизация белков. Теоретические оценки показывают, что концентрирование белка на поверхности чипа с помощью необратимого фишинга, может достигать 8 порядков. Это означает, что низкокопийные белки, выявленные благодаря фишингу, будут переводиться в категорию среднекопийных, а ультра-низкокопийные – в категорию низкокопийных.

Масс-спектрометрические методы

Среди различных направлений идентификации пептидов наиболее распространены масс-спектрометрические подходы, среди которых выделяют 5 основных способов [68]:

1. *Секвенирование de novo* (восстановление первичной белковой структуры происходит без использования баз данных, но только по масс-спектру диссоциации, когда расстояние между пиками в масс-спектре сопоставляется с массой одной или нескольких аминокислот).

2. *Top-down подход* -нисходящий подход протеомного анализа (интактный белок или пептид вводится в масс-спектрометр, где получают его MS/MS-спектр).

3. *Bottom-up подход* - восходящий подход протеомного анализа – поиск по фрагментам ионов пептидов (белок, гидролизированный сайт-специфичным энзимом, вводится в масс-спектрометр, где получают MS/MS-спектр его пептидов).

4. *Пептидный метод отпечатков пальцев Peptide Mass Fingerprint (PMF)* – белок, гидролизированный сайт-специфичным энзимом, вводится в масс-спектрометр, где получают масс-спектр его пептидов).

5. *Подход точных массово-временных меток (АМТ).*

Все они, за исключением последних двух, имеют в своей основе использование тандемной масс-спектрометрии (МС/МС). *Тандемным* называют масс-спектрометр, имеющий два масс-анализатора. Первый масс-анализатор измеряет спектры молекулярных ионов. Покидая первый масс-анализатор, молекулярные ионы фрагментируются под действием соударений с молекулами инертного газа или излучения лазера, после чего спектры их фрагментов измеряются вторым масс-анализатором.

Наиболее широко распространенным вариантом анализа белков является подход «снизу-вверх» («*bottom-up*»). Он представляет собой предварительное энзиматическое расщепление белка (или крупного пептида) на более мелкие

фрагменты, быструю очистку полученного образца от низкомолекулярных примесей и масс-спектрометрический анализ смеси протеолитических пептидов. Введение полученного массива данных в компьютерную библиотеку белкового поиска (например, Mascot) позволяет идентифицировать исходный белок и оценить надежность его определения по доле полной последовательности белка, охарактеризованной идентифицированными фрагментами.

NB! Важным условием проведения идентификации белков путем пептидного картирования является измерение молекулярной массы с максимальной точностью (времетраjectoryного типа детектирования).

Это обусловлено тем, что количество возможных вариантов пептидных последовательностей резко уменьшается с каждым последующим точно известным десятичным знаком.

Протеомика «снизу вверх» практически никогда не позволяет точно установить изоформу белка. Незначительные различия на конкретных участках молекул остаются неустановленными. Зачастую изоформы не включаются и в протеомные базы данных в качестве индивидуальных соединений. Поэтому протеомика «снизу вверх» фактически идентифицирует конкретную белковую группу (семью), но не молекулу с полностью доказанной структурой. Обычно многочисленные изоформы присутствуют на двумерных гелях после процедуры разделения белков. Однако после применения метода «снизу вверх» все они идентифицируются как один белок.

Важной задачей многочисленных биологических и медицинских исследований часто является установление именно изоформы, т.е. точной структуры белка. Методом преодоления недостатков, присущих алгоритму «снизу вверх», стал анализ белков «сверху вниз» (top-down), подразумевающий установление точной структуры белков, включая различия в изоформах, исключительно возможностями масс-спектрометрии. В этом варианте вслед за определением молекулярной массы целого белка идет иницирование его фрагментации с использованием всего арсенала масс-спектрометрии. Данные анализов «сверху вниз» и «снизу вверх» успешно дополняют друг друга и могут успешно использоваться для увеличения эффективности и повышения надежности идентификации белков.

Метод идентификации *Peptide massfinger print (PMF)* – был разработан одним из первых и похож на подход Bottom-up, только в нём отсутствует шаг измерения спектров фрагментации пептидов. Белки гидролизуют, полученные пептиды разделяют на хроматографе и измеряют спектры продуктов хроматографии в реальном времени. Но массы пептидов, будучи измерен-

ными даже с высокой точностью, не обладают достаточной уникальностью для идентификации таким способом белков, когда их количество в исходной смеси велико, метод применяют, когда требуется идентификация предварительно выделенного белка или небольшого набора белков.

Хотя это наиболее простой вариант идентификации белков и связан он с установлением только молекулярной массы пептидов, полученных при энзиматическом расщеплении анализируемого белка, для его осуществления нет необходимости использовать tandemную масс-спектрометрию. Обычные масс-спектры ионизации электрораспылением (ESI) или МАЛДИ (MALDI) предоставляют достаточно информации для применения поисковых систем в идентификации состава.

Идея метода заключается в том, что каждый белок при ферментативном гидролизе может быть охарактеризован фактически уникальным набором пептидов. Продукты энзиматического расщепления данного белка конкретной протеазой имеют определенную первичную структуру, и, как следствие, молекулярную массу. Теоретически, масс-спектр анализируемого белкового гидролизата должен предоставлять молекулярные массы всех протеолитических пептидов, а набор этих масс (по сути, чисел) является «отпечатком пальцев» данного белка.

При всей простоте данный метод имеет один весьма существенный недостаток: пептидное картирование *пригодно для идентификации только очищенных белков*, так как даже самые простые белковые смеси после гидролиза будут иметь пересекающиеся «отпечатки пальцев» отдельных компонентов, что делает идентификацию индивидуальных белков практически невозможной.

Метод точных массово-временных меток – логическое продолжение методики *Peptide massfinger print*, позволяющее расширить границы её применимости. Изначальной проблемой метода PMF является не уникальность масс пептидов, но добавление еще одного измерения - *времени удержания пептида в хроматографической колонке*, делает идентификацию, как правило, однозначной. Но в имеющихся на данный момент белковых базах данных не содержится такого параметра как время, в них записаны аминокислотные последовательности, по которым можно рассчитать массу [76].

Масс-спектрометрические технологии включают несколько этапов и состоят из *сбора материала, пробоподготовки, разделения сложных многокомпонентных смесей, детекции пептидов, их идентификации (структуры пептидов), количественного анализа* (рис. 2).

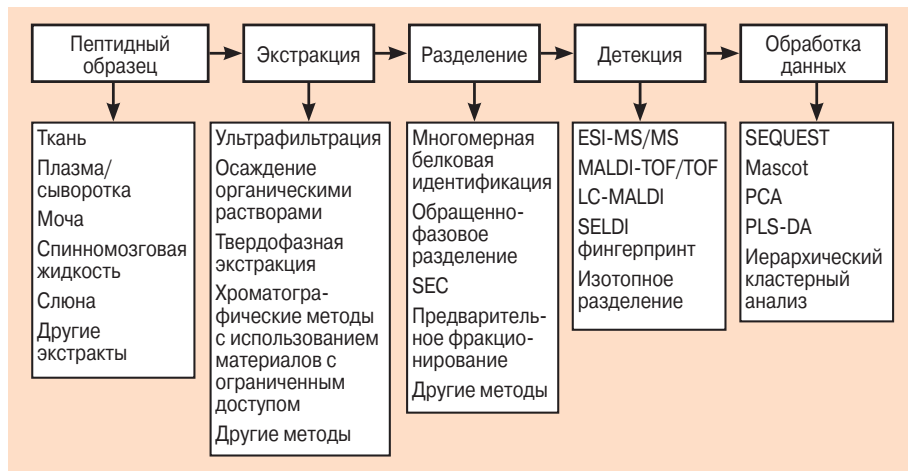


Рис. 2. Экспериментальная линейка методов и технологий в протеомике и пептидомике. LC — жидкостная хроматография; ESI-MS/MS — электроспрейная ионизация с тандемной масс-спектрометрией; MALDI-TOF/TOF — матрично-ассоциированная времяпролетная лазерная десорбция/ионизация; LC-MALDI — жидкостная хроматография с последующей матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией; SELDI — поверхностно-активированная лазерная десорбция/ионизация; SEQUEST — программа анализа данных тандемной масс-спектрометрии; Mascot — программа обработки данных времяпролетной масс-спектрометрии; PCA — компонентный анализ; PLS-DA — статистический метод — дискриминационный анализ наименьших квадратов [68].

Изотопные методы

Наиболее точные методы сравнительной протеомики на сегодняшний день включают введение определенных изотопных меток либо в исходные белки, либо в пептиды гидролизата как образца, так и контроля. Изотопно-меченные гидролизаты образца и контроля смешивают, после чего проводят ВЭЖХ-МС/МС анализ. Пептиды идентифицируют с помощью белковых баз данных. При этом в задании поисковику указывают посттрансляционную модификацию, являющуюся вводимой меткой. Затем вычисляется соотношение интенсивностей пиков, соответствующих одному и тому же пептиду с разными метками. Это и есть отношение количеств белка, которому соответствует данный пептид, в образце и контроле.

Свойства пептидов при введении изотопной метки практически не меняются, т. е. и меченый, и не меченый пептид элюируются одновременно, в одном и том же эксперименте. Это устраняет проблемы с перераспределени-

ем интенсивностей пиков ионов пептида с разными зарядами, т.е. достаточно использовать моноизотопный пик только одного зарядового состояния, а какая-либо дополнительная корректировка оказывается не нужной. Кроме того, исследователь имеет дело только с одной хроматограммой, и никакого предварительного совмещения ВЭЖХ-МС/МС данных не требуется.

В то же время существует другая проблема: количество пептидов, которое требуется идентифицировать для корректной идентификации кратко количеству сравниваемых образцов, т.е. хроматограммы получаются «перегруженными». Для сравнения «образца» и «контроля» необходимо получить МС/МС спектры как меченного, так и не меченного пептидов, причем хорошего качества (для достоверной идентификации). Это требует использования несколько более длительного градиентного элюирования и максимально быстрого масс-спектрометрического анализатора.

Помимо высокой скорости сбора данных масс-спектрометр должен обладать высокой разрешающей способностью, поскольку задача разделения коэлюирующихся пептидов с близкими значениями m/z остается актуальной. Современные масс-спектрометры время-пролетного типа (Q-HRTOF) и орбитальных ловушек соответствуют этим требованиям, хотя общее число количественно определенных пептидов все равно уступает таковому для безизотопного метода. В то же время, точность изотопных методов несомненно выше.

Протеомный атлас

Одной из альтернатив существующим в настоящее время протеомным и пептидомным технологиям является наличие международной инициативы по получению высокоспецифичных антител ко всем аннотированным белкам человека, предназначенных для иммуногистохимических, терапевтических и диагностических целей. Эта инициатива получила название *Протеомный атлас*. Разработаны и внедрены высокопроизводительные автоматизированные системы клонирования и экспрессии белков и пептидов, получения поликлональных и моноклональных антител, а также методов их тестирования. К настоящему времени получено более 8000 антител и рекомбинантных белков, предназначенных для диагностических целей. Использование антител в качестве самостоятельного детектирующего агента либо в комбинации с масс-спектрометрическим определением продуктов взаимодействия антиген – антитело позволяет существенно повысить чувствительность протеомных технологий.

Регуляторные пептиды

Поиск новых фармакологических средств привел к открытию класса низкомолекулярных пептидных биорегуляторов, осуществляющих перенос информации, необходимой для нормального функционирования, развития и взаимодействия клеточных популяций. Будучи эндогенными компонентами живой клетки, предназначенными для выполнения определенной функции, пептидные биорегуляторы эффективны в чрезвычайно низких дозах, обладают высокой избирательностью действия, не вызывают побочных эффектов, легко выводятся из организма без образования токсических продуктов [22, 100, 273]. Известно широкое применение их для лечения первичных и вторичных иммунодефицитных состояний при гипопункции тимуса, острых и хронических гнойно-воспалительных и онкологических заболеваниях, нарушениях регенераторных процессов [13, 158, 216].

Сейчас в перечень наиболее известных регуляторных пептидов входят: адренорекортикотропный гормон и его синтетические аналоги, ангиотензин, атриальный натрийуретический пептид, бомбезин, вазоактивный интестинальный пептид, вазопрессин, гастрин, глюкагон, инсулин, интерлейкины, кортиколиберин, люлитропин, меланотропин, нейропептид У, нейротензин, окситоцин, опиоидные пептиды, пролактин, соматостатин, соматотропин, соматолиберин и его синтетические аналоги, тафцин, тимозины, тимотропин, тимусный гуморальный фактор, тимоген, тиролиберин, холецистокинин, эндорфины, энкефалины и многие другие олигопептиды [21, 23, 51, 273, 289, 313, 320, 338].

Опыт различных исследователей показывает, что регуляторные пептиды и их аналоги обладают рядом общих особенностей [21]: 1) невозможность или трудность применения при пероральном введении; 2) относительная быстрота распада после введения даже оптимальными путями; 3) трудность прохождения гематоэнцефалического барьера; 4) модуляторный характер действия, проявляющийся в приведении отклоненного в ту или иную сторону показателя к оптимуму; 5) продолжаю-

щееся выявление новых важных параллельных эффектов регуляторных пептидов; 6) выявление длительных (вторичных) эффектов.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению препаратов, представляющих собой вытяжки или экстракты из тех или иных тканей организма. Они состоят из комплексов пептидов различной величины, причем длина и состав пептидов в подобном комплексе могут меняться. Первоначально физиологически активные вещества были обнаружены в ткани головного мозга. С помощью метода уксуснокислой экстракции с последующей гель-хроматографией из гипоталамической области и эпифиза мозга были выделены биорегуляторы, которые в эксперименте на животных оказывали выраженное влияние на защитные функции организма, состояние гемопоза и репродуктивной системы.

Подобные по природе и физическим свойствам факторы обнаружены во многих тканях организма: тимусе, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, сетчатке глаза, коре и белом веществе головного мозга, простате [79, 100, 156, 273]. В литературе пептидные препараты данного класса называли цитомединами. Этим термином принято обозначать низкомолекулярные пептиды пара- и аутокринной природы, выполняющие функции внутри- и межклеточных мессенджеров [160].

Цитомедины представляют собой пептиды с молекулярной массой 1000-10000 Да. Они принимают участие в переносе информации между группами клеток, регулируют их активность и обладают полифункциональным действием. Однако, в отличие от регуляторных пептидов, у цитомединов более выражена тканеспецифичность. Они восстанавливают нарушенные в результате патологического процесса или старения функции тех органов и тканей, которые служат исходным материалом для их получения. Эти пептиды не обладают молекулярной видоспецифичностью, в результате чего полученные на их основе лекарственные препараты не несут антигенных свойств и ассоциированных с ними побочных эффектов [172, 273].

Механизм действия регуляторных пептидов

Механизм действия регуляторных пептидов может быть объяснен с позиций пептидного каскада [24, 93]. Каждый пептид имеет спектр биологической активности, определяемый, во-первых, его непосредственным действием, и, во-вторых, его способностью индуцировать выход эндогенных регуляторов, в том числе и других регуляторных пептидов.

В свою очередь, последние пептиды также могут служить индукторами выхода следующей группы пептидов и т.д. Формируется, таким образом, сложный цепной, а точнее, каскадный процесс. Высказывается предположение [25], что гипотеза о существовании такой системы регуляции позволит преодолеть серьезные противоречия, возникающие при попытках объяснения относительно длительных физиологических эффектов короткоживущих пептидов.

Второй особенностью является процессинг полипептидов, который обладает значительной гибкостью и позволяет в короткие сроки путем активации определенных пептидаз образовывать в нужном месте необходимое количество требуемых пептидов (рис. 3). Причем короткие фрагменты, состоящие всего из 3-4 аминокислотных остатков и полностью лишенные гормональной активности, могут оказаться значительно более эффективными, чем исходные соединения.

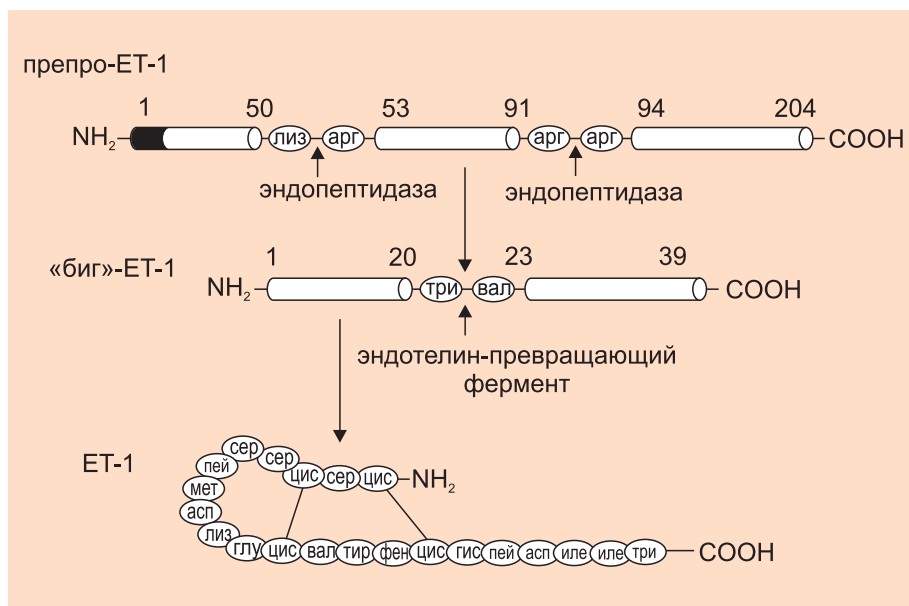


Рис. 3. Схема процессинга на примере синтеза эндотелина (по: [72]). Обозначены порядковые номера аминокислот и места протеолитического гидролиза больших пептидов.

Пептидный процессинг также позволяет объяснить механизм действия цитомединов. Многие исследователи [73, 273, 276] (полагают, что введенный в организм эндогенный экстракт (цитомедин) подвергается

процессингу, в результате чего из суммарного комплекса пептидов отщепляются определенные аминокислотные последовательности, необходимые организму для осуществления регуляторных воздействий. Оставшиеся пептиды могут подвергаться дальнейшему протеолизу и использоваться организмом для иных, регуляторных или трофических, целей.

Имеющиеся данные свидетельствуют о непосредственном участии некоторых регуляторных пептидов в передаче информации на уровне клетки. О трансмембранном пути свидетельствует влияние цитомединов тимуса на активность мембран-связанных ферментов (аденилатциклазы, экто-5-нуклеотидазы) и на чувствительность рецепторов мембраны к антигенам и нейромедиаторам [237]. Другой путь – внутриклеточный – иллюстрируется влиянием цитомединов на систему циклических нуклеотидов, активность ряда цАМФ-зависимых ферментов энергетического метаболизма [119].

Способность цитомединов или их активных фрагментов транслоцироваться непосредственно в клетку с последующим транспортом в клеточные органеллы свидетельствует о реальности «метаболического механизма» регуляции [118]. Для выявления внутриклеточной локализации цитомединов Л.П. Малежиком [145] был применен метод дифференциального центрифугирования, который позволил выделить клеточные органоиды и экстрагировать из них полипептиды малой молекулярной массы. Они изменяли функциональное состояние паренхиматозных клеток и элементов соединительной ткани. Это свидетельствует о том, что цитомедины выделяются клетками в процессе жизнедеятельности и принимают участие в регуляции внутриклеточных и межклеточных взаимоотношений.

Регуляторные пептиды можно рассматривать как межклеточные медиаторы, выполняющие функции поддержания структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций [150, 300, 341]. Из этого следует, что любая информация, поступающая в организм, контролируется системой биорегуляции, действие которой направлено на сохранение высокой степени стабильности функционирования генома, т.е. основной задачей систем биорегуляции является управление генетическим гомеостазом и защитными функциями организма [159]. В свою очередь информация об изменениях окружающей среды индуцирует трансформацию в системе биорегуляции, необходимую для сохранения определенного уровня функциональной активности клеток.

Изучение механизмов действия короткоцепочечных пептидов на различных уровнях организации информации выполнено В.Х.Хавинсоном [242]. На уровне **целого организма** продемонстрировано значительное разнообразие биологической активности коротких пептидов, показано сочетание как общих, так и тканеспецифических видов действия тималина и эпиталамина. На уровне **клеточных структур** было обнаружено, что короткие пептиды активируют гетерохроматин в клеточных ядрах и способствуют «высвобождению» генов, репрессированных в результате гетерохроматизации эухроматиновых районов хромосом, которая происходит при старении. Регуляторные пептиды увеличивают содержание эухроматина в ядре. Это означает, что большее число генов оказывается доступным для факторов транскрипции, транскрипция происходит более интенсивно, и синтез белка усиливается. Показана способность тканеспецифических пептидов индуцировать дифференцировку полипотентных клеток в своем направлении.

На уровне **регуляции активности генов** установлена способность короткоцепочечных пептидов влиять на экспрессию более 15 тысяч генов сердца и мозга мышей, причем для разных пептидов набор активируемых или ингибируемых генов был достаточно специфичен. Полученные автором данные указывают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности.

На **молекулярном уровне** было изучено взаимодействие регуляторных пептидов и двойной спирали ДНК на промоторном участке гена. В основу молекулярной модели была положена геометрическая и химическая комплементарность аминокислотной последовательности пептида и последовательности нуклеотидных пар ДНК. Регуляторный пептид распознает специфический сайт в двойной спирали ДНК, если его собственная аминокислотная последовательность комплементарна на достаточном протяжении последовательности нуклеотидов ДНК; другими словами — их взаимодействие специфично из-за совпадения последовательностей.

В ходе экспериментального исследования было показано, что пептид Ala-Glu-Asp-Gly образует устойчивый молекулярный комплекс с двойной спиралью ДНК. Модель комплементарного взаимодействия пептида с двойной спиралью ДНК представлена на рисунке 4.

Каждая последовательность нуклеотидных пар в двойной спирали ДНК образует уникальный узор функциональных групп на поверхности большой канавки двойной спирали ДНК. Пептид в развернутой р-конформации мо-

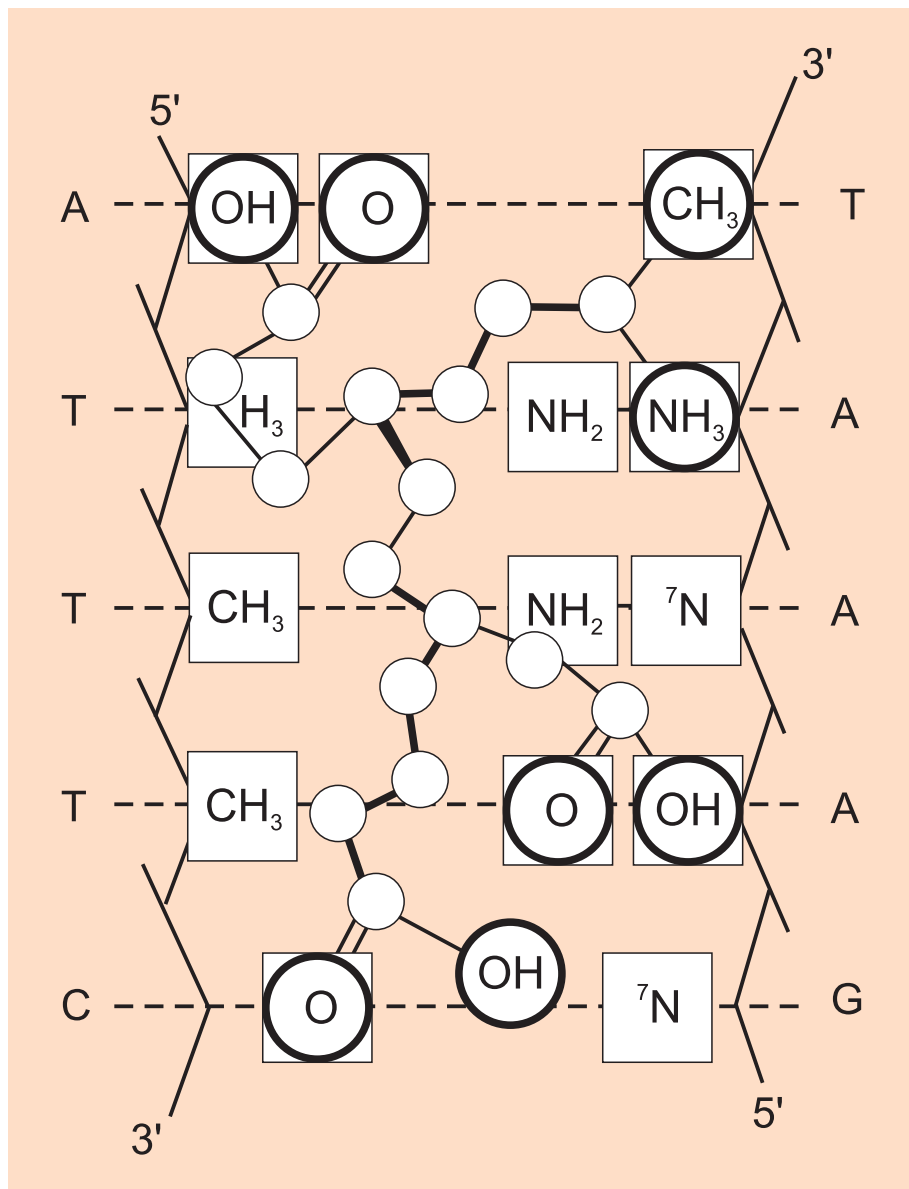


Рис. 4. Модель комплементарного взаимодействия пептида Ala-Glu-Asp-Gly с двойной спиралью ДНК (комплекс ДНК-пептид на промоторном участке гена теломеразы) (по [242])

жет комплементарно расположиться в большой канавке ДНК вдоль оси двойной спирали. Скрининг показал, что тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly может быть размещен в большой канавке ДНК с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи АТТТГ (или АТТТС) в соответствии с комплементарностью расположения их функциональных групп [247, 256].

Комплементарное связывание пептида с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи ТАТАТА двойной спирали может быть осуществлено посредством шести водородных и одной гидрофобной связей между функциональными группами обоих участников.

В нормальных физиологических условиях ДНК существует в форме двойной спирали, две полимерных цепи которой удерживаются вместе водородными связями между парами оснований на каждой цепи. Большинство биологических процессов, включающих ДНК (транскрипция, репликация), требует, чтобы двойная спираль разделилась на отдельные цепи. В частности, известно, что локальное разделение цепей двойной спирали предшествует транскрипции генов РНК полимеразой. Для того чтобы началась транскрипция (синтез матричной РНК), двойная спираль ДНК должна быть освобождена от гистонов, а в том месте, где начинается синтез матричной РНК, цепи двойной спирали должны быть разделены (рис. 5). Именно такой эффект и был зафиксирован в экспериментальных исследованиях [242].



Рис. 5. Схема локального разделения цепей [поли(dA-dT): поли(dA-dT)] в результате связывания пептида Ala-Glu-Asp-Gly в большой канавке двойной спирали ДНК (по [242])

В специальном эксперименте было установлено, что разделение цепей (плавление) свободной синтетической ДНК происходит при температуре $+69,5^{\circ}\text{C}$. В системе ДНК с пептидом плавление спирали произошло при $+28^{\circ}\text{C}$ и характеризовалось снижением показателей энтропии

и энтальпии процесса примерно в 2 раза [246]. Этот важный факт указывает на практическую возможность термодинамически облегченного пути разделения цепей ДНК при температурном режиме, характерном для биохимических реакций большинства живых организмов. Это свидетельствует также о том, что разделение цепей ДНК при физиологической температуре не является денатурацией и характерно для инициации процесса синтеза белка. Эксперименты *in vitro* показывают, что короткий пептид определенной структуры и аминокислотной последовательности может участвовать в активации транскрипции генов на этапе разделения цепей двойной спирали ДНК. Биохимический аспект этого факта состоит в сходстве структуры и аминокислотной последовательности регуляторного пептида и специфического участка пептидной цепи макромолекулярного фактора транскрипции.

Таким образом, регуляторные пептиды – это вырабатываемые организмом соединения, которые выполняют важные нейромедиаторные, модулирующие и интегративные задачи и являются связующим звеном между основными системами организма (нервной, эндокринной, иммунной). Значимость регуляторных пептидов существенно возрастает при воздействии на организм негативных факторов (стрессы, повреждения).

Нейропептиды в спортивной медицине

Нейропептидами принято называть регуляторные пептиды, образующиеся в головном мозге и периферической нервной системе и способные влиять на функции центральной нервной системы и/или основные физиологические функции организма человека и животных [179]. К этой же группе относятся и пептидные гормоны гипоталамуса и гипофиза, обладающие широким спектром биологического действия. Большинство нейропептидов синтезируется нервными клетками.

По своей функции, месту синтеза и структуре все нейропептиды, включая медиаторы и гормоны, подразделяются на 18 семейств. В некоторых из этих семейств по 20-30 различных нейропептидов. Эти вещества отнесены к нейропептидам потому, что все они образуются также определенными нейронами головного мозга или (как эндорфины) в гипофизе и, выступая затем в качестве нейромодуляторов, оказывают то или иное нейротропное или даже психотропное действие.

Понятие «нейропептиды» появилось более 40 лет назад, когда в мозге открыли вещества, влияющие на центральные функции высших организмов. Они были названы эндорфинами и энкефалинами и дали начало изучению большой и значимой группы опиоидов, список которых пополняется и поныне. Нейропептиды оказались как бы над группами других, «периферических», пептидов, регулирующих работу сердца, почек, кишечника. Выяснилась также причастность к регуляции работы мозга не только ранее известных пептидных гормонов – АКТГ, соматостатина, окситоцина, но и их фрагментов, также относящихся к нейропептидам. Со временем в мозге открывались новые и новые нейропептиды, влияющие на все многообразие его функций.

Нейропептиды в саморегуляции гомеостаза

В конце 60-х годов прошлого века, в пору интенсивного развития нейрокибернетики, когда была популярна идея, что специфичность получаемой мозгом информации определяется синтезом определенных химических молекул, возник стереотип, в рамках которого мно-

жественность функций, присущих мозгу, пытались ассоциировать с его возможностью синтезировать великое и разнообразное множество пептидов. Эта посылка получила развитие в теории функционирования нейропептидов Г.Унгара, сформулировавшего принцип: «Один пептид – одно поведение». Стереотип связывался с возможностью синтеза специфических пептидов, ответственных за память, сон, страх, агрессивность и т.п.

NB! При детальном экспериментальном изучении нейропептидов стала складываться полимодальная ситуация, когда пептиды работали везде, но с поправкой на время появления активного пептида и место его действия, т.е. один пептид участвует во многих патологиях или функциональных состояниях, когда как различные пептиды связаны с реализацией одной и той же функции.

При анализе информации все более ясной становилась идея функционального взаимодействия (ансамбля) регуляторных пептидов [72]. Теории «специального» пептида, о чем речь шла выше, противостоит идеология ансамбля регуляторных пептидов. Системы пептидов связаны биохимической «родословной» (структурой, биосинтезом, ферментами), сопряжены в функциональном отношении («подстраховкой», кооперацией, ограничением функции), наконец, они осуществляют обратную связь после реализации физиологического акта – передают сигнал генному аппарату клетки для стимуляции синтеза новых молекул.

Из этого вытекает очевидный вывод, что каждый регуляторный пептид имеет спектр биологической активности, определяемый, *во-первых*, его непосредственным взаимодействием с клеткой-мишенью и, *во-вторых*, его способностью индуцировать выход ряда других пептидов, которые в свою очередь, также могут служить индукторами выхода следующей группы пептидов и т.д., в результате чего первичные эффекты того или иного пептида пролонгируются и развиваются в организме.

Нейропептиды часто выбрасываются с другими трансммиттерами из больших электронно-оптически плотных везикул и модулируют действие трансммиттеров. Изменяя пре- или постсинаптическое действие трансммиттеров, они могут являться котрансммиттерами. В пресинаптической области это происходит в результате влияния на трансммиттерный синтез или трансммиттернос освобождение. На постсинаптической

мембране возможно прямое действие на протеины канала путем фосфорилирования или не прямое – посредством вторичных мессенджеров. Этими механизмами может усиливаться или ослабляться действие трансммитера.

Более крупные полипептиды (более 60 аминокислотных остатков) со схожей функцией относят к регуляторным белкам. Большинство нейропептидов имеет линейную структуру, но встречаются среди них и кольцевые молекулы (например, соматостатин). Циклизация осуществляется путем образования дисульфидных связей между остатками цистеина, находящихся на разных концах пептида.

Вначале на рибосомах синтезируются более длинные полипептидные цепи – предшественники. Они обязательно начинаются с сигнальной последовательности, которая необходима для проникновения полипептида во внутреннее пространство эндоплазматической сети. Далее белки-предшественники транспортируются в мембранных пузырьках к нервным окончаниям и расщепляются протеазами в определенных местах (рис. 6).

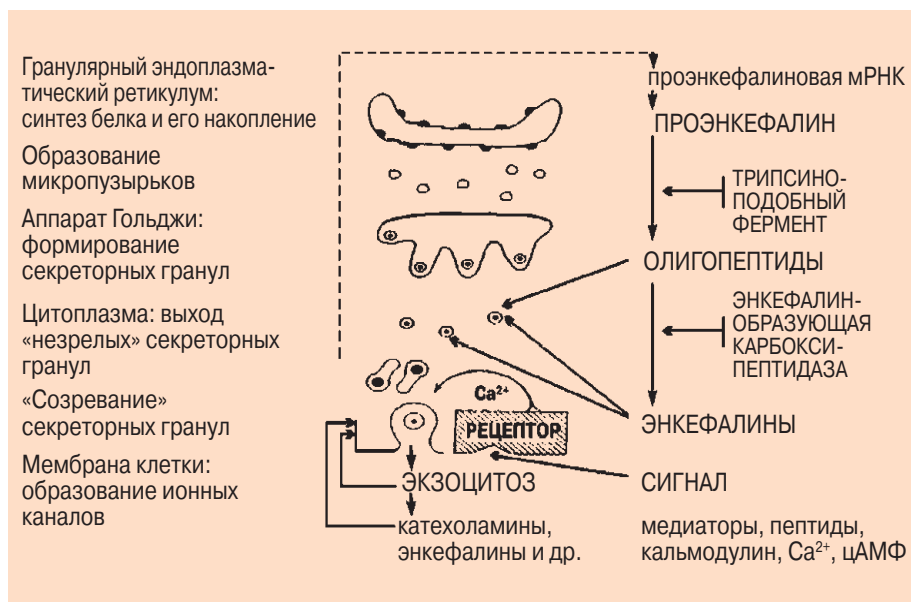


Рис. 6. Последовательные фазы образования секреторных пузырьков – везикул в клетке и этапы биосинтеза энкефалинов.

Нередко при этом высвобождается сразу несколько активных пептидов. В промежуточной доле гипофиза при расщеплении единого белка-предшественника проопиомеланокортина образуются, в зависимости от способа протеолиза,

- типичные гормоны (меланоцитостимулирующий гормон, липотропин и АКТГ), которые являются также нейромодуляторами;
- пептиды с исключительно нейромодуляторной функцией (эндорфины и структурно близкий к ним мет-энкефалин).

Синтезированные нейропептиды выделяются в синаптическую щель или окружающее межклеточное пространство. В синаптической щели и в нервных окончаниях нейропептиды могут подвергаться дальнейшему протеолизу. Часто при этом образуются новые нейропептиды — с похожей или даже совсем иной активностью. Например, при протеолизе β -липотропина могут появляться меланоцитостимулирующий гормон, мет-энкефалин и разные эндорфины, а при протеолизе β -эндорфина - α - и γ -эндорфины.

Несмотря на возможность протеолиза, нейропептиды, в отличие от типичных нейромедиаторов, существуют в организме относительно долго (часы). Это позволяет им достигать достаточно удаленных синапсов и длительное время оказывать на них свое действие. При этом нередко на одну и ту же мишень действуют сразу несколько нейропептидов, а один и тот же нейропептид — сразу на несколько мишеней. Благодаря этому могут создаваться различные комбинации модуляторов и клеток мишеней.

Каждой комбинации соответствует определенное функциональное состояние нервной системы и организма в целом. Причем, в силу многочисленности нейропептидов, все эти состояния образуют как бы непрерывное множество — так называемый функциональный континуум, где одно состояние плавно переходит в другое. В этом, как считают, и состоит биологический смысл существования такого большого количества нейромодуляторов [120].

NB! Обнаружение специфичных рецепторов означает возможность фармакологического воздействия на физиологическую функцию с помощью веществ, имитирующих структуру пептида.

Опиаты будут действовать как антагонисты рецепторов или агонисты-усилители физиологического эффекта. Способ управления физиологической функцией, а значит и возможность воздействия на патоло-

гические процессы с помощью таких препаратов представляет огромный интерес для современной фарминдустрии.

Для каждого нейромодулятора на плазматической мембране клеток-мишеней имеются рецепторы. В случае эндозепинов рецептором является часть ГАМК А-рецептора; при этом связывание эндозепина блокирует связывание ГАМК и последующее открытие каналов для ионов Cl^- . Рецепторы эндорфинов (опиоидные рецепторы) также не отличаются абсолютной специфичностью: кроме соответствующих нейропептидов, с ними могут связываться наркотические вещества (морфин, кодеин и прочие непептидные опиоиды).

Опиоидные рецепторы прочно встроены в плазмалемму и контактируют с определенным трансмисмиттерным белком, передающим сигнал на внутреннюю поверхность плазмалеммы (рис. 7). Иными словами, механизм действия эндорфинов соответствует той же схеме, по которой действует подавляющее большинство гидрофильных сигнальных молекул. То же, видимо, можно сказать и о прочих нейромодуляторах [162].

Пептиды — одна из важнейших систем регуляции *гомеостаза*, как жизненно важного равновесия всех систем организма. По мере усложнения наших представлений о динамических процессах живых систем это понятие уточнили как гомеокинез, т.е. подвижное равновесие, баланс постоянно меняющихся процессов.

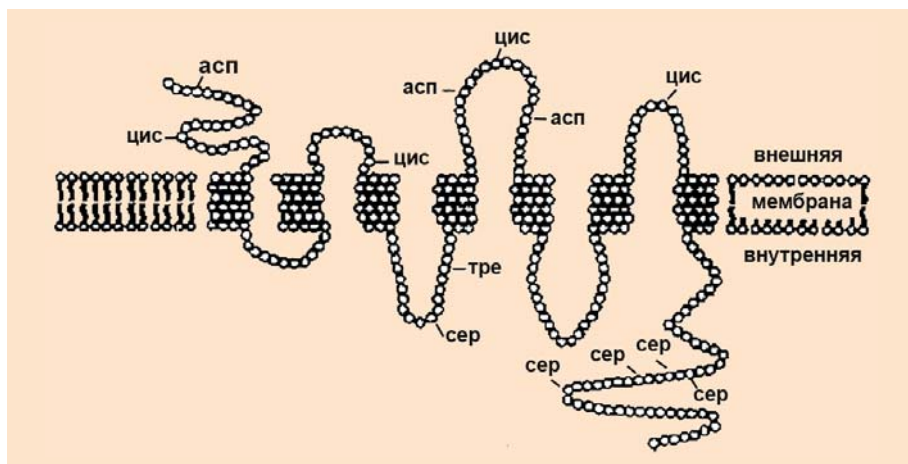


Рис. 7. Типичная структура пептидного рецептора (на примере рецептора к ангиотензину).

Все клетки организма постоянно синтезируют и поддерживают определенный, функционально необходимый, уровень регуляторных пептидов. Но когда случаются отклонения от «стационарности», их биосинтез (в организме в целом или в отдельных его «локусах») либо усиливается, либо ослабевает. Такие колебания возникают постоянно, если речь идет об адаптивных реакциях (привыкании к новым условиям), выполнении работы (физических или эмоциональных действиях), состоянии предболезни – когда организм «включает» повышенную защиту от нарушения функционального баланса. По мнению Гомазкова О.А. [72] – «Пептиды выполняют функцию гармонизаторов, регуляторов гомеокинетического баланса многих функциональных систем. С этой точки зрения болезнь возникает, когда в системе пептидов-регуляторов нарушается их функциональное соотношение. Не «этого много» и «того мало», а расстроена их **соразмерность**. Поэтому когда мы говорим, что функция пептидов упорядочена во времени (работы клеток, органов и организма в целом), то применительно к понятию болезнь можно применить гамлетовский образ — *распалась связь времен*».

По своей функции, месту синтеза и структуре все нейропептиды, включая медиаторы и гормоны, подразделяются на 18 семейств. Основными семействами нейропептидов являются:

- **Гипоталамические гормоны**
 - Окситоцин
 - Вазопрессин
- **Рилизинг гормоны гипоталамуса**
 - Кортикотропин релизинг гормон
 - Рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона
 - Рилизинг-фактор гормона роста
 - Тиреотропин релизинг гормон
- **Тахикинины**
 - Нейрокинин А
 - Нейрокинин В
 - Нейропептид К
 - Вещество Р
- **Опиоидные пептиды**
 - β-эндорфин
 - Динорфин
 - Мет-и-лей-энкефалин
 - Нейропептид Y и связанные с ним пептиды
 - Панкреатический полипептид

- **VIP-глюкагон семейство**

Вазоактивный интестинальный полипептид (VIP)

Глюкагон-подобный пептид-1

- **Другие пептиды**

Мозговой натрий-уретический пептид

Кокальцигенин (CGRP)

Холецистокинин

Галанин

Меланокортины (ACTH, α -MSH и другие)

Нейротензин

Нейропептид FF

Меланин концентрирующий пептид (MCH)

В качестве примера в таблице 3 приведены основные эффекты влияния некоторых нейропептидов на нервную деятельность.

Таблица 3

Основные эффекты нейропептидов

Нейропептид	Структура	Действие
мет-энкефалин	5 остатков аминокислот	Кратковременное обезболивающее действие
β -эндорфин	30 остатков аминокислот	1. Морфиноподобные эффекты: • обезболивание, • возникновения чувства удовлетворения. • снижение других эмоций. 2. Важный периферический эффект: мощная стимуляция NK-клеток
γ -эндорфин	Первые 17 остатков β -эндорфина	Нейролептическое действие (торможение эмоциональной сферы). Обезболивающий эффект выражен слабо.
α -эндорфин	Первые 16 остатков β -эндорфина	Психостимулирующее: • стимуляция эмоций, • увеличение моторной активности
Вазопрессин	Циклический нонапептид	Способствует формированию долгосрочной памяти
Окситоцин	Циклический нонапептид	Умеренно препятствует формированию долгосрочной памяти
Холецистокинин-8	Декапептид	Очень мощный ингибитор пищедобывательного поведения
Нейротензин	13 остатков аминокислот	Вызывает эффекты: обезболивающий (не через опиатные рецепторы), гипотермический и гипотензивный
Эндозепин-6	Гексапептид	Ингибирует ГАМК-A — рецепторы. Вызывает беспокойство и проконфликтное поведение
Пептид дельта сна	Не входит ни в одно из 18 семейств	Сильный снотворный эффект, облегчение стрессовых состояний

Основными свойствами лекарственных препаратов, созданных на основе нейропептидов человека, являются:

- *высокая эффективность* в малых и сверхмалых дозах (физиологическая активность пептидов во много раз превышает активность обычных химических соединений);
- *отсутствие нежелательных побочных эффектов*, в том числе аллергических реакций (аналог цепочки природных аминокислот человека «признается» организмом как собственный, не вызывает отторжения, нежелательного взаимодействия, аллергии и запускает необходимые нормализующие и восстанавливающие естественные реакции);
- *индивидуальность действия* (являясь аналогами собственных биорегуляторов человека, нейропептиды воздействуют на каждый организм таким образом, который необходим именно данному организму и именно в данной ситуации, будь то профилактика, лечение или восстановление);
- *комплексность и длительность действия* (существуя в организме короткое время, нейропептиды становятся начальным звеном цепи реакций, которые, с одной стороны, длятся часами, а с другой, влияют на различные процессы в клетках);
- *длительность последствия* (способствуя нормализации деятельности ЦНС организма, нейропептиды восстанавливают и его естественную саморегуляцию, которая была нарушена в результате действия неблагоприятных факторов или развития патологии).

В последнее десятилетие разработаны методы модификации известных фармакологически активных структур [81] с целью получения более активных аналогов пептидных гормонов, обладающих повышенной избирательностью действия и меньшими побочными эффектами [21]. При этом число синтезированных аналогов измеряется тысячами. Существуют банки данных пептидов «EROP-Mosow» (Endogenous Regulatory Oligo Peptides) и PASS (Prediction of Activity Spectr for Substances) для аналогов лекарственных средств, которые дают возможность прогнозировать свойства и биологическую активность пептидных препаратов. Причём, средняя точность предсказания спектра биологических активностей по программе PASS составляет около 97%. Создана информационно-аналитическая система по твердофазному синтезу пептидов и Интернет-сайт <http://erop.inbi.ras.ru>, банк которого содержит более 5000 молекул из более чем 1000 биологических видов.

Основными затруднениями при внедрении пептидов в медицинскую практику являются: трудность или невозможность перорального

введения, относительная быстрота распада после введения, трудность прохождения через гематоэнцефалический барьер, модуляторный характер действия (часто действие наиболее выражено при отклонениях состояния организма от нормы), выявление новых важных параллельных эффектов, отличных от основного фармакологического действия, и длительных вторичных эффектов [21]. Для устранения этих затруднений пептиды модифицируют путём введения дополнительных групп, например гидрофобных, или синтезируют циклические пептиды и мультиплетные пептиды с целью получения аналогов пептидов, в частности, с липофильными свойствами для лучшей диффузии через клеточные мембраны [271].

В попытках преодолеть эту проблему исследователи предлагают технически сложные инвазивные методы (например, вводили глиальный нейротрофический фактор через канюлю непосредственно в ликвор). Использовать этот метод достаточно проблематично, поэтому в настоящее время перспективна разработка нейропептидов, защищенных от действия пептидаз (иногда одновременно с нейропептидами применяют пептиды-ингибиторы протеаз, позволяющие значительно повышать продолжительность их действия). Кроме того, ведется работа по созданию нейропептидов, обладающих повышенной проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер с использованием других путей введения, например, через назоталамический путь (через нос).

Первые шаги в этом направлении уже сделаны. Так, M.J. Kubek предложил новый способ доставки нейропептидов в ЦНС, для которого гематоэнцефалический барьер не является помехой. Он разработал назальный спрей с наночастицами, содержащими нейропептиды. Интраназальное применение нейропептидов является основным и для отечественных препаратов Семакс и Селанк. Для усиления биодоступности этого пути введения может использоваться назальный электрофорез раствора препарата. В МГУ ведется разработка коллоидных наноконтейнеров для доставки нейропептидов через гематоэнцефалический барьер [225].

Перспективным является использование для доставки пептидов твёрдых коллоидных наночастиц из полимерного материала размером от 1 до 1000 нм, в котором активный компонент – пептид – растворён, включён, инкапсулирован или сорбирован на поверхности с целью преодоления гематоэнцефалического барьера.

NB! Регуляторные пептиды, появляясь в различных тканях как продукты протеолиза белков или протопептидов, довольно быстро деградируют, давая спектр различных пептидов, которые могут дополнительно оказывать разнообразное физиологическое действие [163].

В связи с этим в последнее время резко повысился интерес к использованию ректальных лекарственных форм пептидов. Сегодня ректально используются десятки белковых и пептидных гормонов, регуляторных пептидов и нейропептидов: Виферон, КИП и др. [82].

Пептидные препараты на основе структуры АКТГ

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин). Является 39-членным полипептидом, вырабатываемым клетками передней доли гипофиза. Молекулярная масса 4500 Да. Этот гормон обладает широким спектром биологического действия. Основной из вызываемых им эффектов заключается в стимуляции коры надпочечников, продуцирующей гормоны адаптации – кортикостероиды. Кроме того, АКТГ проявляет липотропную активность, стимулирует синтез жирных кислот в жировых клетках, снижает содержание глюкозы в крови, влияет на белковый обмен, нервную систему и поведение в целом.

К группе АКТГ-подобных пептидов относятся:

- АКТГ 4-7 – Met-Gly-His-Phe
- ORG 2766 – (O²)Met-Gly-His-Phe-dKPhe
- Эбиратид (ebiratid) – (O²)Met-Gly-His-Phe-dKPhe-NH-(CH₂)₈-NH₂
- Семакс (semax, АКТГ4-10) – Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro

В настоящее время основным представителем этой группы нейропептидов является препарат **Семакс**.

Фармакологические свойства Семакса

Семакс – синтетический пептид, созданный на основе фрагмента АКТГ(4-7) с дополнительно включенным в состав трипептидом Pro-Gly-Pro, обеспечивающим защиту от гидролизующего действия пептидаз. Фрагмент АКТГ(4-7) и, соответственно, Семакс, является физиологическим стимулятором памяти.

Химическая структура препарата:

H-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-OH.

Семакс имеет ряд важных преимуществ перед другими аналогами: полное отсутствие гормональной активности, токсических и побочных влияний, увеличение продолжительности действия более чем в 24 раза по сравнению с природным аналогом, возможность интраназального применения с реальным проникновением в мозг.

При интраназальном применении Семакс через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер; период его полураспада в организме при однократном введении продолжается 20-24 ч [332]. Пролонгированное действия Семакса связано с его последовательной деградацией, при которой большая часть нейропептида сохраняется у его фрагментов GHFPGP (Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и HFPGP (His-Phe-Pro-Gly-Pro), также являющихся стабильными нейропептидами, самостоятельно модулирующими холинергическую нейротрансмиссию и генерацию оксида азота [26].

В наших исследованиях с применением аналога фрагмента АКТГ(4-10) – препарата Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), меченого тритием по С-концевому пролину, было показано, что после закапывания в нос 60-70% Семакса быстро всасываются из назофарингеальной слизистой оболочки в системную циркуляцию, так что уже через 1-5 минут препарат поступает в печень, надпочечники, мозг, сердце, почки и скелетные мышцы [114, 257]. Меченый пептид использовали для изучения кинетики проникновения Семакса в мозг и кровь крыс при интраназальном введении (50 мкг/кг, 20 мкл). Работа выполнена на самцах нелинейных белых крыс массой 200-250 г. Показано, что через 2 мин после введения в мозг крысы обнаруживается около 0,093% от общего количества введенной радиоактивности в расчете на один грамм, при этом около 80% от этой радиоактивности приходится на Семакс, остальное – на его метаболиты. Пептид подвергается быстрой ферментативной деградации. При этом со временем в биологических пробах мозга наблюдается преобладание трипептида Pro-Gly-Pro относительно суммарного содержания Семакса и его метаболитов.

Максимальная концентрация Семакса у крыс после интраназального введения в организм обнаруживалась через 60 минут и наивысшие концентрации были в печени, надпочечниках, почках, сердце и клетках мозга. При внутривенном введении препарата крысам наивысшие концентрации были обнаружены через 1-5 минут в сердце, почках надпо-

чечниках, а через 60 мин – в сердце и почках [332]. Полупериод распределения Семакса в разных органах и тканях крысы после внутривенного введения равен 20 секундам.

Семакс распадается в сыворотке крыс под воздействием аминоклептидаз и ангиотензин-преобразующего фермента. Первым отщепляется метионин в положении 1, оставляя гексапептид, затем глутамин в положении 2. Дальнейший распад продолжается до отдельных аминокислот.

Семакс быстро удаляется из плазмы, в две стадии с периодами полувыведения $t_{1/2}$ равными 0,4 и около 5 минут. Поскольку Семакс распадается на отдельные аминокислоты, их дальнейшая судьба в организме не отличается от таких же аминокислот другого происхождения. Быстрый распад Семакса предполагает, казалось бы, его кратковременное воздействие. Однако, результаты, полученные в опытах над крысами, показывают, что после закапывания в нос он быстро доходит до органов и тканей, и здесь максимальные концентрации в органах (мозг, сердце, скелетные мышцы) достигаются через 60 мин, а воздействие препарата после введения разовых доз продолжается до 20 часов.

На основании вышеприведенных данных можно сделать вывод, что при многократном ежедневном введении Семакса терапевтические эффекты препарата в организме постоянно поддерживаются или нарастают, что не коррелирует с его фармакокинетическими параметрами и фармакодинамическим эффектом.

В экспериментах на культуре ткани продемонстрировано мощное трофотропное действие препарата на нейроны холинергической группы как в полной среде, так и в неблагоприятных условиях, обусловленных дефицитом глюкозы и кислорода. При добавлении Семакса в дозе 100 нмоль и 10 мкмоль выживаемость нейронов достоверно повышается примерно в 2 раза, что сопоставимо с аналогичным эффектом нейротрофического фактора NGF (фактор роста нервов).

Направленное действие нейропептида на холинергические нейроны сопровождается достоверным *повышением активности фермента ацетилхолинэстеразы* специфических структур мозга, что обычно коррелирует с улучшением процессов обучения и формирования памяти. Установлено, что влияние Семакса на активность ацетилхолинэстеразы осуществляется за счет транскрипции гена, кодирующего одну из изоформ фермента [16]. Специфичность действия Семакса на попу-

лящую холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга подтверждена результатами экспериментов, в которых показано отсутствие положительного влияния пептида на выживаемость ГАМК-эргических нейронов и зернистых клеток мозжечка. Показано также влияние Семакса на обмен моноаминов в мозге. При однократном внутрибрюшинном введении в дозах 0,15 и 0,6 мг/кг Семакс увеличивает содержание дофамина, серотонина и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты. Эффект наблюдался в течение 24 часов после введения пептида. При хроническом ежедневном введении Семакса в дозе 0,6 мг/кг (1 раз в сутки) в течение 7 дней наблюдалась тенденция к снижению уровня дофамина и достоверное уменьшение содержания серотонина в гипоталамусе.

NB! До настоящего времени обнаружить специфические рецепторы пептида не удалось. Однако Семакс способен связываться с мембранами нервных клеток базальных ядер переднего мозга крыс, причем это связывание специфично и обратимо.

В экспериментах на животных установлено, что даже в очень малых дозах (3-30мкг/кг) Семакс обладает ярко выраженным ноотропным эффектом, увеличивает адаптационные возможности мозга, повышая его устойчивость к стрессорным повреждениям, гипоксии и ишемии. Более высокие дозы Семакса (150-300мкг/кг), не являясь токсичными и сохраняя ноотропные свойства малых доз, кроме того, оказывают выраженное антиоксидантное, антигипоксическое, ангиопротекторное и нейротрофическое действие [26, 54, 84].

В терапевтическом диапазоне доз Семакс оказывает сильное комплексное нейропротекторное действие, основными компонентами которого являются иммуномодуляция, торможение глиальных реакций воспаления, улучшение трофического обеспечения мозга, торможение синтеза оксида азота и реакций оксидантного стресса. Индуцированные нейропептидом цепочки метаболических превращений усиливают и поддерживают друг друга, приводя к торможению большинства важных механизмов отсроченной смерти клеток.

Основные фармакологические эффекты Семакса

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, проведенные с Семаксом, свидетельствуют о комплексности его механизма действия. Семакс не обладает гормональной активностью, однако

сохраняет значительную часть спектра нейротропных эффектов природных меланокортинов. Одним из основных механизмов молекулярного действия нейропептида является специфическое взаимодействие с клеточными мембранами ряда мозговых структур (базальных ядер, мозжечка, гиппокампа). Другим механизмом является включение внутренних биохимических каскадных процессов, приводящих к активации генов, ответственных за нормальное развитие и функционирование нервной системы. В частности, тех из них, которые ответственны за синтез белков, выполняющих нейротрофическую и нейропротекторную функции, а также участвующих в процессах формирования памяти. Регулируя активность ключевых ферментов синтеза моноаминов, Семакс контролирует активность норадреналин-, дофамин- и серотонинэргической системы ЦНС.

Многофакторное нейропротекторное действие Семакса, комбинирующее в себе свойства первичного и вторичного нейропротектора, способствует повышению выживаемости нейронов в неблагоприятных условиях. Это действие реализуется за счет снижения уровня глутаматной эксайтотоксичности, а также антиоксидантной активности (активизация синтеза супероксиддисмутазы). Препарат также обладает прямым мембранопротекторным действием за счет изменения физико-химических свойств плазматических мембран. В механизме нейропротекторного действия Семакса определенную роль играет уменьшение интенсивности локального отека и воспаления вследствие устранения дисбаланса цитокинов (повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 и снижение синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6), а также препятствие синтезу регуляторов процесса апоптоза (факторов некроза опухоли TNF α , TNF β), торможение активности внутриклеточных ферментов-каспаз, являющихся исполнителями апоптоза. Это предупреждает гибель переживающих нейронов, препятствует геморрагической трансформации зоны инфаркта и расширению зоны инсульта, что является профилактикой летальных исходов и снижает степень инвалидизации пациентов.

Нейрометаболическое действие Семакса осуществляется за счет ускорения проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышения скорости ее усвоения клетками различных отделов мозга, увеличения сопряжения окисления и фосфорилирования в митохондриях, что в условиях дефицита кислорода сохраняет высокий уровень образования АТФ, улучшение переносимости гипоксии нервной тканью.

Увеличение Семаксом устойчивости организма к гипоксии способствует при хронических заболеваниях ЦНС снижению скорости их прогрессирования и увеличению времени ремиссии болезни.

Ноотропное (мнестическое) действие Семакса проявляется и в норме и при патологии:

- Стимулирование образования памятного следа, что повышает как процесс запоминания (консолидация памяти), так и вспоминания, т.е. увеличивается уровень упорядочивания, структурирования и использования информации (ввод, обработка и воспроизведение);
- Увеличение концентрации внимания, оптимизация высших корковых функций головного мозга (речь, мышление, координация движений).

Нейротрофическое действие Семакса основано на устранении дисфункции трофических факторов: активация синтеза нейротрофинов (регуляторов роста и дифференцировки нервной ткани: фактора роста нервов, нейротрофического фактора головного мозга) и восстановление старых и образование новых межнейрональных связей. Этот компонент действия Семакса способствует восстановлению межнейрональных связей и функции глиальных клеток и, в итоге, ускоряет выздоровление больных (или увеличивает время ремиссии) и снижает уровень их инвалидизации.

Антиастеническое действие Семакса у больных и здоровых людей заключается в нормализации физической активности и повышении переносимости умственных (улучшаются память, повышается внимание, увеличивается скорость реакции) и физических нагрузок (значительно уменьшаются симптомы вялости, утомляемости, усталости). Снижается уровень психической утомляемости (уменьшаются явления эмоциональной лабильности, раздражительности, напряженности). Нормализуется сон (цикл сон/бодрствование). Необходимо отметить следующий факт: Семакс наряду с увеличением переносимости грубой физической работы, в отличие от «классических» психостимуляторов, также повышает и делает более точной тонкую работоспособность (например, операторская деятельность).

Адаптогенное действие Семакса проявляется в препятствии резким колебаниям основных медиаторных систем и активности перекисного окисления липидов, возникающих на фоне воздействия на организм неблагоприятных факторов. Клинические исследования свидетельствуют, что на фоне применения Семакса высокие параметры физической и умственной работоспособности сохраняются как

в условиях некомфортной температуры окружающей среды, так и в условиях высокогорья. Использование Семакса у больных и здоровых людей приводило к оптимизации работы нервных центров, повышению энергетического потенциала нейронов и улучшению когнитивных функций головного мозга. Оно сопровождалось значимым повышением умственной и физической работоспособности (особенно у больных людей) без отрицательного влияния на параметры сердечно-сосудистой системы.

Важным дополнительным действием Семакса является его стресспротективная активность: препарат повышает переносимость стресса любой этиологии, препятствуя развитию дисстрессовых повреждений тканей-мишеней (прежде всего нервной, сердечно-сосудистой и иммунной), ослабляя в них неблагоприятные морфологические и биохимические изменения. Механизм противострессорного действия Семакса обусловлен, прежде всего, оптимизацией энергетического обмена и синтеза белков в нейронах и снижением активности в них окислительного стресса и не связан с повышением активности эндокринной системы (и ее истощением). Оптимизируя работу вегетативных центров головного мозга, Семакс улучшает функционирование и периферических тканей. Все это вместе взятое способствует уменьшению активности стресс-реакции без снижения резистентности организма.

Иммунотропное действие Семакса связано с его способностью стимулировать выработку эндогенных интерферонов, интерлейкинов IL-4, IL-6, IL-12, TNF- α . Препарат обладает дополнительной противовирусной (вирусы гриппа А и птичьего, простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирус) активностью.

Влияние на функции сердечно-сосудистой системы:

- Не приводит к изменению параметров сердечного ритма в покое, но при аритмии способствует нормализации (снижению) ЧСС, улучшает процессы реполяризации в миокарде и урежает степень экстрасистолы (особенно в случае тяжелого нарушения ритма сердца);
- Нормализует артериальное давление;
- Улучшает гемодинамику мозга, модулирует нарушенное мозговое кровообращение;
- Предохраняет систему микроциркуляции, в том числе и головного мозга, от повреждающих воздействий (ишемия, стресс), обладает ангиопротективным свойством.

В последние годы появились работы об исследовании действия Семакса на патологические состояния, не связанные с повреждением нервной системы. Например, опыты, проведенные на лабораторных животных показали, что Семакс способен положительно влиять на течение острого панкреатита у крыс. Однократное внутривентральное введение препарата в дозе 0,1 мг/кг уменьшало летальность животных, снижало гиперферментацию, активацию перекисного окисления липидов, сосудистую проницаемость, улучшало микроциркуляцию и ускоряло заживление зон деструкции в поджелудочной железе. Изучение влияния Семакса на систему гемостаза показало, что препарат способен взаимодействовать с высокомолекулярным гепарином с образованием комплексного соединения, обладающего антикоагулянтными и фибринолитическими свойствами как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* при внутривенном введении.

Клинические эффекты

Он наиболее эффективен при каротидном ишемическом инсульте, хотя положительные эффекты препарата проявляются и при вертебрально-базилярной локализации сосудистого поражения. При интраназальном применении в суточной дозе 12-18 мг препарат снижает 30-дневную летальность, улучшает клинический исход инсульта и повышает степень функционального восстановления, особенно в случаях раннего начала терапии, в первые 6 ч заболевания. Положительное клиническое действие Семакса коррелирует с его нормализующим влиянием на функциональную активность мозга, о котором свидетельствуют данные полимодального нейрофизиологического мониторингирования.

При реабилитации пациентов с расстройствами памяти и моторных навыков в результате мозгового инсульта, вследствие травм головы Семакс способствует восстановлению навыков самообслуживания, двигательных навыков, коммуникабельности и речи, познавательных способностей, способности к нормальной общественной жизни.

При болезни Паркинсона Семакс замедляет развитие болезни на ранней стадии. Семакс способствует снижению мышечной неподвижности, снятию потери равновесия, снятию непроизвольных мышечных движений, улучшению речевой деятельности, восстановлению жевательных и глотательных навыков.

Семакс регулирует расстройства сознания: усиливает концентрацию памяти, повышает избирательное внимание в процессе усвоения информации. Он ослабляет психическую усталость, улучшает адаптацию

к разрушительному воздействию ишемии мозга, вызванной цереброваскулярными расстройствами, закрытыми травмами головы, болезнью Паркинсона, стрессом.

Схема терапевтического назначения Семакса в клинических условиях: 3 капли 4 раза в день в каждую ноздрю в течение 4-6 недель; перерыв между курсами 3-4 недели; повторный курс требует наблюдения невролога.

Капли Семакса хорошо переносятся и, если случаются побочные эффекты, они проявляются в форме проходящей головной боли. Противопоказаниями к его применению являются острые психические состояния, беременность, лактация, гиперчувствительность к отдельным компонентам препарата.

Терапевтические показания:

- расстройства памяти и мышления у пациентов, перенесших ишемический инсульт, травму головы; у пациентов, страдающих неврологическими заболеваниями; в этих случаях препарат назначают для улучшения качества жизни и труда; препарат улучшает концентрацию внимания и памяти, функциональные способности и моторные навыки;
- здоровым лицам препарат назначается при повышенной психофизической усталости для улучшения концентрации внимания, моторной активности, работоспособности.

Для сравнения результативности применения Семакса в ходе клинических испытаний он испытывался на здоровых людях, проходивших адаптацию к повышенному физическому напряжению. Доказано, что Семакс влияет на интеллектуально-мнестические характеристики, улучшает умственную деятельность, снижает индекс умственной нагрузки, не имеет никакого отрицательного воздействия на респираторную и сердечно-сосудистую системы. Одновременное применение Семакса и увеличение физических нагрузок на организм приводит к значительной экономии кардиореспираторной системы в исследованной группе пациентов по сравнению с группой, которая ограничивалась физкультурной деятельностью [213].

Семакс у здоровых людей:

- оптимизирует высшие корковые функции головного мозга (речь, мышление, координацию движений);
- поддерживает и восстанавливает работоспособность;
- улучшает память благодаря влиянию на все стадии образования памятного следа (запоминание, обработка и структурирование, воспроизведение информации);

- улучшает концентрацию внимания, особенно, в условиях нервно-психического утомления (например, студенческая сессия);
- ослабляет психическую усталость (например, психическое утомление при монотонной операторской деятельности);
- повышает переносимость стрессовых ситуаций;
- повышает адаптационные возможности организма человека в экстремальных ситуациях: десинхронозы, перелеты, работа в условиях загазованности, высоких или низких температур, повышенного атмосферного давления (например, спасатели).

У ослабленных людей на фоне сниженных физических и психических возможностей организма прием Семакса может вызвать состояние «прилива сил»; у здоровых людей это ощущение может быть не столь ярко выражено, однако, соответствующие тесты показывают существенное повышение у них как умственной, так и физической работоспособности, а также значительное улучшение памяти и внимания, в особенности, при психическом или физическом утомлении (например, к концу рабочего дня).

Схемы применения препарата Семакс у спортсменов и военнослужащих:

- Адаптация организма к воздействию высоких информационных нагрузок (экзаменационный период, интеллектуальный труд высокой интенсивности, операторская работа, диспетчерская служба и т.п.) – по 2 капли в каждый носовой ход 2 раза в день, курс 14 дней.
- Восстановительный период после инфекционных заболеваний, тяжелых умственных или физических нагрузок – по 2 капли в каждый носовой ход 2 раза в день, курс 7 дней.
- Адаптация организма к воздействию экстремальных нагрузок (спортсмены, спасатели, военнослужащие) или неблагоприятных факторов (смена часовых поясов, акклиматизация) – по 3 капли в каждый носовой ход 3 раза в день, по мере необходимости.
- Профилактика осложнений тяжелого психоэмоционального стресса – по 3 капли в каждый носовой ход 3 раза в день, курс 7 дней.

Таким образом, с точки зрения спортивной фармакологии Семакс может восприниматься как перспективный препарат для ускорения и облегчения вывода спортсменов на пик спортивной формы, адаптации к новым условиям и режиму тренировок, ускорении формирования новых сложнокоординированных двигательных навыков, профилактике переутомления. Известно применение Семакса в спортивной практике

в составе комплексных методов коррекции спортсменов – единоборцев [46]; и гимнастов [8], где нейропептид используется для усиления эффектов транскраниальных электроцеребральных воздействий импульсными токами на фоне измененного кислородного обеспечения организма (гипербарической оксигенации или гипоксической тренировки).

Тафцин и его аналоги

Тафцин. Важнейшим регулятором иммунной системы является тафцин, выделенный в 1970 году. Он представляет собой тетрапептид, являющийся фрагментом CH_2 -домена иммуноглобулина G. Тафцин повышает цитотоксическую и цитостатическую активность против чужеродных клеток, обладает противоопухолевым и антибактериальным действием.

В настоящее время получено много синтетических аналогов тафцина и тимических факторов, в том числе ценных в практическом отношении.

Основным представителем группы является препарат **Селанк**, представляющий собой синтетический аналог регуляторного пептида тафцина (0,15% раствор, назальные капли). Химическое строение: *треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин-диацетат*.

Регуляторный пептид тафцин (H-Thr-Lys-Pro-Arg-OH) в ЦНС исполняет функции ограничивающего модулятора моноаминэргических нейронов, обладает анальгетической и противострессовой активностью [115]. Включение в его структуру дополнительного трипептида Pro-Gly-Pro защищает пептид от быстрого разрушения эндопептидазами, что ведет к большей длительности его циркулирования в крови и поддержанию более полного проникновения через гемато-энцефалический барьер.

Основные фармакологические эффекты Селанка:

- *Анксиолитическое* (противотревожное) действие связано с воздействием на первичное звено формирования тревожных расстройств – предупреждает возрастание в эмоциогенных зонах головного мозга уровня норадреналина и серотонина и снижение концентрации энкефалинов. Повышение же функциональной значимости тормозной ГАМК-системы (механизм действия абсолютного большинства транквилизаторов) – это лишь вторичный ответ на уже существующие нарушения медиаторного баланса. Сила эффекта Селанка сопоставима с препаратами бензодиазепинового ряда.

- *Антидепрессивное* действие по своему механизму неразрывно связано с его анксиолитическим эффектом и определяется нормализацией уровня энкефалинов и серотонина в эмоциональных зонах. Селанк стимулирует синтез серотонина только на фоне его низкой концентрации, а при высоком уровне содержания моноамина – блокирует. Это повышает терапевтические возможности препарата, хотя самостоятельного клинического значения и не имеет.

- Механизм *психостимулирующего действия* связан с усилением синтеза дофамина в области коры и промежуточного мозга; проявляется в редукции астенических расстройств, а «не истощающий» тип действия препарата, выгодно отличает его от «классических» психостимуляторов.

- *Антиабстинентное действие* Селанка связано с нормализацией (снижением) уровня β -эндорфина в крови и мозге больных.

- *Нейротропное* действие Селанка определяется его нейрометаболическим (в основе которого лежит антигипоксическая активность), нейропротективным (повышение синтеза в мозговой ткани нейротрофинов и, в частности, BDNF – нейротрофического фактора мозга) и ноотропным (стимуляция образования памятного следа) эффектами. Они определяют положительное влияние Селанка на мнестические и когнитивные функции мозга здорового и больного человека. Селанк активизирует процессы обучения, памяти (фиксацию, консолидацию), анализа и воспроизведения информации, улучшает параметры внимания, как в норме, так и при нарушениях функций мозга органического генеза.

- *Вегетотропное* действие Селанка связано с нормализацией функциональной деятельности высших вегетативных центров и определяет улучшение вегетативного обеспечения деятельности организма в условиях эмоционального напряжения.

- *Стресспротекторная* активность препарата определяется его психотропным, нейротропным и вегетотропным действием. Селанк при стрессе устраняет эмоционально-негативное напряжение, восстанавливает адекватную мотивационную деятельность и активизирует адаптивное поведение, направленное на достижение полезного результата; корректирует стресс-индуцированные соматические нарушения.

- Селанк принимает участие в поддержании гомеостаза слизистой оболочки желудка, увеличивая устойчивость последней к ulcerогенным факторам, обладая, таким образом, *гастропротекторной* активностью. Протекторные и терапевтические противоязвенные эффекты Селанка обусловлены не только действием самого пептида, но и его фрагментов,

образующихся при ферментативном расщеплении в тканях организма, и их высокой тропностью к тканям желудка.

- В основе *кардиопротекторного* эффекта Селанка лежит нарастание в крови и миокарде уровня лей- и мет-энкефалинов и ограничение внутрисердечной гиперактивации симпатической нервной системы. Это предотвращает развитие аритмии, гипертрофии сердца и апоптоз кардиомиоцитов. Кроме того, опиоидные пептиды играют существенную роль в выживаемости кардиомиоцитов в условиях ишемии, репаративных процессах при инфаркте миокарда.

- Селанк обладает эндотелий-независимым сосудорасширяющим эффектом, что лежит в основе его *ангиопротекторной* активности: препятствует патологическому понижению внутриорганного кровотока (в т.ч. и мозгового) и стрессорному поражению сосудистой стенки, стимулирует лимфоток и микроциркуляцию в брыжейке.

- Препарат благоприятно воздействует на систему гемостаза: он обладает антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегантной активностями. Поскольку, Селанк обладает широким спектром противосвертывающих свойств в широком диапазоне доз, то передозировка с развитием какой-либо коагулопатии невозможна.

- *Иммунотропное* действие Селанка является комплексным. Также, как и исходный регуляторный пептид тафцин, Селанк стимулирует фагоцитоз, является индуктором интерферонов и проявляет противовирусную (по отношению к вирусам гриппа А, простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирус) активность. Кроме того, он влияет на секрецию и выделение интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО- α), регулирует клеточно-опосредованный и гуморальный иммунный ответ, стабилизирует тучные клетки, подавляет их дегрануляцию.

Таким образом, многообразное фармакологическое действие Селанка на организм имеет сложный механизм, одна из сторон которого обусловлена системным действием пептида на экспрессию клеточного генома. Механизм действия Селанка на ЦНС во-первых, связан с изменением кругооборота катехоламинов (норадреналин, дофамин) и серотонина в эмоциогенных структурах мозга, что обусловлено влиянием на активность ключевых ферментов, контролирующих биосинтез моноаминов *de novo* (тирозин- и триптофангидроксилазу); во-вторых, являясь ингибитором энкефалиназ, он препятствует ускоренному распаду энкефалинов. Установлено также протекторное действие препарата на норадренергическую систему мозга. Таким образом, Селанк восста-

навливают активность нейромедиаторных систем, вызывающих формирование чувства беспокойства, тревожности, страха и раздражительной слабости. В частности, благодаря Селанку [211]:

- снижается уровень *тревоги, страха*, внутреннего напряжения;
- снижается уровень *депрессивности*;
- оптимизируется деятельность эмоциональных центров головного мозга;
- стимулируется *работоспособность*, в том числе и тонкая;
- улучшается концентрация *внимания*;
- повышается переносимость стрессовых ситуаций;
- улучшается *сон*;
- стимулируется *память* благодаря влиянию на все стадии образования памятного следа (запоминание, обработка/структурирование, воспроизведение информации);
- нормализуется работа вегетативных центров

Нормализующее действие Селанка на ЦНС и когнитивные функции

- у больных с высоким уровнем тревожных расстройств Селанк вызывает выраженный анксиолитический эффект;
- у больных с повышенной психической истощаемостью и физической слабостью более выражено стимулирующее, антиастеническое действие препарата. Поэтому в клинической практике основными показаниями к применению Селанка являются астенические состояния любой природы, астено-депрессивные реакции и состояния, невращения.

В отличие от многих фармакологических препаратов, проявляющих свое лечебное действие исключительно при развитии патологических процессов, Селанк у практически **здоровых людей**:

- нормализует поведенческие реакции в условиях стресса, препятствуя развитию эмоциональной напряженности, беспокойства и страха;
- способствует нормализации (в затрудненных ситуациях) и повышению (в нормальных ситуациях) когнитивных функций: память, речь, внимание, интеллект;
- повышает уровень умственной и физической работоспособности;
- обладает выраженной ноотропной активностью, положительно влияя на все стадии образования памятного следа (запоминание, обработка/структурирование, воспроизведение информации);
- препятствует развитию нервно-психического утомления;

- способствует выживаемости и работоспособности человека в экстремальных ситуациях.

При этом Селанк лишен многих нежелательных проявлений в отношении важнейших жизненно важных органов и систем. Так, он:

- не оказывает отрицательного влияния на параметры сердечно-сосудистой и других важных систем организма;
- не имеет аллергизирующего и иммунотоксического действия;
- не вызывает привыкания и синдрома отмены;
- не снижает резистентность организма к психическим и физическим нагрузкам;
- не оказывает истощающего действия на организм.

Способ применения и рекомендуемые дозы Селанка

- для **адаптации организма** к воздействию высоких информационных нагрузок (экзаменационный период, интеллектуальный труд высокой интенсивности, диспетчерская служба и т.п.), **в восстановительном периоде** после инфекционных заболеваний, тяжелых умственных или физических нагрузок - по 2 капли в каждый носовой ход 2 раза день, 7-10 дней;
- для адаптации организма к **воздействию экстремальных нагрузок** – по 3-4 капли в каждый носовой ход 3 раза в день 5-7 дней (+ по необходимости дополнительно в дни нагрузок);
- для **профилактики осложнений психоэмоционального стресса** – по 3-4 капли в каждый носовой ход 3 раза в день на протяжении 5-7 дней.

Таким образом, для спортивной медицины несомненный интерес может представлять применение Селанка у спортсменов для профилактики дистресс-синдрома в период соревнований и наиболее ответственных тренировок, а также в восстановительном периоде после соревнований.

Нейротрофические пептиды

Нейротрофические пептиды осуществляют контроль над экспрессией вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул, а также за запуском генетических программ апоптоза, антиапоптозной защиты, усиления нейротрофического обеспечения [28].

NB! Существует определенная параллель между информацией об участии нейропептидов и нейротрофических факторов роста в развитии неврологических расстройств и причастностью этих химических регуляторов к апоптозу нейронов.

Нейротрофические ростовые факторы можно разделить на те, которые играют роль индукторов апоптоза в нервной ткани и те, которые противодействуют его развитию. Например, в исследованиях последних лет [166] подтверждено участие фактора некроза опухоли в апоптозе глиальных клеток и нейронов вследствие аутоиммунной нарушений и мультисклероза. В то же время, образование активных форм кислорода при болезни Гентингтона, вызываемое эксперименте внесением дофамина, ингибировалось в нейронах стриатума нейротрофическим фактором мозга (BDNF). Вазоактивный пептид эндотелин-1 и его рецепторы (ETA) участвуют в ишемической патологии мозга и в то же время получена информация о антиапоптической активности эндотелина.

На ряде моделей нейроапоптоза было также продемонстрировано защитное действие кальцитонинового нейропептида (CGRP) и пептидного фрагмента ангиотензина IV. Интересно, что сам ангиотензин II, также как и пептид кальцийнейрин, напротив, способствуют индукции проапоптического каскада. PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide), вазоинтестинальный пептид (ВИП) и PHI (peptide histidine isoleucine) – структурно сходные нейропептиды, экрессирующиеся в центральной и периферической нервной системе и обладающие широким спектром биологической активности, выступают как нейромедиаторы, нейромодуляторы и нейротрофические факторы.

В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* была открыта их нейропротекторная активность. Так, PACAP и ВИП защищали клетки от нейротоксического действия этанола, пероксида водорода, бета-амилоида и т.д. Кроме того, PACAP оказался активен в отношении глутамата и фрагмента человеческого прионного белка 106–126. Оба пептида снижали повреждающее воздействие на мозг и улучшали неврологические показатели на моделях с болезнью Альцгеймера. Механизм нейропротекторного действия PACAP, вероятно, заключается в активации аденилатциклазы и MAP-киназы и ингибировании каспазы-3. Кроме того, PACAP стимулирует астроциты, которые высвобождают нейропротекторные факторы, такие как хемокины RANTES и MIP-1. ВИП также вовлечен в стимуляцию астроцитов, которые в ответ на активацию им высвобождают нейропротекторные пептиды ADNF и ADNP, а также некоторые цитокины.

Свойства основных эндогенных нейротрофических пептидов достаточно подробно описаны О.А. Громовой [80].

Фактор роста нервов (NGF) был открыт и впервые исследован в 1951 году (Levi-Montalcini). Позднее фактор был идентифицирован в других тканях и у других видов, включая человека. В 1986 году Леви-Монтальчини получила совместно с С.Коэном Нобелевскую премию за работы по исследованию NGF. Фактор роста нервов содержит 118 аминокислотных остатков, структурированных в две полипептидные цепи, с МВ 13 кД каждая. Многие не нейрональные клетки, включая эпителиальные клетки, фибробласты, лимфоциты и макрофаги, синтезируют NGF. Фактор обнаруживается в клетках нервной, иммунной и эндокринной систем, что указывает на его обширную роль в регуляции гомеостаза. В ЦНС высокая концентрация NGF выявляется в крупноклеточных холинергических нейронах преимущественно базальных структур переднего мозга (гиппокамп, неокортекс, обонятельная луковица). Выявлена защитная роль NGF в отношении симпатических сенсорных и холинергических нейронов. Фактор стимулирует дифференцировку клеток и поддерживает их жизнеспособность в симпатических и сенсорных структурах на периферии и в холинергических участках ЦНС, в основном в базальном переднем мозге и в полосатом теле. NGF стимулирует синтез ферментов, вовлеченных в метаболизм катехоламинов и нейрон-специфических пептидов, таких как вещество Р, соматостатин и холецистокинин. Эта регуляторная функция NGF осуществляется не только в период нейрональной дифференцировки, но также является важным звеном поддержания нейрональной активности взрослых организмов.

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) представляет собой димер с общим молекулярным весом 27,2 кДа, структурно сходен с фактором роста нервов. Подобно другим нейротрофинам, BDNF участвует в развитии и сохранении нейрональных клеток мозга, включая сенсорные нейроны, дофаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. В мозге мРНК BDNF и сам полипептид идентифицированы в гиппокампе, амигдале, таламусе, пирамидных клетках неокортекса, в мозжечке. Баланс глутаматэргической и ГАМК-эргической систем контролирует уровень экспрессии BDNF. Блокада глутаматэргического звена и/или стимуляция ГАМК ведет к быстрому снижению уровня мРНК BDNF.

С помощью рекомбинантного BDNF человека (rh BDNF) доказано существование ретроградного аксонального транспорта фактора в коре

переднего мозга, латеральном гипоталамусе, структурах locus coeruleus и в других отделах мозга.

Нейротрофин-3 (NT-3) образуется из макромолекулярного предшественника и является полипептидом, включающим 119 аминокислотных остатков. Его структура на 50% соответствует гомологии NGF и BDNF. Полипептидная цепь NT-3 содержит 6 остатков цистеина, образуя три дисульфидных мостика, совершенно соответствующих структуре NGF. Нейротрофин-3 обладает активностью, характерной для остальных членов семейства нейротрофинов. Он стимулирует развитие и жизнеспособность нейрональной популяции, промотирует дифференцировку клеток. Кроме того, NT-3 модулирует функцию проприоцептивных афферентных нейронов, передающих информацию от периферических мышечных волокон к мотонейронам. Наряду с NGF нейротрофин-3 участвует в эмбриональном и постнатальном развитии симпатических нейронов. Нейтрализация активности фактора специфическими антителами ведет к апоптозу этих клеток.

Помимо участия в постнатальном развитии нервных клеток, NT-3 способствует регуляции трансмиссерных функций и жизнеспособности нейронов взрослого мозга. NT-3 увеличивает выживаемость дофаминэргических нейронов и предотвращает дегенерацию норадренэргических клеток Locus ceruleus. Развитие мышечной дегенерации связывается с недостаточной экспрессией мРНК NT-3. Способность NT-3 промотировать репарацию поврежденных клеток может иметь терапевтическое значение. Функции NT-3 реализуются при участии рецепторов протеинкиназы типа Trk-C.

Нейротрофин-4/5 (NT-4/5) представляет собой димерный полипептид с общей массой 28 кДа. Экспрессируется во многих тканях и в большинстве регионов мозга. Фактор промотирует выживание и дифференцировку нейронов различных популяций, включая спинальные нейроны, базальные холинергические нейроны переднего мозга, нейроны гиппокампа и гранулярные клетки мозжечка. Пептид ускоряет образование дендритов в пирамидных клетках коры головного мозга. Подобно другим нейротрофинам, NT-4/5 влияет на активность норадренэргических структур в Locus coeruleus, а также дофамин-, ГАМК-, и серотонинэргические нейроны в черной субстанции. Подобно BDNF, NT-4/5 специфически взаимодействует с Trk-B рецепторами.

Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) –гликозилированный гомодимер с молекулярным весом 33-45 кДа. Образуется в резуль-

тате процессинга 135-членного предшественника. Структурно сходен с нейротрофинами, имеющими цистеиновые мостики, и представителями семейства фактора некроза опухоли TNF- β . GDNF рассматривается как регулятор нейромышечной активности; влияет на рост аксонов, экспрессию генов нейрональной регенерации и поддерживает работу мотонейронов при возрастной патологии ЦНС. Фактор способствует сохранению различных популяций клеток центральной и периферической нервной системы, включая допаминергические нейроны среднего мозга, клеток Пуркинье, нейронов зрительной системы, мотонейронов ганглиев дорзальных рогов спинного мозга.

Нейропротекторные препараты

Нейропротекторные эффекты установлены у производного вазоактивного интестинального полипептида (VIP), нейропептида NAP (NAPVSIPQ), образуемого глияльной тканью в ответ на действие VIP. Показано комбинированное защитное действие NAP, проявляющееся антиоксидантными и противовоспалительными эффектами. Нейропептид тормозит процессы ПОЛ, угнетает экспрессию генов ФНО-альфа и ИЛ-1бета, оказывает нейротрофическое влияние. Применение NAP через 1 ч после экспериментального ишемического инсульта приводило к достоверному уменьшению размеров инфаркта мозга у животных. В настоящее время ведется предрегистрационное изучение препаратов на основе нейропептида NAP. К группе нейротрофических пептидных препаратов относятся Церебролизин, Цереброкурин, Церебролизат и Кортексин.

Фармакологические свойства церебролизина

Церебролизин – гидролизат белковой вытяжки из головного мозга молодых свиней, содержащий 85% аминокислот и 15% пептидов; 1 мл раствора церебролизина получают из 1 г вещества мозга животных [3]. Активной фракцией препарата являются мозгоспецифичные пептиды; аминокислоты, входящие в состав церебролизина, свободны и находятся в постоянной естественной связи друг с другом. Молекулярная масса пептидов церебролизина не превышает 10000 Da, что исключает возможность развития анафилактических реакций, а также обуславливает легкое проникновение пептидов через гематоэнцефалический барьер и активное их включение в метаболизм нейронов головного мозга [50, 117].

NB! Основными механизмами действия нейропротекторов и, в частности, церебролизина являются регуляция энергетического метаболизма мозга, собственное нейротрофическое влияние (аналогичное эндогенным нейропептидам – фактору роста нервов NGF, мозговому нейротрофическому фактору BDNF) и модуляция активности эндогенных факторов роста, взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов.

Экспериментально показано, что церебролизин, с одной стороны, уменьшает потребность мозга в кислороде, формируя его повышенную резистентность к факторам ишемии-гипоксии, а с другой – усиливает аэробный метаболизм, достоверно снижая уровень лактата в нервной ткани [50]. Стимуляция энергетического метаболизма церебролизином отличается особой гибкостью: всегда обеспечивает оптимальный уровень АТФ в нейронах, гарантирует их от гиперпродукции макроэргических связей, что позволяет клеткам адекватно реагировать на энергозависимые задачи, такие как синтез белков и нейротрансмиттеров, функционирование ионных каналов и др.

Установлены антиоксидантные свойства препарата, обусловленные торможением процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, а также положительным влиянием на гомеостаз микроэлементов (магния, калия, селена, марганца, ванадия), обладающих антиоксидантными свойствами [3]. Изучение механизмов действия церебролизина показало, что каждый из пептидов препарата выполняет специфические трофическую и модуляторную функции: одни пептиды обладают самостоятельными нейротрофическими свойствами, другие индуцируют синтез эндогенного фактора роста нервов в астроцитах [3]. Наряду с этим, пептиды церебролизина активно взаимодействуют с нейротрансмиттерными системами, повышая функциональное взаимодействие нейронов и клеток глии, улучшая синаптическую передачу и пластичность ткани мозга. Нейротрофические эффекты препарата обуславливают повышенную выживаемость клеток мозга в условиях прекращения их нейротрофической поддержки со стороны клеток-мишеней и недостаточности кислорода и глюкозы

Показана способность церебролизина повышать экспрессию гена транспортера глюкозы (GLUT-1) через гематоэнцефалический барьер и, таким образом, увеличивать ее транспорт к головному мозгу в условиях экспериментальной ишемии. Показано, что нейротрофические свойства церебролизина связаны с защитой цитоскелета нейронов вследствие

ингибирования кальций-зависимых протеаз, в том числе кальпаина, и увеличения экспрессии микротубулярного кислого протеина 2 (MAP2). Наряду с этим церебролизин увеличивает аффинность связывания трофического фактора мозга (BDNF) с его рецепторами. Влияние препарата на *trk-B* рецепторы нейротрофинов может свидетельствовать о вовлечении его в регуляцию естественных факторов роста.

В экспериментальных исследованиях выявлена способность церебролизина предотвращать гиперактивацию микроглии и снижать продукцию ИЛ-1бета и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидантного стресса в ишемизированной зоне мозга.

Установлено преобладающее действие церебролизина на состояние холинергических нейронов, сопровождающееся достоверным изменением уровня ацетилхолинэстеразы, что, по-видимому, является одним из механизмов ноотропного эффекта препарата. Доказано, что церебролизин стимулирует комплексное образование гормонов в аденогипофизе, оказывая модулирующее действие на молекулярные механизмы включения стресс-реализующей системы.

Ноотропная эффективность церебролизина успешно используется при лечении больных с хроническими формами ишемической болезни мозга. При дисциркуляторной энцефалопатии церебролизин повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге, улучшает умственную активность, мнестическую деятельность, внимание, стабилизирует эмоциональный фон [83, 250]. У больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения церебролизин начали применять с середины 70-х годов [135], однако использовали преимущественно ноотропные эффекты малых (1-2 мл) доз препарата. Церебролизин назначали по окончании острейшего периода инсульта, и было отмечено лишь уменьшение выраженности апатии и депрессии на фоне лечения препаратом. При попытках применить малые дозы церебролизина в позднем восстановительном периоде инсульта также не наблюдалось значимой положительной клинической динамики [222]. В конце 80-х годов была обоснована целесообразность применения высоких доз церебролизина (более 10 мл) для реализации заложенных в препарате нейропротекторных свойств. Мета-аналитические исследования церебролизина на больных с ишемическим инсультом позволили сделать вывод о необходимости максимально раннего назначения препарата, так как была установлена обратная зависимость его эффективности от времени, про-

шедшего после развития инсульта до первого введения [90]. Показано, что в остром периоде заболевания суточная доза церебролизина может достигать 50 мл (внутривенно капельно 1 раз в день на протяжении 2-3 нед), на стадии реабилитации – 30 мл (внутривенно капельно однократно 3-4 нед). Продemonстрировано преимущества суточной дозы 30-50 мл по сравнению с 10-30 мл. При применении 30-50 мл препарата отмечается более полный регресс неврологических симптомов к концу острого периода заболевания и достоверное улучшение функционального восстановления и навыков самообслуживания больных в отдаленном периоде.

Показано отсутствие токсичности препарата и крайне редкое возникновение его побочных эффектов, главным образом при быстром инфузионном введении (снижение порога судорожной готовности мозга). После введения больших доз церебролизина (30-50 мл) может появиться быстро проходящая головная боль и чувство жара. Установлены ограничения к назначению препарата: судорожные припадки, почечная недостаточность, первый триместр беременности.

Фармакологические свойства цереброкурина

Цереброкурин – лекарственный препарат, содержащий сумму активных нейропептидов, полученных из мозга эмбрионов крупного рогатого скота. Пептидный препарат Цереброкурин оказывает положительное влияние на высшую нервную деятельность, в основе которого лежит активация энергопродуцирующей и белоксинтезирующей функции нервных клеток, повышение активности синаптического аппарата нейронов. Цереброкурин способствует увеличению диаметра митохондрий, увеличению их площади в единице объема и восстановлению миелиновых оболочек в нейронах мозга, мозаичное разрушение которых происходит при гипоксическом поражении нейроцитов. Препарат проявляет выраженный ноотропный и вазоактивный эффекты, оказывает регулирующее действие относительно биоэлектрической активности мозга [195].

Цереброкурин улучшает артериальное и венозное церебральное кровообращение. Ноотропное, гиполипидемическое, гепатопротекторное, анаболическое действие способствует восстановлению нарушенных функций центральной нервной системы, обусловленных как функциональными, так и органическими поражениями головного мозга, нормализации эмоционально-мнестических функций, расширяет диапазон

адаптационно-приспособительных реакций, что способствует успешной физической, психической и социальной реабилитации больных с нервными и психическими заболеваниями.

Показания к применению Цереброкурина: различные формы нейроциркуляторной дистонии и астено-невротического синдрома, хронические ишемические дисциркуляторные и посттравматические энцефалопатии, остаточные явления острого нарушения мозгового кровообращения. В качестве вспомогательного средства препарат применяется после перенесенных нейрохирургических реконструктивных операций на магистральных сосудах головы, при болезни Альцгеймера, при синдроме хронической усталости и старческом слабоумии сосудистого генеза; интеллектуальных динамических нарушениях, психоорганическом синдроме с интеллектуальной недостаточностью; последствиях энцефалита; болезни Дауна. В офтальмологической практике - синильная макулодистрофия (сухая и влажная формы), высокая осложненная близорукость, состояния после отслойки сетчатки; частичная атрофия зрительного нерва, посттравматическая макулодистрофия; центральная серозная хориоретинопатия, непролиферативная диабетическая ретинопатия без выраженного отека макулярной области, глаукома с компенсированным внутриглазным давлением.

Способ применения и дозы: Цереброкурин вводят внутримышечно. Взрослым назначают по 2 мл ежедневно. Минимальный курс лечения – 10 инъекций (20 мл). Больные с тяжелыми органическими поражениями головного мозга, болезнью Альцгеймера требуют более длительного и продолжительного лечения: курс может быть увеличен до 40 инъекций, повторные курсы рекомендуется проводить 2-3 раза в год.

Фармакологические свойства церебролизата

Церебролизат – препарат мозговой ткани, содержит аминокислоты и биологически активные пептиды, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступают к нервным клеткам. Церебролизат улучшает метаболические процессы в клетках головного мозга, активизирует синтез белков в нейронах, повышает устойчивость ткани мозга к интоксикации, гипоксии, гипогликемии; улучшает состояние механизмов регуляции и биоэлектрическую активность мозга, повышает резервные компенсаторные возможности мозговой гемодинамики. Все это ведет к уменьшению выраженности неврологического дефицита.

Показания к применению препарата церебролизат [252]:

- в составе комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности (дисциркуляторная энцефалопатия;
- ишемический инсульт (острая фаза и стадия реабилитации);
- состояние после геморрагического инсульта;
- травматические поражения головного мозга (сотрясение мозга, черепно-мозговая травма, состояние после хирургического вмешательства на мозге);
- энцефалопатии различного генеза;
- миелопатии, нейропатии, радикулопатии различного генеза (инфекционного, токсического, травматического);
- детский церебральный паралич;
- снижение концентрации внимания у детей.

Препарат вводится внутримышечно по 1-5 мл ежедневно или через день. Курс лечения 20 инъекций. После 3-6 месячного перерыва лечение церебролизатом можно повторить (после консультации с врачом). Инъекции препарата в отдельных случаях вызывают местную болезненность, раздражение, гиперемию. Возможны аллергические реакции, повышение артериального давления (при сопутствующей артериальной гипертензии).

Противопоказания к применению препарата: выраженные нарушения функции почек; эпилептический статус; беременность; гиперчувствительность. С осторожностью: препарат назначают в период лактации.

Фармакологические свойства кортексина

Кортексин (Cortexin) - отечественный препарат пептидной структуры, полученный путем ферментативного гидролиза тканей мозга молодых (не старше 12 месяцев) телят или свиней. Содержит комплекс левовращающихся аминокислот, биологически активных полипептидов с молекулярной массой от 1 до 10 кДа и микроэлементов. Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью: он, свободно преодолевая гематоэнцефалический барьер, регулирует соотношение тормозных и возбуждающих нейромедиаторов, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКэргическое влияние, обладает антиоксидантной активностью, нормализует глутамат-кальциевые каскады, замедляет процессы апоптоза [188, 263]. Кортексин участвует в регуляции металлолигандного гомеостаза в ЦНС. Баланс, существующий в Кортексине между возбуждающими аминокислотами-медиаторами (глутаминовая кислота, глутамин, аспартат) и тормозными (глицин, таурин, фрагменты ГАМК серии), определяет эффект сни-

жения мышечного тонуса при патологии верхнего мотонейрона, что имеет первостепенное значение при двигательной реабилитации у пациентов после острых нарушений мозгового кровообращения в плане предотвращения развития ранних постинсультных контрактур [136, 215]. Кортексин регулирует также процессы перекисного окисления липидов в клетках головного мозга, снижает образование свободных радикалов и блокирует процессы свободнорадикального окисления, устраняет дисбаланс тормозных и возбуждающих аминокислот. Известно положительное действие Кортексина при нарушении когнитивных функций, применение препарата улучшает концентрацию внимания, кратковременную память, способность к обучению, что имеет важное значение для проведения комплексной реабилитации в раннем восстановительном периоде [253]. Стимулирует процесс умственной деятельности, не оказывая избыточного активирующего влияния, восстанавливает биоэлектрическую активность головного мозга.

Показания к применению Кортексина [128, 204]:

- нарушения мозгового кровообращения;
- энцефалопатии различного генеза;
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты;
- вегетососудистая дистония;
- эпилепсия;
- черепно-мозговая травма;
- вирусные и бактериальные нейроинфекции;
- детский церебральный паралич;
- задержка психомоторного и речевого развития у детей;
- астения;
- нарушение памяти, мышления, снижение способности к обучению.

Препарат вводят внутримышечно, в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Противоастеническое действие кортексина продемонстрировано на операторах авиакосмического профиля [254]. Одним из наиболее ранних признаков изменения функционального состояния, развития утомления и переутомления, нервно-эмоционального напряжения и информационно-семантического стресса является нарушение сна. В частности, при обследовании 26 операторов авиационного профиля деятельности (пилоты, штурманы, диспетчеры воздушного движения) с отдельными признаками астенических реакций, все пациенты отмечали сонливость в дневное время, причем у 80% лиц это чувство носило постоянный характер. В 60% случаев операторы оценивали качество своего сна как плохое, с замедлен-

ным засыпанием, частыми (три и более раз) ночными пробуждениями без видимых причин, ранним пробуждением, утренними головными болями.

Полисомнографическое исследование показало, что ночной сон у операторов носит избыточно фрагментированный характер, показатели его качества в среднем на 10-15% хуже, чем для аналогичной по возрасту группы лиц не операторских специальностей. Биоэлектрическая активность мозга у операторов с признаками астенических проявлений в 70% случаев могла быть отнесена к дезорганизованному типу с преобладанием нерегулярной по частоте α -активности, нарушениями модуляции волокон и искажениями формы волн. Данный тип ЭЭГ свидетельствует о снижении активирующих влияний ретикулярной формации мозга, нарушении пейсмекерной организации мозга, ухудшении функционального состояния ЦНС. В остальных 30% случаях выявлялся гиперсинхронный тип ЭЭГ с потерей различий по зонам мозга. У большинства операторов отмечалась отчетливая межполушарная асимметрия, преобладание мощностей α - и β_1 -ритмов в лобно-теменных отделах при снижении мощности ритмов в затылочных отделах.

Эти изменения отражают усиление влияний на кору головного мозга дизэнцефальных структур, обычно характерное для хронического стресса. Исследование особенностей церебрального кровообращения у операторов выявило снижение кровотока по позвоночным артериям и некоторую его асимметрию (снижение скорости кровотока в правых отделах по сравнению с левыми на 9-15%). Зарегистрировано уменьшение вазодилататорного резерва (на 17 %) мозговых сосудов среднего калибра. Таким образом, у операторов авиационного профиля астеническая симптоматика закономерно сопровождается нарушениями пейсмекерной организации мозга, проявляющимися не только изменениями картины ЭЭГ, но и нарушениями качества ночного сна, а также дисбалансом системы регуляции мозгового кровотока.

Пятидневный курс кортексина (по 10 мг/сут) у операторов с выраженными признаками астенизации в 80 % случаев приводил к повышению работоспособности, уменьшению чувства усталости и сонливости в дневное время. Полисомнографическое исследование показало, что у принимавших кортексин на 18% снизилось количество пробуждений в ночное время, на 3-5% увеличивались показатели эффективности сна, а параметры, характеризующие его качество, практически соответствовали нормативным значениям для обследованных с не операторским типом деятельности. По данным ЭЭГ, кортексин положительно влияет на корково-подкорковые взаимоотношения, оказывает гармонизирующее влияние на лимбико-ретикулярный комплекс, снижает проявления межполу-

шарной асимметрии, выраженность локальных патологических знаков, нормализует биоэлектрическую активность головного мозга (особенно эффективно в α - и β_1 -диапазонах). Так, до нормативных значений снижалась (рис. 8) исходно повышенная мощность α -ритма в лобно-теменных отделах (отведения F и C), наблюдалось некоторое увеличение мощности α -ритма в затылочных отделах (отведение O).

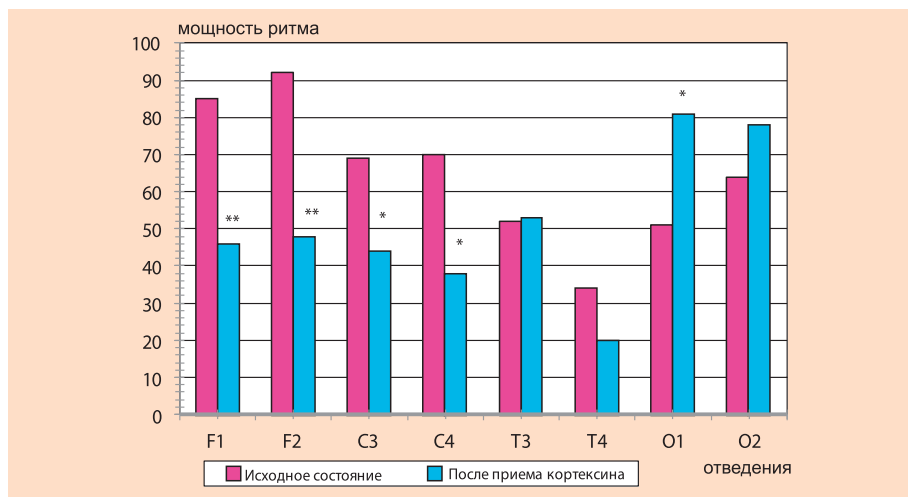


Рис. 8. Влияние кортексина на абсолютную мощность α -ритма электроэнцефалограммы астенизированных операторов (по [254])

Данные транскраниальной доплерографии свидетельствуют об улучшении церебральной гемодинамики, возрастании кровотока по позвоночным артериям, увеличении вазодилататорного (на 20%) и вазоконстрикторного (на 12%) резервов магистральных сосудов мозга, исчезновении асимметрии церебральной гемодинамики. Следовательно, вероятным механизмом положительного действия кортексина может быть оптимизация функционального взаимодействия различных клеточных популяций головного мозга, что проявляется восстановлением нормальной пейсмекерной организации ансамблей нейронов, улучшением мозгового кровотока, устранением астенической симптоматики.

Противоастеническое действие кортексина было продемонстрировано [40, 255] и при использовании его для коррекции функционального состояния пострадавших во время железнодорожной катастрофы в Башкирии (быстрая нормализация психофизиологических функций и стойкое купирование астено-депрессивных состояний), а также для

нормализации состояния у подводников экипажа атомной подводной лодки «Комсомолец», потерпевшей катастрофу в Норвежской море (нормализация сна, снижение тревожности, улучшение самочувствия, регресс неврологических симптомов).

В различных исследованиях, выполненных в Военно-медицинской академии, исследовалась эффективность применения Кортексина при различных экстремальных воздействиях (гипобарическая гипоксия, гипертермия, воздушная гипотермия) было показано, что профилактическое интраназальное применение Кортексина существенно повышает резистентность организма к различным неблагоприятным и экстремальным состояниям [60, 270, 278]. В обобщенном виде эти результаты представлены на рисунке 9.

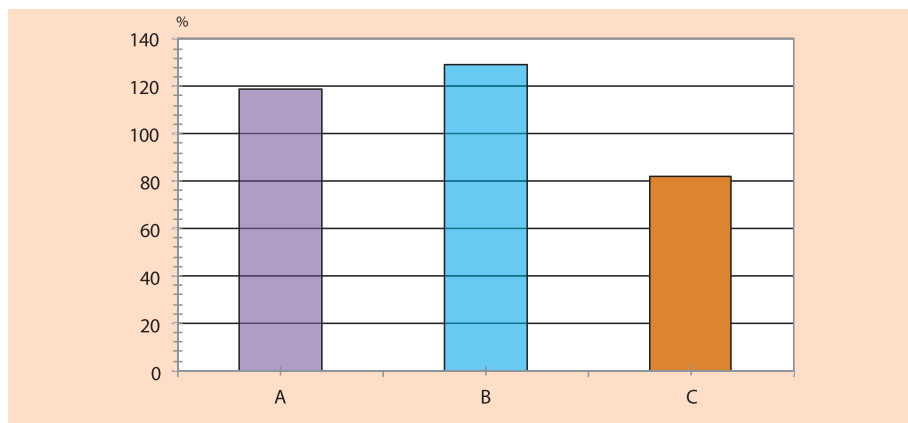


Рис. 9. Влияние кортексина на переносимость экстремальных воздействий (% к эффекту плацебо): А – операторская работоспособность в условиях гипоксии, В – выполнение физической работы в условиях гипертермии, С – скорость теплопотерь в условиях охлаждающего микроклимата

Применение Кортексина в спортивной практике для повышения эффективности спортивной деятельности изучалось Ганопольским В.П. с соавт. [61]. На группе спортсменов-биатлонистов в плацебо-контролируемом исследовании было показано, что интраназальное введение Кортексина по 10 мг на протяжении 10 дней тренировочного цикла существенно улучшает спортивные показатели у биатлонистов. По сравнению с контрольной группой было отмечено достоверное увеличение скорости прохождения дистанции (на 0,3 м/с против 0,1 м/с в контроле), и как следствие этого, наблюдалось уменьшение времени прохождения дистанции 10 км в среднем

на 127 секунд (в контроле – на 53 секунды). При этом увеличение скорости бега в контрольной группе отмечено только на первом круге, в то время как у спортсменов, принимавших Кортексин, этот показатель нарастал на протяжении первых 4 кругов. Очень важным показателем стала динамика точности стрельбы. Если в контрольной группе количество промахов увеличилось на 3%, то в группе с приемом Кортексина было отмечено существенное и достоверное (на 26%) сокращение их количества (в среднем с 9,6 до 7,1).

Известно также совместное применение Кортексина вместе с другими психофизиологическими и физиотерапевтическими воздействиями. Так, Бухариным В.А. с соавт. [45] описано применение кортексина на фоне психотерапевтического воздействия. Архипов В.В. с соавт. [17] описывают ускорение формирования двигательных навыков работы с петлевыми тренажерными комплексами на фоне применения Кортексина.

Либерины, статины и их аналоги

Семейство рилизинг- и ингибиторных факторов (гипофизарных либеринов и статинов) включает небольшие пептиды, образующиеся в нейронах мелкоклеточных ядер медиобазального и отчасти заднего гипоталамуса и хранящиеся в срединном возвышении нейрогипофиза. Рилизинг-факторы, по-видимому, образуются и накапливаются в различных отделах мозга.

К настоящему времени известны несколько рилизинг-факторов, участвующих в регуляции секреции гормонов аденогипофиза. К ним относятся тиролиберин, гонадотропин-высвобождающие гормоны (лютеотропин-рилизинг фактор и рилизинг фактор фолликулостимулирующего гормона), соматолиберин, соматостатин, кортикотропин-высвобождающий фактор, меланотонин-рилизинг фактор, меланостатин.

Названные рилизинг-факторы состоят из небольшого количества аминокислотных остатков. Так, Тиролиберин является трипептидом, гонадотропин-рилизинг фактор - декапептид, соматостатин - тетрапептид.

Их структуры, по-видимому, не обладают видовой специфичностью, в то время как для факторов, контролирующих секрецию меланотонина, видовые особенности структуры исключить нельзя. Предполагают, что у млекопитающих меланотонин-рилизинг фактор и меланостатин могут быть производными окситоцина: статин - боковой цепью, рилизинг-фактор-лишенными кольцевой структуры и одного остатка цистеина его N-кольцевого фрагмента.

Рилизинг-факторы не всегда обладают строго специфической направленностью действия. Так, тиролиберин - стимулятор секреции не только тиреотропного гормона, но и пролактина. лютеотропин-рилизинг фактор стимулирует продукцию лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона.

Соматостатин обладает довольно широким спектром ингибирующих эффектов на эндокринные функции: он тормозит секрецию соматотропина, индуцированную секрецию тиреотропного гормона и пролактина передней долей гипофиза, секрецию инсулина и особенно глюкагона поджелудочной железой, а также местных тканевых гормонов желудочно-кишечного тракта. Интересно, что соматостатин образуется не только в гипоталамусе, но и в островковом аппарате поджелудочной железы. Меланостатин не только тормозит секрецию меланоцит-стимулирующего гормона средней доли гипофиза, но и оказывает влияние на корковые и подкорковые структуры головного мозга. Тиролиберин проявляет свойства антидепрессанта.

Кортикотропин-высвобождающий фактор (кортиколиберин , Corticotropin Releasing Factor, CRF) регулирует секрецию кортикотропина (АКТГ) и бета-эндорфина, обладая широким спектром физиологических эффектов в нервной, эндокринной, репродуктивной, кардиоваскулярной, иммунной системах организма. CRF-секретирующие клетки обнаружены в мозге, гипофизе, надпочечниках, поджелудочной железе, желудочно-кишечной системе, печени, легких, плаценте, в клетках эндокринных опухолей. Кортиколиберин участвует в регуляции поведенческих и иммунопротекторных реакций при стрессе, а также как фактор противовоспалительного процесса. Очевидно многофункциональное взаимодействие этого фактора с другими пептидными регуляторами.

NB! Среди представленных на фармацевтическом рынке препаратов гипоталамических рилизинг-факторов для спортивной медицины представляют интерес аналоги тиреотропин-рилизинг фактора и соматолиберина (соматотропин-рилизинг фактора).

Тиролиберин – международное наименование: Протирелин (Protirelin), синтетический аналог тиреотропин-рилизинг-фактора. Синонимы: Рифатируин, Либерол, Гиртонин, Релефакт TRH, Типинон, Тирефакт, Тиреган. Представляет собой трипептид Пироглутамил-гистидил-пролинамид. Фармакологическое действие препарата полностью соответствует эндогенного тиреотропин-рилизинг-фактора, вырабатывающегося в гипоталамусе. Воздействуя на переднюю долю

гипофиза, способствует высвобождению тиреотропного гормона и пролактина. Оказывает также непродолжительное антидепрессивное и психостимулирующее действие, ослабляет влияние на ЦНС этанола и барбитуратов, обладает ноотропным действием, улучшает мозговое кровообращение, устраняет вызываемое опиатами угнетение дыхания, при этом (в отличие от налоксона) незначительно ослабляет анальгезию, вызванную опиатными анальгетиками.

Показания к применению тиролиберина: астено-депрессивный синдром (кратковременное лечение – 3-5 дней); астения, вялость, подавленность, апатия; неврастения (у больных, перенесших интоксикации, инфекции и травмы головного мозга); абстинентный синдром, алкоголизм. *Противопоказания*: гиперчувствительность, органические поражения ЦНС, эпилепсия, эпилептиформные расстройства, острая сердечнососудистая недостаточность, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, бронхиальная астма, беременность. *С осторожностью*, под врачебным контролем может применяться у пациентов с аритмиями, лабильной артериальной гипертензией, стабильной стенокардией, при опухолях гипофиза, предрасположенности к бронхообструктивному синдрому, в период лактации.

Побочные действия: со стороны пищеварительной системы: тошнота, неприятный привкус во рту, боль в животе, чувство голода, сухость во рту. Со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, тахикардия, загрудинная боль, редко - повышение артериального давления. Со стороны нервной системы: головная боль, светобоязнь, тревожность, повышенное потоотделение, ощущение «кома» в горле, апоплексия гипофиза, судороги (у пациентов с предрасположенностью к мышечным спазмам).

Препарат выпускается в виде пленки для наклеивания на десну и в формах для инъекционного введения.

Способ применения и дозы:

Местно, по 1 пленке утром и днем в течение 3-5 дней. Пленку помещают на слизистую оболочку десны, между десной и внутренней поверхностью губы, предпочтительнее над верхними резцами, и оставляют до полного рассасывания. Фиксацию пленки чередуют справа и слева при каждом ее применении. Пленку не помещают сублингвально, не проглатывают и не разжевывают. Время полного рассасывания – 7-12 мин.

NB! В практике спортивной медицины тиролиберин может применяться для устранения астенического состояния при переутомлении и перетренированности, а также в качестве «стартового толчка» в начале тренировочного цикла.

Препараты на основе соматолиберинов

Соматолиберины не названы прямо в списке запрещенных препаратов WADA, но попадают под действие раздела S2.5 этого списка (*Гормон роста (GH), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), механические факторы роста (MGFs), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), факторы роста фибробластов (FGFs), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), гепатоцитарный фактор роста (HGF) а также любые другие факторы роста, влияющие на синтез или распад мышечного, сухожильного либо связочного протеина, на васкуляризацию, потребление энергии, способность к регенерации или изменение типа тканей*), как вещества, обладающие подобным биологическим эффектом. Тем не менее, они достаточно широко используются в пауэрлифтинге, бодибилдинге и близких к ним направлениям физической активности человека [197].

Родоначальником этой группы препаратов можно считать синтетический пептид, Серморелин **GRF 1-29** (его часто называют **Модифицированный GRF 1-29** или просто **mod GRF 1-29**), который является аналогом **GHRH** (гормона роста релизинг-гормон, соматолиберин) длительного действия. Эндогенный соматолиберин синтезируется в дугообразном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса в виде двух пептидов, состоящих из 40 и 44 аминокислот. Связывание соматолиберина с рецепторами на соматотропных клетках аденогипофиза приводит к усилению как синтеза, так и секреции соматотропного гормона. Соматолиберин вырабатывается «пульсами», вызывая в свою очередь пульсирующую выработку соматотропного гормона. Активная часть соматолиберина - это пептид, состоящий из 29 аминокислот, и, соответственно, называющийся **GHRH 1-29**. Модифицированный **GRF (1-29)** – это синтетическая модификация релизинг гормона фактора роста с D-Ala, Gln, Ala, и Leu подстановками в позициях 2, 8, 15 и 27 соответственно. Эти подстановки создают гораздо более стабильный пептид (подстановка в позиции 2 предназначена для предотвращения расщепления ферментом дипептидазой DPP-IV, подстановка в позиции 8 - для уменьшения амидного гидролиза в аспарагиновую аминокислоту, подстановка в позиции 15 - для улучшения биоактивности, в позиции 27 – для предотвращения окисления метионина).

NB! Серморелин оказывает стимулирующее действие на гипофиз по выработке большего количества собственного, природного гормона роста человека.

CJC-1295, также известный как изоформа рилизинг-фактора гормона роста или соматокринин. CJC-1295 влияет на количество секреторных клеток гипофиза и количество гормона роста, которое они могут выделять. Он является в большей степени индуктором пролиферации СТГ-продуцирующих клеток, стимулятором синтеза гормона роста, и в меньшей степени – его высвобождения в кровь клетками аденогипофиза.

CJC-1295 with DAC – это версия CJC-1295 с добавленным Drug Affinity Complex – специфических ингибиторов пептидаз. Такой комплекс будет действовать в организме значительно дольше, чем обычный CJC-1295, – до 14 дней. В связи с этим препарат в основном применяется в межтренировочном периоде для поддержания ранее достигнутых спортивных результатов.

Рилизинг-пептид-2 гормона роста (GHRP-2)– это пептид, состоящий из 6 аминокислот, который стимулирует в большей степени высвобождение ранее синтезированного гормона роста, и в меньшей степени – выработку новых молекул собственного гормона роста. В некоторых исследованиях GHRP-2 показал способность к побуждению гипофиза повышать секрецию гормона роста в 7-15 раз. К основным эффектам GHRP-2 относятся: стимуляция выработки гормона роста, усиление аппетита, снижение жировой массы и увеличение мышечной, снижение уровня холестерина, улучшение состояния костей и кожи, защита печени и противовоспалительное действие.

Рилизинг-пептид-6 гормона роста (GHRP-6) – это пептид, состоящий из 28 аминокислот, который стимулирует выработку собственного гормона роста и блокирует действие миостатина. Важным эффектом GHRP-6 является улучшение аппетита (за счет стимулирования выработки гормона грелина). После приема GHRP-6 уровень базального гормона роста повышается в 4-6 раз, а уровень инсулиноподобного фактора роста (**IGF-1**, он же Соматомедин-1) остается повышенным в течение 7 дней после отмены.

Гексарелин – это пептид, структурно схожий с GHRP-6, который стимулирует выработку собственного гормона роста. Основное отличие Гексарелина от GHRP-6 в том, что Гексарелин не усиливает аппетит, поскольку его применение не приводит к существенному увеличению гормона грелина в организме. Гексарелин также обладает способностью усиливать выработку IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-I) в печени под влиянием соматотропного гормона, возможно, за счет повышения чувствительности рецепторов к СТГ.

Ипаморелин является пентапептидом, который показывает высокую способность и эффективность по высвобождению соматотропного гормона. Ипаморелин – второе поколение рилизинг пептида гормона роста. В отличие от своих предшественников (GHRP-2 и GHRP-6), ипаморелин примерно в равной степени и очень выражено стимулирует как выработку, так и секрецию гормона роста клетками аденогипофиза. Одновременно с этим он подавляет выработку соматостатина, тем самым выключая отрицательную обратную связь регуляции концентрации соматотропного гормона в крови на уровне гипоталамуса. Препарат не вызывает побочных эффектов в виде сильного чувства голода и повышения уровней пролактина и кортизола. Ипаморелин частично имитирует действие грелина на организм, но его способность активировать соответствующие рецепторы к грелину существенно слабее эндогенного грелина.

HGH frag 176-191 – это стабилизированный аналог соматотропного гормона, содержащий аминокислотную последовательность концевой части его молекулы. Именно с участком 176-191 связывают способность соматотропного гормона активизировать липолиз и тормозить липогенез. Этот фрагмент СТГ не проявляет свойства росткового фактора и не влияет на процессы мышечного роста. Применяется HGH frag 176-191 исключительно как средство сжигания жира.

Дельта–сон индуцирующие пептиды

Дельта-сон-индуцирующий пептид (ДСИП) был впервые обнаружен в 1974 году группой швейцарских ученых (Марсель Монье, Гвидо Шоненбергер), которые предположили, что существует некий фактор или вещество, которое способно вызывать глубокую фазу сна. В исследованиях с перекрестным кровообращением им удалось выявить это вещество, возникающее у кролика-донора под влиянием электрических воздействий на мозг, вызывающих глубокий сон, и с током крови попадающее к кролику реципиенту, вызывая у него сходный по электроэнцефалографической картине глубокий сон. В результате длительного периода исследований удалось идентифицировать вещество, образуемое в ответ на низкочастотное раздражение ядер таламуса электрическим током и секретируемое в кровь.

Как оказалось, это был пептид из девяти аминокислот, названный Delta Sleep Inducing Peptide, DSIP, в отечественной научной литературе его называют еще пептид дельта-сна) потому что он главным образом вызывает сон с медленными волнами на электроэнцефалограмме. Его структура

была расшифрована (N-Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu-C), что позволило в дальнейшем получать пептид химическим синтезом. По данным Монье и Шоненбергера, никаких заметных различий между эффектами натурального и синтетического препарата не отмечалось. В изначально определенной структуре DSIP, вероятно, возможны вариации, где закономерны замены Asp[4] на Asn, и Glu[9] на Gln. Вероятно, пептид присутствует в тканях в комплексе с белками, служащими его буферными резервуарами. Период полужизни DSIP составляет 10-15 мин [192].

Нейрофизиологам не удалось четко объяснить механизм действия DSIP на сон, но еще более усложняли картину ряд фактов, полученных в дальнейшем. Непонятно, например, почему DSIP обнаруживается в других органах, кроме мозга (печень, легкие, кишечник), как может он влиять на регуляцию температуры тела и так далее. Эти противоречивые результаты привели Шоненбергера к заключению, что DSIP является не специфическим «веществом сна», а скорее фактором, организующим, «программирующим» ритмические процессы. Однако более поздние исследования не подтверждают и такой точки зрения. Необходимо иметь в виду, что выделение DSIP было основано на электрическом раздражении мозга. Стимуляция мозга может с тем же успехом вызывать и другие эффекты, что, возможно, и является одной из причин разнообразных явлений, которые описаны в связи с этим пептидом.

NB! Пептид дельта-сна является природным, вырабатываемым в организме нейромодуляторным пептидом или его синтетическим аналогом, обладающим широкой нейропротекторной фармакологической активностью.

Он значительно увеличивает устойчивость организма к воздействию различных неблагоприятных стрессовых факторов и смягчает тяжесть патологических состояний вследствие заболеваний разной этиологии. По спектру своей фармакологической активности пептид дельта-сна обладает ярко выраженным стресс – протекторным и адаптивным действием и перспективен для широкого медицинского применения в наркологии, неврологии, кардиологии, геронтологии, онкологии и в ряде других областей медицины.

Пептид дельта-сна обладает антидепрессивным и противосудорожным действием, нормализует сон, проявляет анальгетические и антитоксические свойства, повышает умственную и физическую работоспособность, ограничивает вегетативные расстройства. Пептид увеличивает резистентность организма к опухолевому росту и уменьшает метаста-

зирование. Этот нейропептид увеличивает электрическую стабильность сердца и повышает порог фибрилляции, ограничивает кардиоваскулярные нарушения при стрессе. Пептид дельта-сна уменьшает первичное патологическое влечение к алкоголю и наркотическим веществам, купирует проявления алкогольной и опиатной абстиненции.

Фармакологическая стресс-протективная активность пептида дельта-сна связана с его выраженной способностью ограничивать чрезмерное перекисное окисление липидов мембран клеток мозга, крови, печени и др. органов, накопление в них свободнорадикальных активных форм кислорода, уменьшая тем самым серьезные нарушения в функционировании их регуляторных мембранных систем. Пептид дельта-сна поддерживает баланс процессов торможения и возбуждения в мозге и влияет на адаптивную синаптическую пластичность мозга [9].

Мишенью модуляторного действия пептида являются, скорее всего, различные клеточные мембраны, в том числе - плазматические мембраны нервных и других клеток (крови, печени, и. т.д.), митохондриальные, лизосомальные и др. клеточные мембраны. Поддержание нормальных структурных характеристик мембран клеток разного вида является основой для их нормального физиологического состояния, удержания регуляторных процессов в рамках их физиологических норм и предотвращения их патологического срыва.

Изученный спектр физиологической активности DSIP очень велик: он снижает двигательную активность, влияет на терморегуляцию и циркадные ритмы, обуславливает налуксон-зависимую анальгезию, обладает стресс-протективным действием, снижает порог судорожной активности, изменяет содержание медиаторов и нейропептидов в мозге. Введенные в мозг микроколичества DSIP уменьшают активность митохондриальной моноаминоксидазы, подавляют высвобождение кортикотропин-рилизинг фактора, стимулируют секрецию гормона роста и люлиберина из гипофиза, а также соматостатина из гипоталамуса.

Фармакологические свойства данного пептида намного шире чем его название. Со времени открытия ДСИП было проведено множество исследований и написаны сотни научных публикаций на тему его полезных и уникальных свойств. Среди наиболее интересных функций пептида:

- Нормализация режима дня и ночи, нормализация сна при бессоннице.
- Нормализация артериального давления (при кратковременных повышениях).

- Нормализация работы сердца (увеличение электрической стабильности сердца, противоаритмическое действие).
- Защита организма от стресса (нейрорегулирование и нейромедиация с целью адаптации ЦНС к окружающим условиям, поддержание баланса между возбуждением и торможением, между дофаминэргической и серотонинэргической системами).
- Защита организма от онкологических заболеваний (предупреждение и предотвращение их развития, торможение метастазирования опухолей).
- Геропротекторные свойства (замедление старения организма, ограничение спонтанного канцерогенеза).
- Антиоксидантные свойства (подавление процессов ПОЛ и генерации свободных радикалов, модуляция активности антиоксидантных ферментов).
- Антиаддиктивные свойства (пептид способен снимать абстинентный синдром у больных наркоманией и алкоголизмом, снижать объем потребляемого алкоголя, снижать выраженность психической и физической зависимости).
- Антиэпилептические и противосудорожные свойства (увеличение латентного периода судорог и снижение их тяжести, подавление эпилептических очагов в коре, потенцирование действия противосудорожных препаратов).
- Анальгетические свойства.
- Иммуномодулирующие свойства (ограничение стрессорного падения активности нормальных киллеров и макрофагов, продукции антител, усиление иммунного контроля опухолевого роста).

Были проведены многочисленные исследования влияния пептида дельта-сна на животных *in vivo* в условиях воздействия на организм различных по природе и силе стрессовых факторов (таких как гипоксия и гипероксия, гипокинезия и холод, и применение разных эпилептогенов, экспериментальный алкоголизм и наркомания, инокуляция опухолевых клеток, метастазирующие опухоли и др.). Эти исследования выявили уникальную способность пептида существенно ограничивать или предотвращать вызываемые стрессовыми факторами губительные метаболические сдвиги [191]. Пептид проявлял себя как очень эффективный стресс-нормализующий фактор, который способствовал удержанию физиологических процессов в организме в пределах естественной адаптации и препятствовал их патологическим срывам, приводящим к нарушению функций жиз-

ненно важных систем организма (кардио - и нейропротективный эффект, антиметастатическое и противосудорожное действие и др.).

Михалева И.И. с соавторами [157], обобщив многочисленные исследования по механизмам и биологическому действию дельта-сон индуцирующего пептида, предложили следующую схему его основных эффектов (рис. 10).

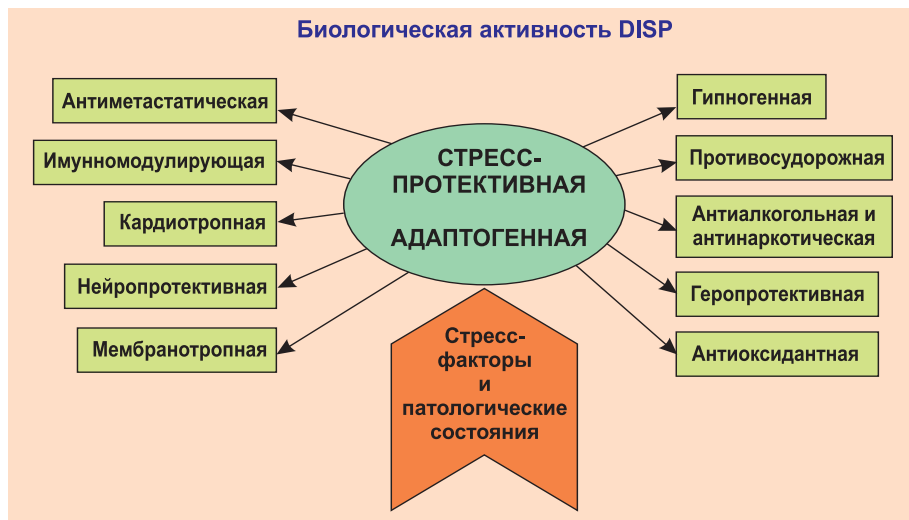


Рис. 10. Биологическая активность дельта-сон индуцирующего пептида (по: [156]).

В серии работ [37] показано, что предварительное введение пептида ускоряет адаптацию животных к холодовому стрессу и предотвращает или уменьшает неблагоприятные метаболические сдвиги, вызванные воздействием холода. Установлено, что пептид существенно увеличивает емкость антиоксидантной системы, включающей в себя ферментативные и неферментативные компоненты.

Предварительное введение пептида перед помещением животных в холодовую камеру ($+2^{\circ}\text{C}$) существенно увеличивало активность СОД и каталазы в мозге крыс, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы на 93 и 38% в мозге и на 65% в печени, при этом увеличивалась и концентрация восстановленного глутатиона в мозге и печени на 17 и 30%, соответственно, по сравнению с холодовым стрессом. Практически все показатели достигали контрольных значений, а активность глутатионредуктазы даже превышала уровень контроля на 23%, что можно рассматривать как адаптивную реакцию.

Следует отметить, что разнообразные «нормализующие» свойства пептида проявляются в его способности модулировать активность ряда мембран-ассоциированных ключевых ферментов, контролирующих метаболизм в мозге и периферических тканях. DSIP влияет на активность митохондриальных ферментов (моноаминоксидазы А, гексокиназы, НАД-зависимой малатдегидрогеназы, креатинкиназы и суммарных ферментов дыхательной цепи), гипоталамической глутаминсинтетазы, супероксиддисмутазы печени крыс и мембранных ферментов обмена аденозина в перитонеальных макрофагах крыс [249].

В ходе изучения биохимических механизмов действия пептида было установлено отчетливое воздействие пептида на интенсивность протеолитических процессов в мозге и крови. Показано долговременное и значительное влияние нейропептида на активность протеолитических ферментов сыворотки крови и мозга крыс и устойчивость лизосомальных мембран в условиях стресса. Это модулирующее воздействие пептида было направлено на компенсацию стресс-индуцированных изменений и на предотвращение патологических деструктивных отклонений в интенсивности протеолитических процессов, играющих важную роль в метаболизме.

Использование парамагнитных зондов 5-, 12- и 16-доксилстеариновых кислот и 3-доксиландростанола разной гидрофобности и с разной локализацией в мембране показало, что введение DSIP в суспензию эритроцитов вызывает отчетливое увеличение подвижности гидрофобной области мембранного бислоя как на глубине порядка 20-22 Å, так и более полярной области приповерхностного слоя (4-6 Å). Установлено, что зависимость наблюдаемых эффектов от концентрации имеет выраженный экстремальный характер. Максимальное увеличение подвижности липидов мембраны регистрировали при концентрациях пептида 10^{-9} и 10^{-6} М [198]. Полученные в опытах *in vitro* результаты показали, что DSIP оказывает отчетливое влияние на динамические параметры плазматических мембран, изменяя физико-химическое состояние их липидных компонентов.

Можно утверждать, что пептид дельта-сна проявляет свойства эндогенного фактора, ограничивающего или даже предотвращающего стресс-индуцируемые патологические нарушения, способствуя удержанию биохимических и физиологических процессов в рамках адаптивных норм. Этот необычный мембрано-активный нейропептид по некоторым своим эффектам близок к природным адаптогенам, модулирует центральные регуляторные процессы, ограничивая их патологический срыв при дей-

ствии различных возмущающих факторов как внешних, так и внутренних, проявляя большую эффективность при усилении их возмущающего действия и часто не вмещиваясь в отсутствие таких отклонений от нормы. По мнению Михалевой И.И. с соавторами [157], пока не представляется возможным сделать какие-либо однозначные выводы о первичных и прямых мишенях этого пептида на клеточном уровне.

NB! Можно предположить, что непосредственной мишенью пептида дельта-сна являются клеточные мембраны.

С помощью ряда биохимических и биофизических экспериментов четко показано ингибирующее и превентивное действие пептида дельта-сна на интенсивность перекисного окисления липидов различных видов биологических мембран, например таких, как синапсомембранные, митохондриальные, эритроцитарные. Обнаружено также вызываемое пептидом значительное уменьшение стресс-индуцированного накопления свободных радикалов в мозге. Антиоксидантная активность пептида заслуживает особого внимания и, скорее всего, имеет самое непосредственное отношение к пониманию широты спектра проявляемых пептидом физиологических эффектов.

В механизме противострессорного действия пептида дельта-сна могут играть роль следующие компоненты (рис. 11).

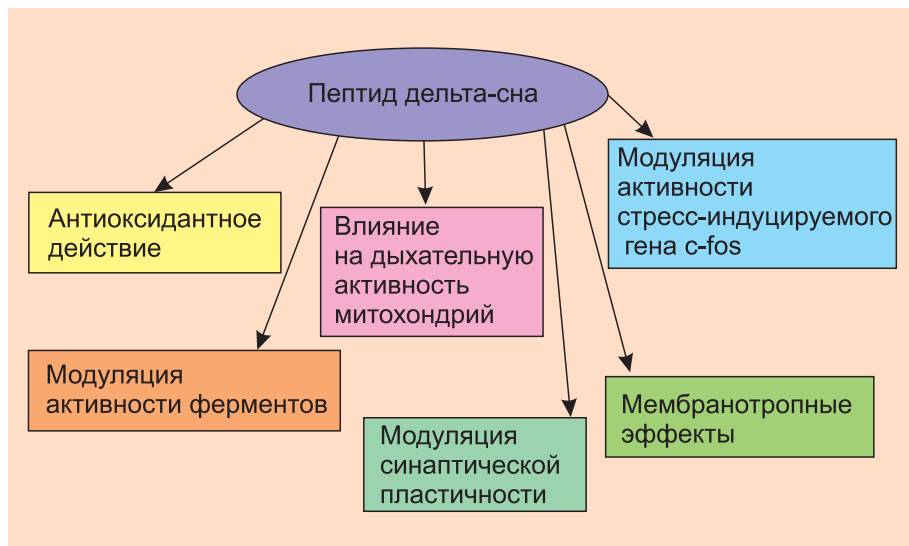


Рис. 11. Механизмы действия дельта-сон индуцирующего пептида.

На основе структуры дельта-сон индуцирующего пептида фармацевтической промышленностью выпускается несколько разновидностей инъекционных форм для подкожного и внутримышечного введения препарата DSIP, а также отечественный препарат Дельтаран для интраназального введения.

Инъекционные формы предназначены для купирования состояний бессонницы и абстинентного синдрома, комплексного лечения эпилепсии и других судорожных состояний. В остальных случаях более оптимальным является интраназальное применение препарата Дельтаран.

Дельтаран представляет собой комбинацию синтетического аналога дельта-сон индуцирующего пептида и аминокислоты глицина, взятой в соотношении 1:10 по массе. После интраназального введения через 1,5 минуты препарат достигает таламических ядер (стабилизирующий эффект развивается в зависимости от уровня эндогенных пептидов, в течение от 3 минут до 1,5 часов). Компоненты препарата неспецифически транспортируются через гематоэнцефалический барьер и в течение 120 минут распределяются в организме человека приблизительно следующим образом: 80% – печень, 15% – головной мозг, 5% – периферическая кровь (после выхода через гематоэнцефалический барьер компоненты препарата связываются с транспортными белками крови и определяются иммунохимически в периферической крови в течение 1,5-2 часов).

В специальном исследовании [121] изучалась эквивалентность действия Дельтарана и дельта-сон индуцирующего пептида у лабораторных животных. Результаты исследования показали, что дельтаран и дельта-сон индуцирующий пептид оказывают преимущественно однотипное действие на характер импульсной активности нейронов дорсального гиппокампа, паравентрикулярных ядер гипоталамуса и вентральных передних ядер таламуса, вызывая активацию большей части нейронов в этих структурах головного мозга. В дорсальном гиппокампе преобладает активация импульсной активности в ответ на поведение дельта-сон индуцирующего пептида, а в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса – на введение Дельтарана. При моделировании острой субтотальной ишемии мозга у всех животных, получавших Дельтаран, индекс, характеризующий обеспеченность головного мозга кровотоком, был значительно выше, чем у животных контрольной группы. Выживаемость животных, получавших Дельтаран, при церебральной ишемии была 100%. Животные, не получавшие препарат, погибали в 38% случаев [62].

Основным механизмом действия препарата является возмещение возникающего при психоэмоциональном или системном стрессе, токсических воздействиях, старении организма дефицита ДСИП, который защищает нейроны от разрушения. Модулирующее, улучшающее скоординированность всех звеньев ЦНС влияние ДСИП реализуется через классические нейромедиаторные системы: адренергические, серотонин- и ГАМКэргические. Защищая центральную нервную систему от повреждающих воздействий, ДСИП способен радикально менять течение большого количества заболеваний, так как стрессовые реакции, сопровождающие любой патологический процесс или экстремальное внешнее воздействие, приводят к разрушению нейронов, нарушают работу ЦНС и, следовательно, способность головного мозга поддерживать гомеостаз. ДСИП не тонизирует нервную систему, но и не является седативным препаратом. Добавление ДСИП в организм извне восполняет его дефицит (абсолютный и/или функциональный), обеспечивая восстановление работы центральной нервной системы, оптимизирует ее функционирование и, как следствие, способствует благоприятному течению заболевания, резкому повышению эффективности действия стандартных лечебных препаратов и предупреждению развития осложнений.

Форма выпуска: лиофилизированный порошок для приготовления растворов, с содержанием 1 мг ДСИП в ампуле. Способ применения: 1) открыть ампулу; 2) развести содержимое ампулы 1,5-3,0 мл (30-60 капель) дистиллированной воды комнатной температуры; 3) ввести по 6 капель в каждый носовой ход (перед закапыванием очистить носовой ход в случае необходимости); 4) повторять закапывание через 10-15 мин. до полного израсходования содержимого ампулы.

Показания к применению: В неврологической практике при снижении памяти, умственной работоспособности и других интеллектуально-мнестических нарушениях. 0,3-1 ампулы в сутки в течение 10 дней для взрослых с повторными курсами. В наркологической практике в качестве средства купирования алкогольного абстинентного синдрома и первичного патологического влечения к алкоголю от 1 до 3 ампул в день. Препарат наиболее эффективен при наличии в структуре алкогольного абстинентного синдрома вегетативных и аффективных проявлений (субдепрессивных и дисфорических). ДСИП положительно влияет на отдельные проявления алкогольного абстинентного синдрома в виде аффективных нарушений с преобладанием повышенной утомляемости и астении. При интоксикациях (алкогольной, наркотической, ятрогенной, в том числе и вследствие высо-

кодозной химиотерапии), в зависимости от тяжести заболевания 0,3-1 ампулы в сутки в течение 3-5 дней для взрослых; При болезнях сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, различные аритмии, миокардиты) 0,3-1 ампулы в сутки в течение 7-10 дней с повторными курсами.

В интересах спортивной медицины препараты на основе дельта-сон индуцирующего пептида могут найти применение как средство коррекции астено-невротических состояний у спортсменов, связанных с перетренированностью, сбоем суточных ритмов при перелетах в регионы с другим поясным временем, нарушениями сна после интенсивных тренировок, вегето-сосудистыми дистониями.

Препараты эпифизарных нейропептидов

Роль эпифиза мозга в организме человека, несмотря на интенсивное изучение, окончательно не определена. Известно, что пинеалоциты (клетки эпифиза) содержат ферменты и субстраты, чувствительные к колебаниям уровня освещения вокруг человека. Поступающие по нервным путям сигналы воздействуют на ритмическую деятельность эпифиза, который в свою очередь оказывает регулирующее влияние на нейроэндокринную систему. Ранее гормональные эффекты эпифиза объясняли действием меланотонина и других индольных производных, но исследования с заместительной терапией на фоне возрастной инволюцией эпифиза или операционным удалением эпифиза у животных показали, что основную роль могут играть продуцируемые эпифизом нейропептиды.

Именно эти пептидные фракции, вводимые в качестве средств заместительной терапии, способствовали восстановлению функций эндокринной и иммунной систем. Во многих случаях действие эпифизарных нейропептидов реализовывалось через подкорковые образования мозга за счет тонкой регуляции гормонального баланса гипоталамо-гипофизарной системой. Дефицит эпифизарных нейропептидов сопровождался снижением средней продолжительности жизни лабораторных животных, более быстрым угасанием детородной функции, снижением иммунорезистентности, усилением спонтанного карцерогенеза.

Суммарная полипептидная фракция, выделенная из эпифизарной области головного мозга телят и свиней зарегистрирована в

России как лекарственное средство и выпускается под торговым наименованием Эпиталамин.

Эпиталамин регулирует процессы метаболизма в эпифизе, повышает чувствительность гипоталамуса к эндогенным воздействиям, способствует нормализации функции передней доли гипофиза и содержания гонадотропных гормонов, повышает устойчивость организма к стрессорным воздействиям, замедляет процессы старения.

Показаниями к применению эпиталамина являются дисгормональная миокардиодистрофия, гиперплазия эндометрия, бесплодие, в менопаузе, при хронических стрессорных расстройствах, для повышения активного долголетия.

В монографии В.Х.Хавинсона и В.Г.Морозова [245] приводятся интересные результаты оценки влияния эпиталамина на продолжительность жизни лабораторных животных и спонтанный канцерогенез. Так, при введении самкам крыс начиная с 3,5-месячного возраста ежедневно 5 раз в неделю на протяжении 20 месяцев подкожно эпиталамина в дозе 0,1 или 0,5 мг, средняя продолжительность жизни животных увеличивалась с 681 ± 14 дней в контроле до 747 ± 20 дней (разовая доза эпиталамина 0,1 мг) и 852 ± 34 дня (разовая доза эпиталамина 0,5 мг). При этом более 20% крыс, которым вводили эпиталамин в дозе 0,5 мг прожили дольше, чем прожившая максимальный срок крыса контрольной группы. Кумулятивный расчет частоты образования опухолей у старых крыс к стандартному сроку 1000 дней снизился с 69% до 34% при введении эпиталамина в дозе 0,5 мг. Наиболее существенно тормозилось образование аденокарцином молочных желез (в 2,9 раза, $p < 0,01$). Латентный период развития опухолей существенно увеличивался (с 694 ± 23 дней в контроле до 868 ± 42 дней на фоне введения эпиталамина по 0,5 мг). Введение крысам препарата в дозе 0,1 мг на интенсивность спонтанного канцерогенеза не оказывало заметного влияния, хотя и повышало, но в меньшей степени, чем при дозе 0,5 мг, латентный период развития опухолей (до 811 ± 26 дней). Доля злокачественных опухолей при этом снижалась с 23% до 13%.

Одновременно с этим у самок крыс под влиянием эпиталамина происходило замедление возрастного выключения репродуктивной функции, что может быть связано со снижением тормозного влияния эстрогенов на возрастную чувствительность регулирующего секретию гонадотропинов гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Клинические исследования, проводимые у лиц пожилого возраста в течение длительного времени, показали, что применение эпиталами-

на замедляет проявление возрастных сдвигов в нейроэндокринной и иммунной системах, и таким образом способствует стабилизации лабораторных показателей, снижению частоты развития инфекций и рецидивов хронических заболеваний [129, 158]. Применение эпиталамина у пациентов с возрастной патологией способствовало нормализации сниженной антиоксидантной защиты (общая антиокислительная и антирадикальная активность сыворотки, активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы).

Позитивные эффекты эпиталамина были получены при лечении пожилых пациентов с деформирующим остеоартрозом, бронхиальной астмой, инсулиннезависимым сахарным диабетом, гипертонической болезнью, астеническими состояниями различного происхождения, в комплексном ведении онкологических больных.

Форма выпуска – лиофилизат для приготовления растворов для инъекций по 10 мг во флаконах.

На основании анализа аминокислотных последовательностей пептидов, входящих в состав комплексного препарата эпифиза эпиталамина, была выявлена повторяющаяся последовательность, с которой во многом была связана специфическая активность эпиталамина. Полученный методами направленного синтеза тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly зарегистрирован в качестве синтетического аналога эпифизарных пептидов (**Эпиталон**) и находится в стадии клинических испытаний. Кроме показаний, характерных для эпиталамина, Эпиталон оказывает тканеспецифическое действие на сетчатку глаза (улучшение функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при дистрофических изменениях сетчатки).

С точки зрения спортивной медицины, пептидные препараты эпифиза (Эпиталамин) могут представлять определенный интерес как противоастенические средства, а также средства фармакологической поддержки спортсменов старшего возраста (продление спортивного долголетия).

Препараты нейропептидов иных групп

К пептидным препаратам, отнесенным к этой группе, относятся Даларгин и органопрепараты мозга компании ВитОрган (Германия), недавно появившиеся на российском фармакологическом рынке.

Даларгин

Даларгин – синтетический гексапептид, аналог лейцин-энкефалина (Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат). Было установлено, что воздействуя на универсальные внутриклеточные пути, нейропептиды оказывают выраженное нормализующее (протекторное) действие на многие системы жизнедеятельности организма человека. Даларгин применяют весьма успешно как компонент антистрессовой защиты во время наркоза в самых различных областях анестезиологии. Даларгин вводят фракционно или капельно (500 мл физиологического раствора, содержащего 5 мг Даларгин, со скоростью 20-30 капель в минуту). Средняя доза препарата составляет $56,8 \pm 3,1$ мкг/кг/час. Во время наркоза по методу НЛА при черепно-мозговой травме введение Даларгин из расчета 0,015 мг/кг каждые 30 минут обеспечивает адекватную нейровегетативную защиту и позволяет снизить дозу фентанила в 2 раза, дроперидола в 1,7 раза, что способствует раннему пробуждению больных.

В настоящее время Даларгин находит себе применение как средство лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Он подавляет протеолиз и способствует заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обладает умеренной антисекреторной активностью, снижает кислотность желудочного сока. Подавляет внешнюю секрецию пищеварительных ферментов поджелудочной железы в ответ на различные раздражители (в т.ч. пища, секретин). При поражении поджелудочной железы препарат уменьшает гиперферментемию, ограничивает очаги некроза и способствует их замещению полноценной тканью, ослабляет синтез протеолитических ферментов поджелудочной железой). Препарат обладает мягким гипотензивным действием.

Форма выпуска – лиофилизат для приготовления инъекционных растворов, по 1 мг в ампулах.

В немногочисленных работах, посвященных реальной фармакокинетике Даларгина [305, 345, 350], и наших собственных исследованиях указывается, что при его массе 725 дальтон определение реальной концентрации с помощью технологии LSMS находится на пределе чувствительности (даже при дозе в 1 мг). Наиболее надежные данные были получены с помощью радиоиммунных методов. Фармакокинетика Даларгина – опиоидного гексапептида – изучалась в двух вариантах. Радиоиммунный подход к Даларгину был осуществлен с использованием высоко специфичной антисывороточной реакции только с целой молекулой. В радиорецепторном подходе были

использованы лиофилизированные мембраны мозга крысы, содержащие опиатные рецепторы. Через 2-6 минут после внутривенного введения 1-10 мг Даларгина, иммунореактивная концентрация Даларгина в крови была ниже, чем 0,5 нг/мл. Результаты радиорецепторного подхода были представлены как биэкспоненциальная кривая с быстрой основной фазой изменения активности (90%, характерное время 1,5-5,0 минут) и медленная фаза клиренса. Медленная фаза относилась к 10% субстанции при характерном времени 85-200 минут. Пролонгированное представление рецептор-активной субстанции в крови может быть характерной чертой продуктов деградации Даларгина, т.е. его N-концевых, пента- и тетрапептидов.

Таким образом, концентрация Даларгина в мозге примерно в 1000 раз меньше вводимой дозы. Кумуляции Даларгина при указанном методе введения не наблюдается, хотя по данным фармакодинамики эффект нарастает на протяжении 14-дневного введения.

Нейротропные цитаминны

Нейротропные цитаминны эффективно воздействуют на процессы физиологической регенерации нейроглии, соединительной ткани, микроциркуляцию, стимулируют клеточную форму регенерации; влияют на ряд эффектов, являющихся пусковыми в развитии патологических состояний нервной системы [200, 344]. Нейротропные органопрпараты представляют собой экстракты клеточных пептидов различных структур нервной системы. Нейротропные органопрпараты:

- на нейрональном уровне обеспечивают процессы внутриклеточной и биохимической регенерации нейроцитов, предотвращают их преждевременную гибель, повышают функциональные возможности, обеспечивают создание специфического (биохимического и информационного) микроокружения для нейроцитов, создают оптимальные условия для протекания метаболических процессов во всех тканях нервной системы;
- эффективно воздействуют на процессы физиологической регенерации нейроглии, соединительной ткани, сосудистого микроциркуляторного русла, стимулируя клеточную форму регенерации;
- являются мощными нейропротекторами, влияют на ряд эффектов, являющихся пусковыми в развитии патологических состояний нервной системы.

С учётом специфики метаболических процессов различных уровней и структур нервной системы нейротропные органопрпараты подразделяются на следующие группы:

- органопрепараты коры головного мозга NeyRapid Nr.11, NeyTabs Cerebrum, органопрепараты подкорковых структур NeyDIL Nr.12, NeyDIL Nr.23, NeyTabs Epiphysum, NeyRhythmin Nr.51, Revitolan Nr.22, NeyTabs Pituitum, NeyDIL Nr.38, органопрепарат мозжечка NeyDIL Nr.54,
- органопрепарат нейроглии и спинномозговой жидкости NeyDIL Nr.46,
- органопрепарат продолговатого и спинного мозга NeyDIL Nr.13,
- композиты, содержащие пептиды различных структур нервной системы, обладающие нейротропными эффектами NeyFoc Nr.69, NeyCal Nr.98, NeyDop Nr.97, NeyGero Nr.64, NeyTroph Nr.96, FegaCoren Nr.61, NeyChon Nr.68, NeyDIL 66, NeyDia Nr.67.

NB! Клеточные нейропептиды хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают влияние на регенераторные процессы нервной ткани (нейронов, нейроглии). Их действие в первую очередь направлено на гомологичные структуры нервной системы.

Например, нейропептиды коры головного мозга NeyRapid Nr.11 после попадания в системный кровоток преимущественно аккумулируются в корковом веществе мозга, нейропептиды мозжечка NeyDIL Nr.54 сосредотачиваются в веществе мозжечка и т.д. С точки зрения развития функциональных и терапевтических эффектов, практически все нейротропные органопрепараты являются неспецифическими средствами, непосредственно влияющими на процессы физиологической регенерации во всех структурах и анатомических образованиях нервной системы. Это означает, что, например, с целью влияния на периферические структуры нервной системы используются органопрепараты структур ЦНС. Так, в лечении невропатий эффективен органопрепарат продолговатого и спинного мозга NeyDIL Nr.13 или композит NeyFoc Nr.69.

Органопрепарат коры большого мозга (неокортекса) NeyRapid Nr.11 повышает регенераторный потенциал мозга, влияет на миелоархитектонику коры, нейроглиальный аппарат, выполняющий трофическую, защитную, опорную и разграничительную функцию. Препарат NeyDIL Nr.12 состоит из нейропептидов промежуточного мозга и является базовым вегетотропным средством; является средством по восстановлению регулирующего влияния нервной системы на процессы постнатального роста и развития. Предназначен для восстановления регулятивной функции вегетативной нервной системы при различных вегетативных нарушениях (дисрегуляции нервной деятельности, сенситивные расстройства

ва и др.). Его целесообразно использовать при всех болевых синдромах (центральная невральная терапия), нейротрофических и зрительных нарушениях у детей и взрослых. Органопрепарат паутинной оболочки, её сплетения и цереброспинальной жидкости NeyDIL Nr.46 оказывает гармонизирующее влияние на процессы выработки спинномозговой жидкости, регулирует внутричерепное давление. Основным средством при невропатиях различного генеза является NeyDIL Nr.13. Инъекции препарата проводятся подкожно в области поражённого нерва, выхода нервных корешков.

Цитамины способствуют улучшению проницаемости других препаратов через гематоэнцефалический барьер. Органопрепараты при ишемическом и геморрагическом инсульте позволяют значительно улучшить результаты лечения. В остром периоде для предупреждения вторичного повреждения мозга используются органопрепараты с целью обеспечения: активизации гемодинамики - NeyDIL Nr.59, активации метаболизма мозга - NeyRapid Nr.11, NeyFoc Nr.69, ликвидации аутоиммунных реакций в результате сенсibilизации некротизированными тканями - Neythymun Nr.29 f, NeyDIL Nr.74, NeyDesib Nr.78, предупреждения и лечения внутричерепной гипертензии - NeyDIL Nr.46, NeyDIL Nr.76, предупреждения и лечения отёка мозга - NeyDIL Nr.76, NeyDIL Nr.7, NeyNerin Nr.63, предупреждения инфекционных осложнений - Neythymun Nr.29 f+k, NeyIm Nr.73, предупреждения пролежней - NeyDIL Nr.13, NeyFoc Nr.69, профилактики возникновения тромбоза глубоких вен в парализованных конечностях - NeyFegan Nr.26, NeyDIL Nr.59 (Vasa), NeySaguin Nr.77.

Указанные органопрепараты существенно улучшают функциональные результаты терапии острых и хронических заболеваний нервной системы. Использование современных высоко технологичных пептидных препаратов в комплексной терапии неврологических заболеваний позволяет разработать рациональные индивидуальные схемы с целью купирования трудно излечимых острых и хронических синдромных поражений и позволяет существенно улучшить функциональные результаты фармакотерапии. Особенно эффективны органопрепараты в реабилитационной терапии и могут быть полезны в восстановительном периоде у спортсменов.

Антигипоксическая активность нейропептидов

Принципиально важным компонентом нейропротекторного действия фармацевтических средств является их антигипоксическая активность. Она позволяет сохранить жизнедеятельность нейронов при любых гипоксических (ишемических) поражениях организма. В клинической практике антигипоксический компонент нейропротекторного действия особенно важен при нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговых травмах и нейроинфекциях, анемиях, кровопотере, сердечной и дыхательной недостаточности, сосудистом коллапсе любого происхождения.

В практике военной медицины антигипоксическая активность необходима для поддержания работоспособности в условиях высокогорья, авиационных перегрузках, при пребывании в условиях высотного подъема без дополнительного кислородного обеспечения, при выполнении работ на глубине. В спортивной практике антигипоксический компонент нейропротекторного действия важен при тренировках в условиях среднегогорья.

В связи с этим в различных сериях исследований мы проводили изучение антигипоксической активности различных нейропептидов, основными из которых были Кортексин, Семакс, Эпиталамин и Даларгин.

Антигипоксическая активность по критериям «Доза–Эффект»

Для оценки нейропротекторного действия препаратов часто используется модель критической гипоксической гипоксии. В модельных исследованиях на лабораторных животных (белые мыши) гипоксия

формировалась в барокамере проточного типа, в которой создавалось разрежение воздуха, соответствующее 10000 м при температуре +20°C. Подъем осуществлялся со скоростью 50 м/с. Оценка эффективности антигипоксического действия препаратов осуществлялась по максимальной продолжительности пребывания животных на высоте, проценту прироста выживаемости животных и среднего времени жизни на высоте. Поскольку время жизни в экстремальных условиях имеет вид гамма-распределения, достоверность отличий от контроля оценивалась по методу Вилкоксона-Манна-Уитни. Исследуемые препараты в широком диапазоне доз вводились белым мышам внутрибрюшинно за час до начала подъема. Контрольные животные получали эквивалентное количество физиологического раствора. Группы животных формировались так, чтобы на каждую исследованную дозу приходилось 6-10 животных.

Результаты исследования антигипоксической активности (рис. 12) показывают, что в среднем терапевтическом диапазоне разовых доз (до 1 мг/кг) выраженным антигипоксическим эффектом обладает эпیتالамин (а также Семакс, который в аналогичной дозе 0,2 мг/кг более чем в 4,5 раза увеличивал среднее время жизни мышей на высоте 10000 м). Препараты кортексин при разовом введении в терапевтических дозах не ухудшал переносимость экстремальной гипоксии, а в более высоких дозах также проявлял антигипоксическое действие.

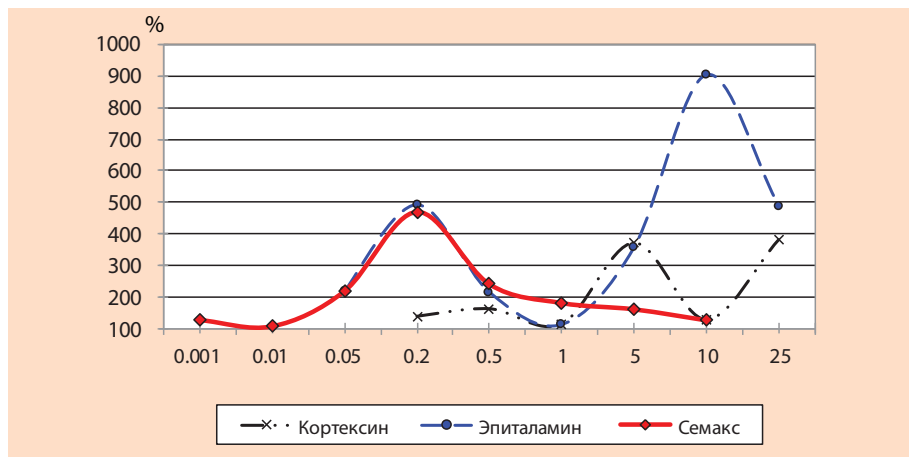


Рис. 12. Кривые «доза - антигипоксический эффект» при однократном введении нейропептидов лабораторным животным (% от контроля) за 1 ч до гипоксического воздействия.

При анализе кривых «доза–эффект» обращает внимание характерный для пептидов куполообразный (Семакс) или двугорбый (Эпиталамин, Кортексин) характер зависимости, свидетельствующий о регуляторном влиянии малых доз исследованных цитомединов. В то же время антигипоксический эффект высоких доз Эпиталамина и Кортексина может отражать опосредованное действие за счет активации механизмов регуляции на системном уровне или быть связан с влиянием продуктов биотрансформации пептидов. Антигипоксическое действие эпиталамина сопровождается улучшением структуры выживаемости животных, что свидетельствует о преимущественном влиянии препарата на группы низко- и среднеустойчивых животных.

Влияние нейропептидов на индивидуальную устойчивость животных к гипоксии

Исследование проводили на крысах линии WAG/GY, в эксперименте использовали половозрелых особей обоего пола 3-х месячного возраста с массой в начале эксперимента 180 г. Исследуемые препараты вводились лабораторным животным ежедневно, 1 раз в день, ректально в 0,5 мл крахмального раствора в следующих дозах: Даларгин – 2,6 мг/кг, Семакс 0,22 мг/кг, Кортексин – 5 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентное количество смеси крахмального и физиологического раствора. Тестирование чувствительности животных к гипоксическому воздействию проводили перед исследованием, а также на 7-й и 15-й дни введения препаратов.

Гипоксическое воздействие создавалось подъемом животных в барокамере (скорость подъема равна 165 м/с) до высоты 11 500 м. Фиксировались следующие показатели: ВПП (время первого падения), ВЖ (время жизни на высоте до 2 агонального вдоха), ВВП (время восстановления позы после прекращения гипоксического воздействия).

Оценка индивидуальной чувствительности животных к гипоксии проводилась по комплексному показателю индивидуальной чувствительности, рассчитываемому как сумма балльных оценок времени жизни животных на высоте, времени первого падения и времени восстановления позы с учетом «весовых» коэффициентов значимости шкал [300]. Диапазоны значений нормированных баллов для оценки индивидуальной устойчивости животных к гипоксии представлены в таблице 4.

Таблица 4

Балльные шкалы оценки показателей индивидуальной гипоксической устойчивости лабораторных животных

Показатель, ед. измерения	Баллы					Весовой коэффициент
	1	2	3	4	5	
ВПП, с	До 5	6-9	10	11-14	15 и более	1
ВЖ, с	До 60	61-80	81-100	101-120	121 и более	2
ВВП, с	41 и более	31-40	21-30	11-20	10 и менее 10	1

Частотная кривая распределения интегрального показателя индивидуальной устойчивости к гипоксии представлена на рисунке 13.

Анализ рисунка 13 показывает, что частотная кривая распределения значений показателя ИУГ близка к кривой нормального распределения, и, следовательно, этот показатель может быть использован как интегральный показатель устойчивости лабораторных животных к гипобарической гипоксии. При этом точки перегиба частотной кривой позволяют статистически корректно произвести распределение животных на подгруппы по уровню устойчивости к гипоксии: до 9 баллов включительно – низкая устойчивость к гипоксии (17% наблюдений), от 10 до 14 баллов включительно – средняя устойчивость к гипоксии (63% наблюдений), 15 и более баллов – повышенная устойчивость к гипоксии (20% наблюдений).

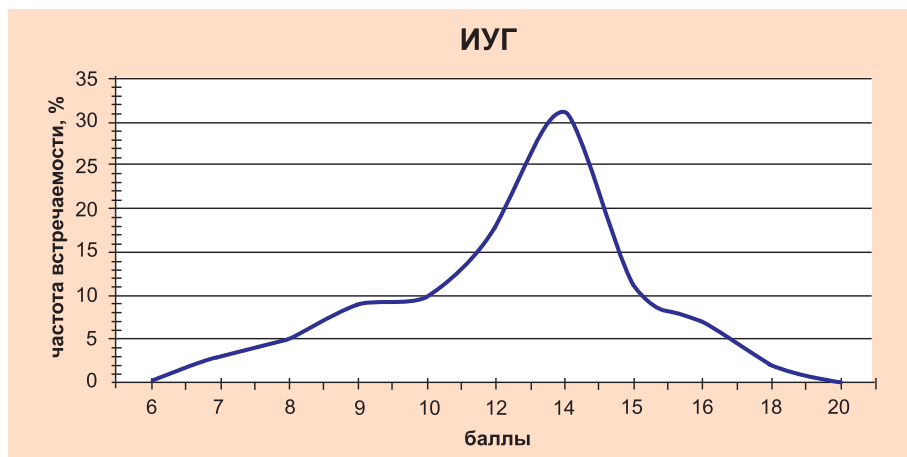


Рис. 13. Частотное распределение значений показателя индивидуальной устойчивости к гипоксии (ИУГ)

В условиях фармакологической коррекции значения показателей ВПП и ВВП не выходят за пределы диапазонов, указанных в таблице 8. В отдельных случаях показатель ВПП может превышать 60 секунд, а ВВП практически быть близким к нулю. В этих случаях бальная оценка значений показателей принимается за 10 баллов. Показатель времени жизни на высоте может увеличиваться до 500 секунд. Для этого участка необходимо предусмотреть дополнительную бальную шкалу оценки времени жизни на высоте в условиях фармакологической коррекции:

От 161 до 200 секунд – 6 баллов, от 201 до 300 секунд – 7 баллов, от 301 до 350 секунд – 8 баллов, от 351 до 400 секунд – 9 баллов, более 400 секунд – 10 баллов.

Результаты изучения влияния пептидных препаратов Даларгина, Кортексина и Семакса на индивидуальную чувствительность к гипоксии представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Влияние пептидных препаратов на индивидуальную
чувствительность животных к гипоксии**

Препарат	День приема	ВПП (с)	ВЖ (с)	ВВП (с)	ИУГ (баллы)	Антигипоксическая активность (% к плацебо)
Плацебо		$8,9 \pm 0,3$	96 ± 3	23 ± 1	$12,2 \pm 0,3$	100
Даларгин	7	$9,6 \pm 0,7$	150 ± 2	22 ± 1	$16,3 \pm 0,5$	134, $p=10^{-9}$
	15	$8,5 \pm 0,6$	216 ± 2	17 ± 1	$18,7 \pm 0,8$	154, $p=10^{-16}$
Кортексин	7	$7,9 \pm 0,7$	123 ± 8	23 ± 2	$14,3 \pm 0,8$	117, $p=0,01$
	15	$10,4 \pm 1,0$	239 ± 12	21 ± 1	$20,6 \pm 0,6$	169, $p=10^{-18}$
Семакс	7	$9,6 \pm 0,7$	127 ± 12	28 ± 3	$14,3 \pm 1,0$	117, $p=0,01$
	15	$10,0 \pm 0,9$	310 ± 24	20 ± 4	$22,8 \pm 0,9$	186, $p=10^{-23}$

Примечание: достоверность отличий от плацебо оценивалась методом дисперсионного факторного анализа

Антигипоксическая активность пептидных препаратов зависит от длительности их приема. Для проверки этой гипотезы был выполнен дисперсионный анализ значений индивидуальной устойчивости к гипоксии (ИУГ) по фактору «Длительность приема». Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты дисперсионного анализа значений индивидуальной устойчивости к гипоксии по фактору «Длительность приема»

Препарат	Центроиды облаков рассеивания по дням приема (ИУГ, баллы)				Коэффициент детерминации, D	Уровень значимости, p
	1	7	15	21		
Даларгин	13,5	16,3	18,8	19,1	0,28	$4 \cdot 10^{-5}$
Кортексин	11,7	14,3	20,6	23,7	0,82	$2 \cdot 10^{-16}$
Семакс		14,3	22,8		0,64	$3 \cdot 10^{-6}$

Столь выраженное влияние приема пептидов на уровень индивидуальной устойчивости к гипоксии привело также к перестройке корреляционных связей между показателями ВПП, ВЖ и ВВП (табл. 7).

Таблица 7

Матрицы корреляционных коэффициентов при курсовом приеме пептидных препаратов

Плацебо			
	ВПП	ВЖ	ВВП
ВПП	1		
ВЖ	-0,07337	1	
ВВП	0,027022	0,090422	1
Даларгин			
Даларгин	ВПП	ВЖ	ВВП
ВПП	1		
ВЖ	-0,21563	1	
ВВП	-0,15182	-0,207	1
Кортексин			
	ВПП	ВЖ	ВВП
ВПП	1		
ВЖ	0,668422	1	
ВВП	-0,50929	-0,52682	1
Семакс			
	ВПП	ВЖ	ВВП
ВПП	1		
ВЖ	0,089502	1	
ВВП	0,026387	-0,49643	1

На фоне приема кортексина произошло истинное повышение устойчивости животных к гипоксии, что подтверждается закономерной перестройкой корреляционных связей: чем выше уровень гипоксической устойчивости, тем больше время первого падения животных и продолжительность жизни на высоте (коэффициент корреляции между этими показателями $r=+0,67$) и меньше времени требуется на восстановление функции нервной системы после прекращения гипоксического воздействия (коэффициенты корреляции между этими показателями и временем восстановления позы $r=-0,51$). При применении Семакса аналогичная перестройка структуры корреляционных связей только намечается (появилась отрицательная корреляционная связь между временем жизни на высоте и временем восстановления позы животного после прекращения гипоксического воздействия).

Такие отчетливые признаки антигипоксического действия пептидных препаратов могут иметь не только функциональные, но и структурные основы. В связи с этим нами было выполнено морфологическое исследование тканей животных, подвергавшихся острому гипоксическому воздействию, после двухнедельного введения пептидных препаратов.

Морфологический анализ протекторного действия нейропептидов на органы и ткани

Морфологический анализ структуры органов теплокровных позвоночных при гипоксии свидетельствует, прежде всего, о выраженном полиморфизме реактивно измененных клеток и тканей. Масштабы повреждения последних и параметры этого полиморфизма, безусловно, определяются скоростью развития гипоксии, её продолжительностью и тяжестью, видом кислородного голодания, сохранностью кровотока и структурно-морфологическим состоянием гистогематических барьеров, степенью и характером отёка органа и т.д. Многообразие форм клеточных изменений обычно обнаруживается уже при световой микроскопии исследуемых органов. Применение электронной микроскопии позволяет установить не только варианты каждой из этих форм, но и продемонстрировать дополнительные особенности патологии ряда внутриклеточных структур.

Проведенное под руководством Н.Н. Каркищенко в 2010-2012 гг. гистологическое исследование препаратов головного и спинного мозга интактных животных позволяет акцентировать внимание на:

- а) малочисленности поврежденных пирамидных нейронов;

б) преобладании минимальной степени начальных повреждений пирамидных нейронов;

в) смежном расположении нормальных и патологически измененных пирамидных нейроцитов.

Морфологический анализ структуры почек у животных контрольной группы показывает, что строение коркового и мозгового вещества надпочечников не изменено. В условиях гипоксии пучковая и сетчатая зоны коркового вещества представлены в основном темными кортикоцитами, более характерными для фазы синтеза кортикостероидов, что характерно для системных изменений при стрессе.

В селезенке соотношение белой и красной пульпы не изменено. Реактивные центры не выражены. Красная пульпа полнокровна, с большим количеством эритроцитов, макрофагов, мелкими скоплениями лимфоидных клеток, единичными мегакариоцитами и небольшим количеством нейтрофилов. В некоторых макрофагах определяются единичные зерна гемосидерина. Эти данные свидетельствуют об отсутствии выраженной антигенной стимуляции и нормальной функциональной активности селезенки.

Сравнительное гистологическое исследование некоторых органов крыс показывает, что в условиях острого гипоксического воздействия обнаруживаются:

- ишемически-гомогенизирующие изменения пирамидных нейроцитов коры головного мозга (прецентральная извилина), гиппокампа, грушевидных клеток мозжечка, что является морфологическим субстратом для развивающейся энцефалопатии и может быть использовано в качестве критерия тяжести повреждений головного мозга (рис. 14-16);

- не резко выраженная светлоклеточная трансформация эндокриноцитов надпочечников с некоторым повышением их функциональной активности;

- ускоренное прохождение не всей крови через почечный барьер и частичное её шунтирование через прямые сосуды почки (адаптивная реакция на гипоксию, рис. 20);

- отсутствие реактивных центров в лимфоидных фолликулах селезенки – маркеров антигенной стимуляции и полнокровие венозных синусов селезенки (закрытое кровообращение), как результат предпочитаемого быстрого пути циркуляции крови (адаптивная реакция на гипоксию);

- признаки очагового нарушения биохимизма мышечной ткани (кислотно-щелочного равновесия) с развитием в мышечных волокнах (чаще белых) небольших очагов базофилии.

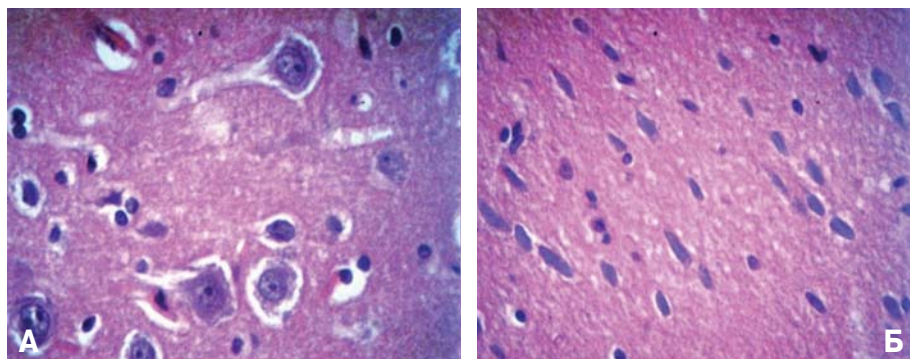


Рис. 14. Пирамидные нейроны прецентральной извилины коры головного мозга. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. x 400. А) Норма. Б) Гипоксия. Сморщенные нейроны.

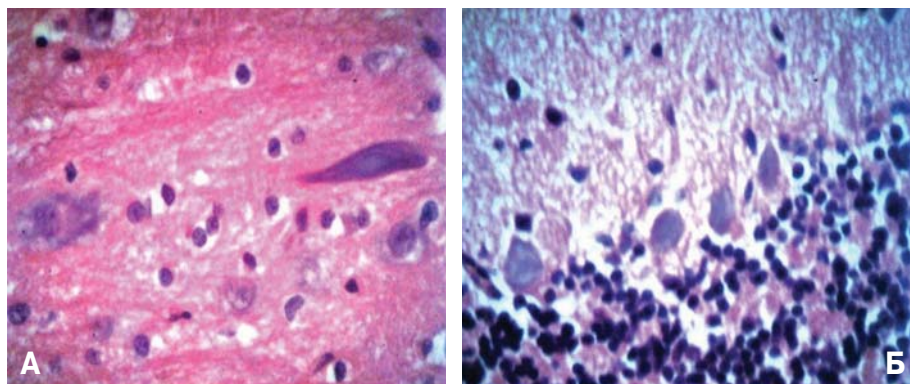


Рис. 15. Гипоксия. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. x 400. А) Нормальные и гиперхромный нейрон спинного мозга. Б) Ишемически гомогенизирующие изменения грушевидных клеток мозжечка.

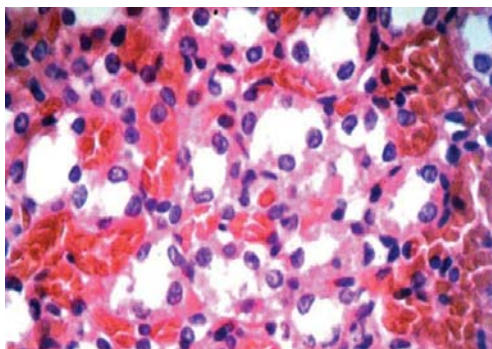


Рис. 16. Прямые сосуды мозгового вещества почки крыс. Гипоксия. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. x 400.

Проведенное гистологическое исследование профилактического влияния Даларгина, Семакса и Кортексина на структурно-функциональное состояние головного и спинного мозга, а также некоторых других органов (почка, селезёнка, красная и белая мышцы, надпочечники) при моделируемой гипобарической гипоксии, даже с позиций визуальной сравнительной оценки выраженности (диапазона) наблюдавшихся проявлений изменений основных тканевых элементов органа, позволяет утверждать (рис. 17) о:

1) несомненном уменьшении числа ишемически-гомогенизированных пирамидных нейронов коры головного мозга и уменьшении их плотности на единицу площади;

2) повышении активности глиоцитов с наличием тесного контакта глии с нейронами и сосудами, активации нейронафагии с участием 1-3-х глиальных клеток, гипертрофии глиоцитов, подчёркнутой чёткостью глыбок хроматина в их ядрах и наличием крупного ядрышка;

3) более частом смежном расположении нейронов с разной степенью повреждения, лучшей сохранности нейроцитов в пограничных с очагом повреждения зонах с уменьшением гиперхроматоза клеток и нарастанием количества менее измененных нейронов (с вакуолизацией цитоплазмы и гиперхромностью ядер).

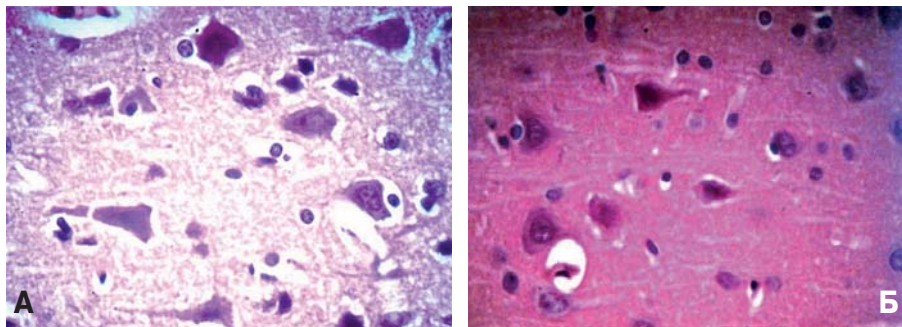


Рис. 17. Гипоксия. Даларгин. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. х 400. А) Контакт глиоцитов с нейронами. Нормальные, гиперхромные и ишемически-гомогенизированные нейроны. Б) Нормальные и гиперхромные пирамидные клетки.

Подобные изменения отмечались также в гиппокампе на фоне применения Даларгина. В мозжечке прогрессивные изменения со стороны грушевидных клеток не зафиксированы. На уровне спинного мозга положительный результат от использования Даларгина в большей сохран-

ности и в сохранности большего количества мультиполярных нейронов, когда вместо разновыраженного гиперхроматоза нейроцитов определялись вакуолизация цитоплазмы, центральный хроматолиз, менее выраженный гиперхроматоз, встречались единичные нормальные нейроциты.

В надпочечниках при использовании всех препаратов (Даларгин, Семакс, Кортексин) нами отмечены умеренная или слабо выраженная светлоклеточная трансформация эндокриноцитов, мало отличающаяся от контрольной (гипоксической) группы исследованных животных.

В мышцах зафиксированы участки изменения тинкториальных свойств, более выраженные в белых мышцах (рис. 18).

В почках шунтирование крови не устранено и, следовательно, гипоксия не снята, а протективное действие изученных нейропептидов следует относить к воздействию на нефроны, хотя кровенаполнение клубочков несколько улучшалось.

В селезёнке (рис. 19) при применении нейропептидов обнаружено выраженное полнокровие синусоидов, что характерно для закрытого кровообращения в этом органе, обеспечивающего быструю циркуляцию крови и оксигенацию тканей. Однако, использование Даларгина сопровождалось более значительным накоплением сидерофагов в красной пульпе селезёнки.

Представленные для **электронномикроскопического исследования** фрагменты красной и белой мышц экспериментальных животных при профилактическом применении нейропептидов Даларгина, Семакса и Кортексина характеризуются, прежде всего, значительным сходством организации (рис. 20-21).

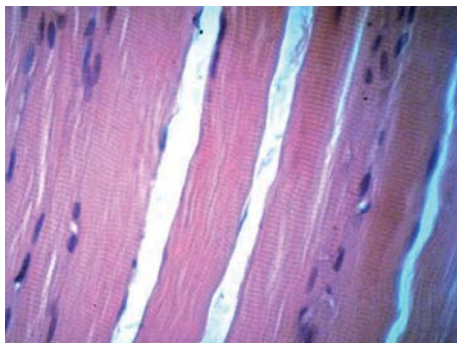


Рис. 18. Гипоксия. Семакс. Изменения тинкториальных свойств и отёк мышечной ткани. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. x 400.

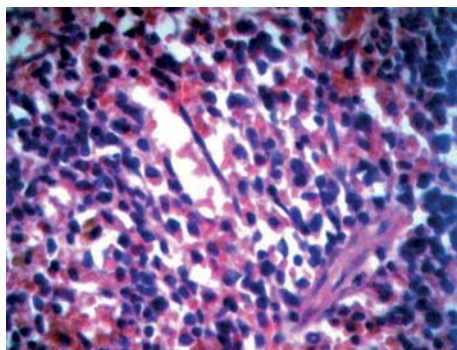


Рис. 19. Гипоксия. Даларгин. Сидерофаги в красной пульпе селезенки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. x 400.

Рис. 20. Гипоксия. Даларгин. Ультраструктура компонентов сократительного аппарата в мышечном симпласте красной мышцы крысы. Электронная микрофотография (ко-со-поперечный срез). Ув. 11 500.

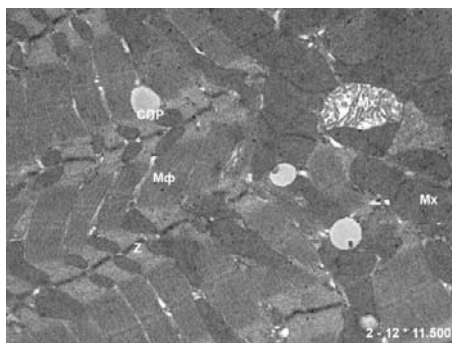
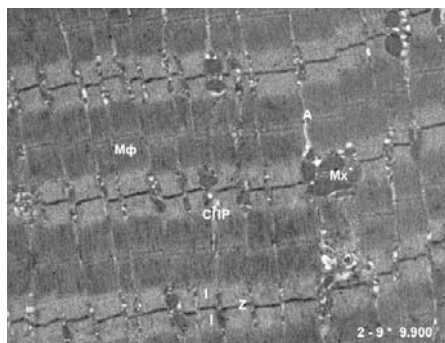
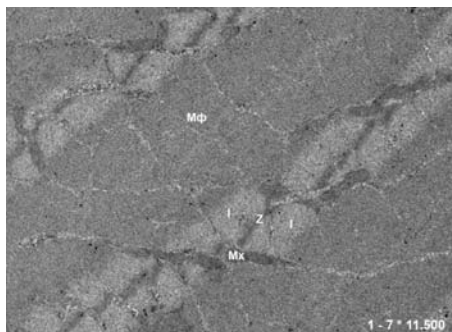


Рис. 21. Гипоксия. Даларгин. Сократительный и энергетический аппараты в симпластах белой мышцы крысы. Электронные микрофотографии. Ув. 9 900; 11 500 (соответственно).

Морфологические изменения тканевых элементов центральной нервной системы (коры и ствола головного мозга) в условиях моделируемой гипобарической гипоксии легко и достоверно идентифицируются на световых и электроннооптических снимках контрольных взрослых здоровых крыс в норме и экспериментальных крыс при гипоксии. При этом наблюдаемый полиморфизм изменений тканевых элементов головного мозга при гипоксии можно объяснить имеющими место различными факторами: высокой скоростью развития гипоксии, видом кислородного голодания, сохранностью мозгового кровотока, степенью отека мозга, расстоянием нейроцитов и глиоцитов от кровеносных капилляров, структурно-функциональным состоянием нейронов и глии в момент развития гипоксии и др.

Менее выразительны, чем в коре, проявления реакции на гипоксию ядер нейронов спинного, продолговатого и среднего мозга. Значительна деструкция органелл энергетического аппарата – митохондрий и органелл биосинтеза – рибосом и эндоплазматической сети. В некоторых из нейро-

цитов увеличено содержание лизосом. Реакция всех указанных внутриклеточных структур очевидна не только в соме, но и в отростках нейроцитов. Несомненные изменения наблюдались нами в ультраструктуре межнейронных связей – синапсов. Типичны сопряженные с реакцией нейронов внутриклеточные изменения в астроцитах и олигодендроглиоцитах. Очевидны также реактивные изменения и тканевых элементов стенок сосудов микроциркуляции и нейрогематического барьера. При этом вблизи сосудов нередко встречались плазматические клетки, а выстилающий их изнутри эндотелий был в основном мономорфным. И, наконец, явно негативным признаком следует считать экстравазацию эритроцитов в нейропиль.

Морфологические изменения тканевых элементов центральной нервной системы в условиях моделируемой острой гипоксии достоверно идентифицируются с помощью комплексного сравнительного анализа электроннооптических снимков соответствующих отделов ЦНС – коры большого мозга (рис. 22), гиппокампа (рис. 23), взрослых здоровых крыс

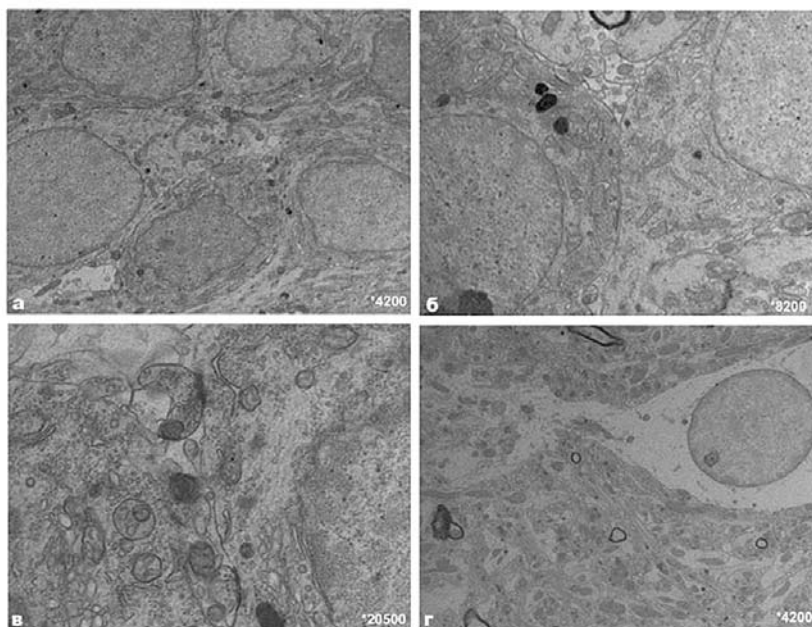


Рис. 22. Нейроциты (а), межнейронные взаимоотношения с образованием субповерхностных цистерн и синапсов (б, в), астроцит (г) в зернистом слое коры головного мозга взрослой здоровой контрольной крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 4 200; б) 8 200; в) 20 500; г) 4 200.

в норме и после острой экспериментальной гипоксии (рис. 24 – кора полушарий головного мозга; рис. 25 – ствол мозга). При этом характерным проявлением является полиморфизм клеточных изменений, обусловленный, прежде всего отчетливой дифференциацией «светлых» и «темных» нейронов, глиоцитов. Это явление было очевидным во всех исследованных отделах ЦНС в условиях контрольной гипоксии и именно «темный» тип нейронов, возникших при гипоксии, на светооптическом уровне соответствует различным формам гиперхроматоза, сморщивания, ишемического повреждения и пр.

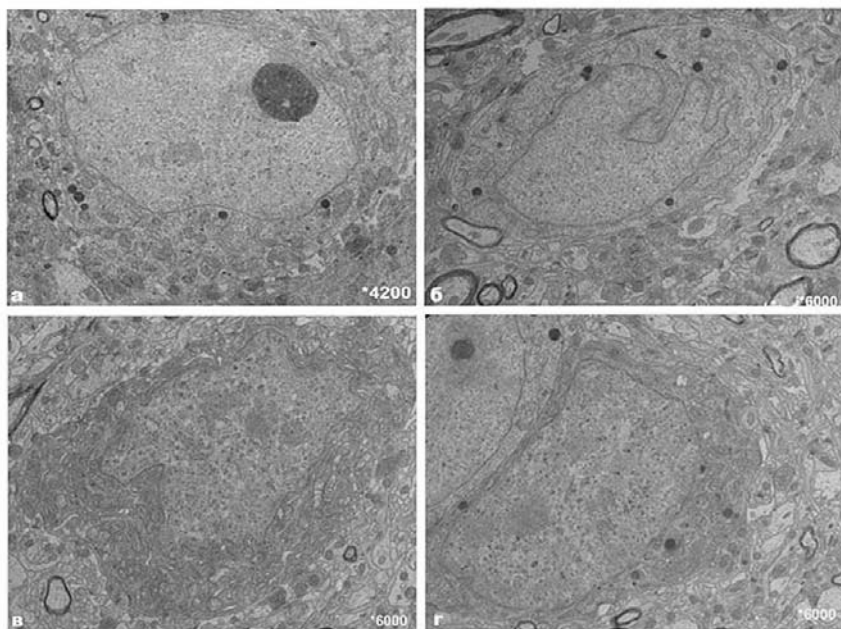


Рис. 23. «Светлые» (а, б) и «тёмные» (в, г) нейроны зоны Са 2 гиппокампа взрослой здоровой крысы в контроле. Особенности их ультраструктурной организации. Электронные микрофотографии. Ув. а) 4 200; б) 6 000; в) 6 000; г) 6 000.

Сравнительное изучение морфологических характеристик ядерного компартмента нейронов в настоящем эксперименте свидетельствует, прежде всего, о его явной реактивности у «светлых» и тем более «темных» нейрочитов в условиях острой гипобарической гипоксии.

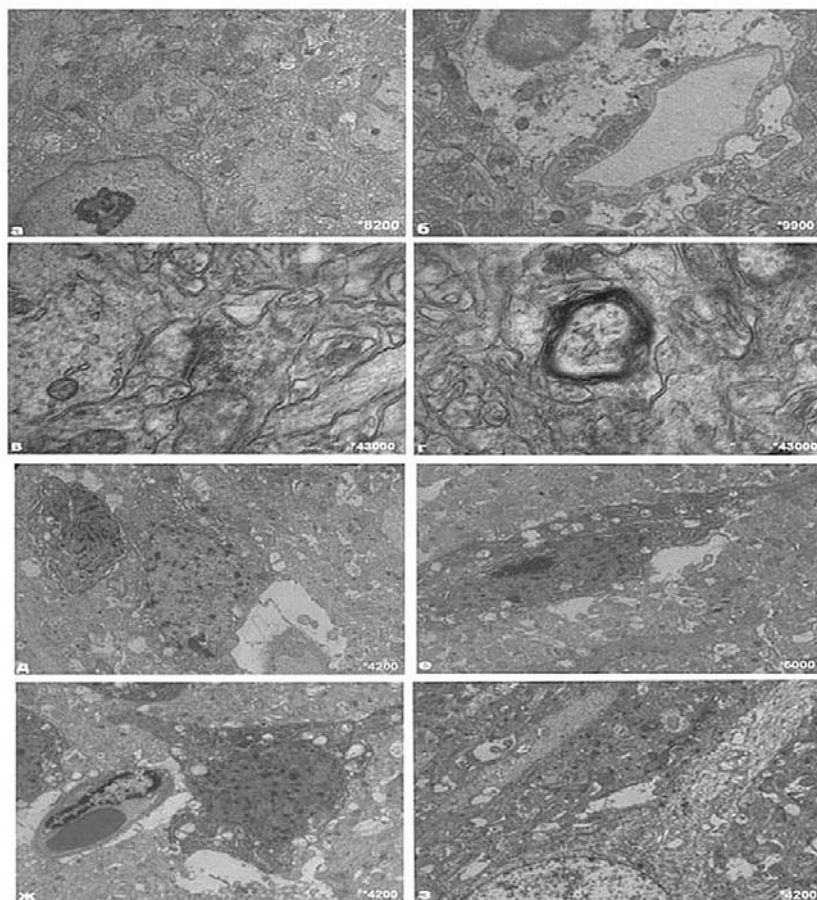


Рис. 24. Ультраструктурные проявления реактивности тканевых элементов коры полушарий головного мозга экспериментальных взрослых крыс после острой гипоксии;

- а) – нейроцитов и синапсов;
- б) – эндотелиоцитов и астроцитов;
- в) – тонкой структуры синапса;
- г) – миелиновой оболочки нервного волокна. «Темные» (ишемически-гомогенизированные, апопто-некротические) нейроциты, реактивно измененные астроциты, тканевые элементы стенок кровеносных капилляров, «светлый» нейрон
- (д-з). Электронные микрофотографии.

Ув. а) 8 200; б) 9 900; в) 43 000; г) 43 000; д) 4 200; е) 6 000; ж) 4 2000; з) 4 200.

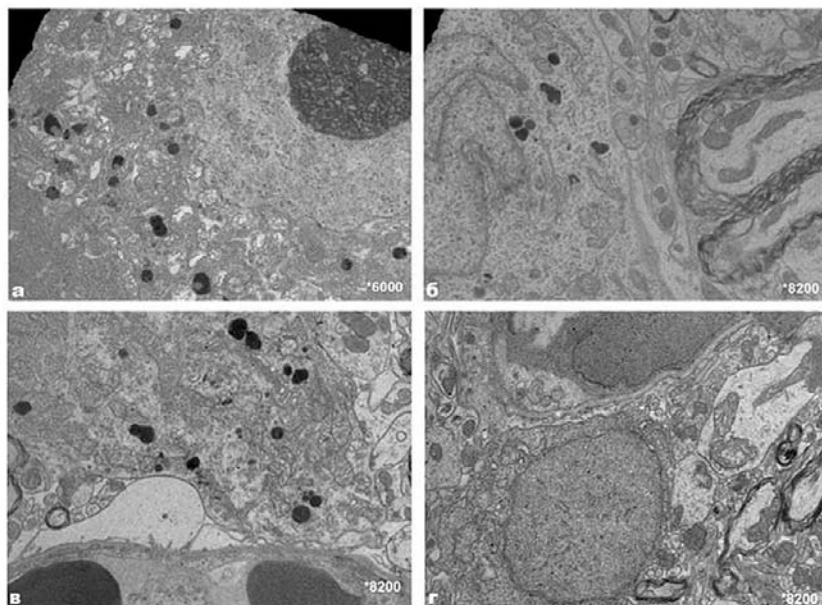


Рис. 25. Полиморфизм ультраструктурных изменений в цитоплазме «темного» (а) и «светлых» нейронов (б, в) ствола мозга крыс после острой экспериментальной гипоксии. Деструктивный характер их сопряжен с активацией лизосом. Но, эти изменения также очевидны в элементах гистогематического барьера (г). Электронные микрофотографии. Ув. а) 6 000; б) 8 200; в) 8 200; г) 8 200.

Светооптическое и электронно-микроскопическое исследование биологического материала, взятого из различных отделов спинного и головного мозга (ЦНС) экспериментальных животных, которым вводился *Даларгин*, в сравнении с контролями, позволяет утверждать о несомненном стабилизирующем влиянии препарата на структуру тканевых элементов нервной системы на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации. Обнаруженное нами по многим параметрам вполне соответствовавшее нормальному (контрольному) состояние структуры нейроцитов, нейроглии и сосудов микроциркуляторного русла наглядно визуализируется на обзорных электронных микрофотографиях (рис. 26).

Необходимо отметить, что встречаются изменения формы ядра и проявлений его структурно-функциональной активности, демонстрирующие «характер» адаптивно-реактивных (рис. 27), однако примерно с такой же частотой они встречаются и в контроле.

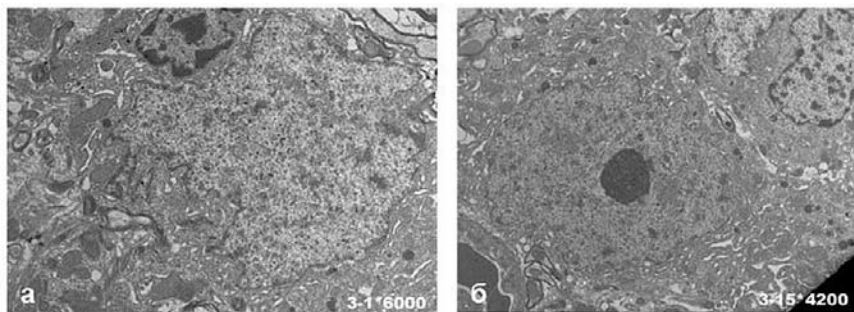


Рис. 26. Гипоксия. Даларгин. Обзорные электроннооптические снимки коры большого мозга крысы. Сходная с контрольной ультраструктура нейроцитов и глиоцитов (а, б, в) и соответствующей эксперименту стенки кровеносного капилляра (б). Электронные микрофотографии. Ув. а) 6 000; б) 4 200; в) 6000.

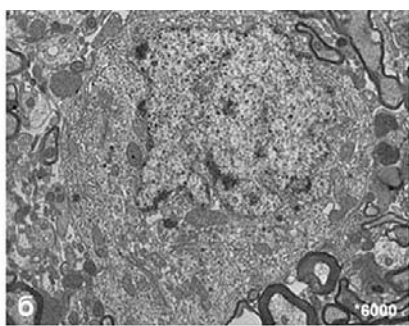
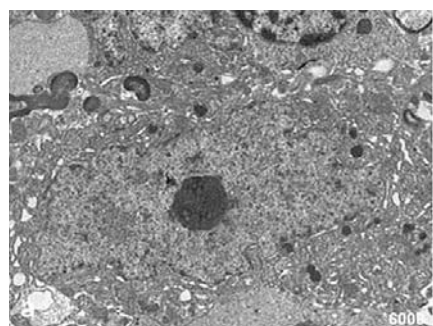
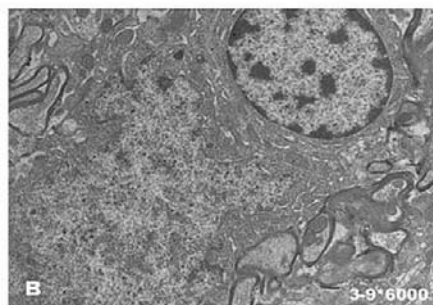
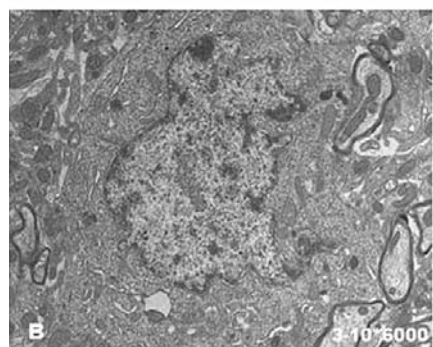


Рис. 27. Гипоксия. Даларгин. Типичная структура ядер нейронов и окружающего перикариона экспериментальных крыс с характерными проявлениями реактивности внутриклеточных структур (изменения конфигурации ядерной оболочки, гиперпластическая реакция аппарата Гольджи с образованием лизосом, элементов гранулярной эндоплазматической сети и свободных рибосом и пр.). Электронные микрофотографии. Ув. 6 000



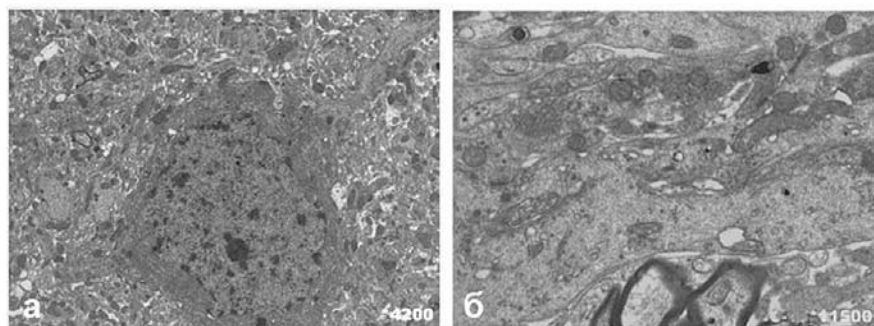


Рис. 28. Гипоксия. Даларгин. Обзорный электроннооптический снимок перикариона нейрона и отходящих от него отростков (а); фрагмент отростка (дендрита) и его ультраструктурная организация (б), отражающая адаптивную реакцию нейрона продолговатого мозга крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 4 200; б) 11 500.

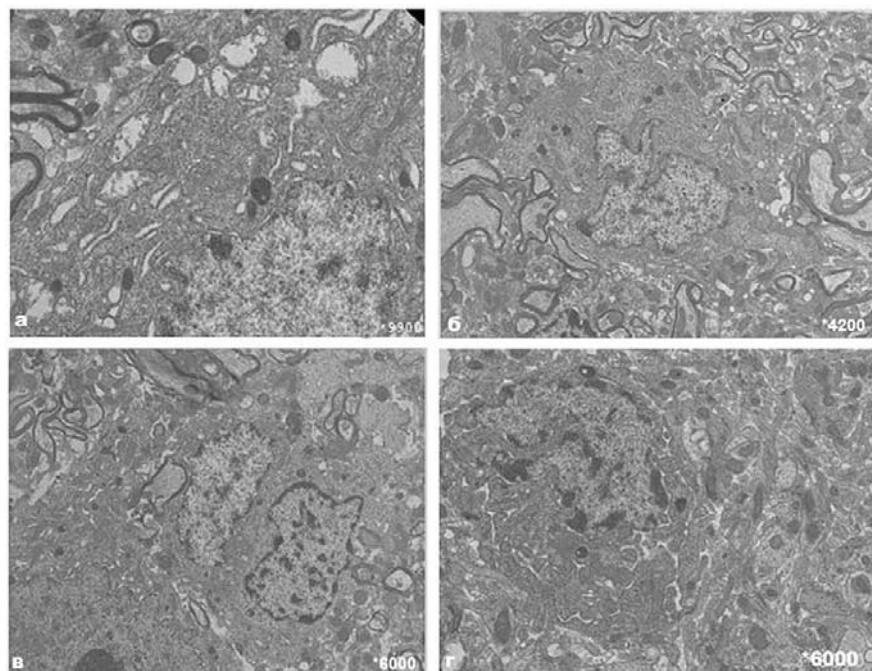


Рис. 29. Гипоксия. Даларгин. Субмикроскопические проявления деструктивных изменений нейронов коры больших полушарий мозга крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 9 900, б) 4 200; в) 6 000; г) 6 000.

В основном также соответствует контрольной ультраструктура перикариона и отростков нервных клеток (рис. 28). Но иногда в них могут встречаться проявления деструктивных изменений нейронов (рис. 29) – появление крупных округлых набухших митохондрий и постоянно наблюдаемых внутриклеточных «маркеров» влияния гипоксии (даже на фоне исследованного препарата) в виде дилатированных цистерн гранулярной эндоплазматической сети. Также заметно увеличено содержание лизосом в «темных» нейронах.

Вполне очевидно изменяющееся соотношение в содержании элементов гранулярной эндоплазматической сети и свободных рибосом в перикарионах нейроцитов; при этом в большинстве «светлых» нейронов, как правило, преобладают свободные рибосомы (рис. 30), в «темных» нейронах – цистерны гранулярной эндоплазматической сети и пластинчатого комплекса Гольджи. В основном сохранена ультраструктура межнейронных контактов – синапсов (рис. 31).

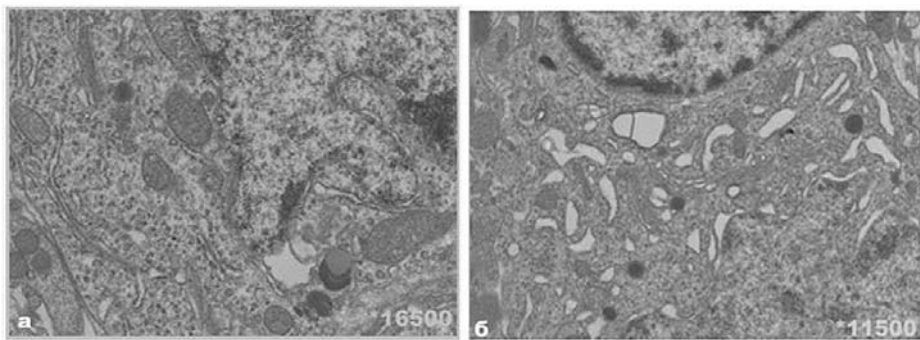


Рис. 30. Гипоксия. Даларгин. Продолговатый мозг крысы. Обилие пор в ядерной оболочке «светлых» нейронов и элементов гранулярной эндоплазматической сети в их перикарионе (а, б), развитые диктиосомы аппарата Гольджи и единичные первичные лизосомы в околоядерной зоне нейрона (б). Электронные микрофотографии. Ув. а) 16 500; б) 11 500.

В пределах нормы пребывают взаимоотношения нейроцитов и глии (рис. 32).

Проявлениями более демонстративной, по сравнению с нейронами, реакции глиоцитов на гипобарическую гипоксию были: выраженная маргинация и конденсация хроматина ядер под кариотекой; извилистость ядерной оболочки, уменьшение концентрации внутриклеточных ультраструктур, повышение содержания свободных рибосом. Часто об-

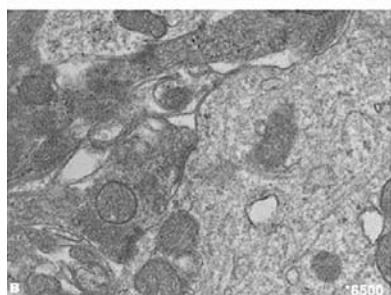
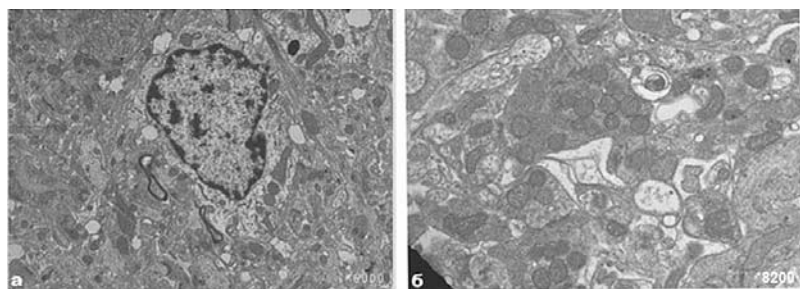


Рис. 31. Гипоксия. Даларгин. Ультраструктура синапсов коры полушарий большого мозга крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 6 000; б) 8 200; в) 16 500.

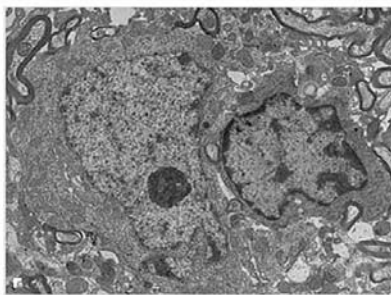
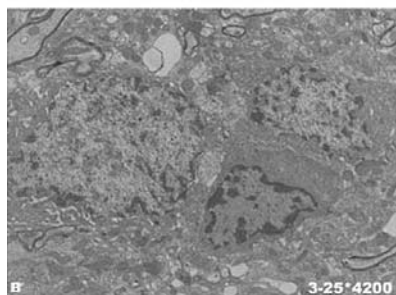
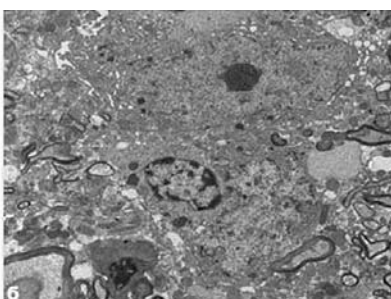
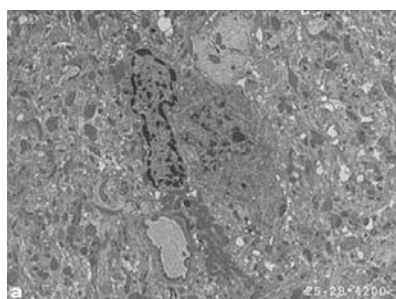


Рис. 32. Гипоксия. Даларгин. Ультраструктурные взаимоотношения нейронов и нейроглиоцитов (а, б, в) в коре большого мозга крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 2 550; б) 4 200; в) 4 200; г) 6 000.

наруживаемые «темные» и «светлые» олигодендроглиоциты примыкают не только к перикарионам нейронов, но и располагаясь нередко вблизи нервных волокон белого вещества мозга (рис. 33).

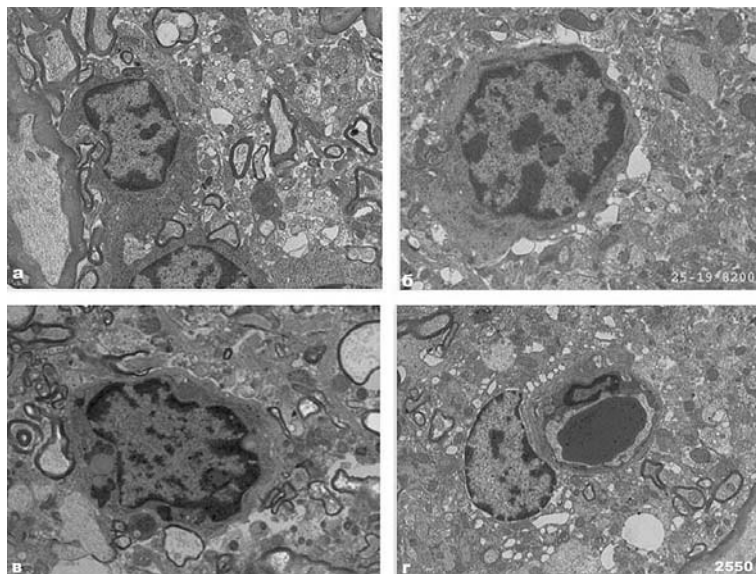


Рис. 33. Гипоксия. Даларгин. «Темные» (а), «светлые» (а, б) и погибающий апоптозом «тёмный» (в) олигодендроциты на электронных микрофотографиях спинного мозга крысы. Ув. а) 4 200; б) 8 200; в) 6 000. г) 2 550.

В некоторых «темных» олигодендроглиоцитах обнаруживаются первичные и вторичные (с каплями липидов) лизосомы. Могут встречаться даже цепочки богатых свободными рибосомами «темных» с более конденсированным хроматином ядер олигодендроцитов и рядом расположенных «светлых» с признаками эухроматизации ядра и присутствием мембранных органелл биосинтеза в цитоплазме (Рис. 33). В то же время тела богатых свободными рибосомами нейроцитов могут примыкать к «светлым» и также богатым свободными рибосомами олигодендроглиоцитам.

Относительно сохранена ультраструктура тканевых элементов стенок кровеносных сосудов микроциркуляторного русла (рис. 34) и гематоэнцефалического барьера в целом. Их эндотелий часто изобилует свободными рибосомами, была очень контурирована его базальная мембрана. Возможно наличие признаков слабого перикапиллярного отёка и отёка ножек астроцитов белого вещества мозга.

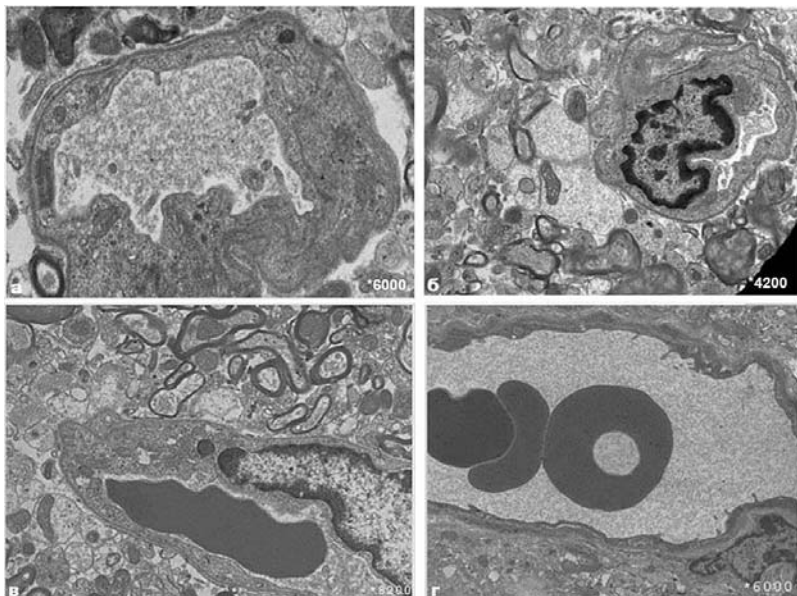


Рис. 34. Гипоксия. Даларгин. Относительная сохранность ультраструктуры тканевых элементов стенок кровеносных сосудов микроциркуляторного русла продолговатого (а, б) и спинного мозга (в, г) крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 6 000; б) 4 200; в) 8 200; г) 6 000.

На основании результатов субмикроскопического анализа тканевых элементов нервной системы экспериментальных животных, испытавших влияние гипобарической гипоксии и получавших до этого воздействия препарата Даларгин, можно констатировать его протекторный эффект, обусловивший обнаруженное нами по многим параметрам вполне соответствовавшее нормальному состояние нейроцитов, нейроглии и сосудов микроциркуляторного русла. Это визуализируется на больших увеличениях и зарегистрировано на обзорных электронных микрофотографиях.

Значительным сходством морфологических проявлений нейропротекторного влияния, обнаруженных у Даларгина, на обзорных снимках характеризуется *Семакс*. Нами также отмечено нарастание числа «темных» нейронов при гипобарической гипоксии с признаками активирования их ядер и ядрышек, аппарата биосинтеза. Ядра «светлых» нейроцитов более эухроматизированы и лишь мелкие скопления гетерохроматина хаотично распределены в кариоплазме. Близка к контрольной ультраструктура органелл их цитоплазмы, хотя большинство «светлых»

нейронов изобилуют свободными рибосомами. Относительно сохранена структура синапсов. Можно также указать на соответствующие контролю ультраструктурные взаимоотношения нейронов с олигодендроглиоцитами и с астроцитами.

В экспериментах с профилактическим введением Семакса была весьма демонстративна картина реактивности ядра и его компонентов. Проявляется она, прежде всего, в ядрах заметно возросшего количества «темных» нейронов по ходу всего ствола мозга в виде их гетерохроматизации и измененной конфигурации (контуров) ядерной оболочки с образованием многих экстра- и инвагинатов, дилататов, в уменьшении размеров и содержания гранулярного компонента ядрышек, перемещении последних к ядерной оболочке, в конденсации кариоплазмы (рис. 35). Менее выразительные, чем в коре полушарий головного мозга, морфологические реакции на гипоксию ядер нейронов спинного, продолговатого и среднего мозга нередко сопряжены с обнаружением «светлых», обычно богатых свободными рибосомами нейронов (рис. 36).

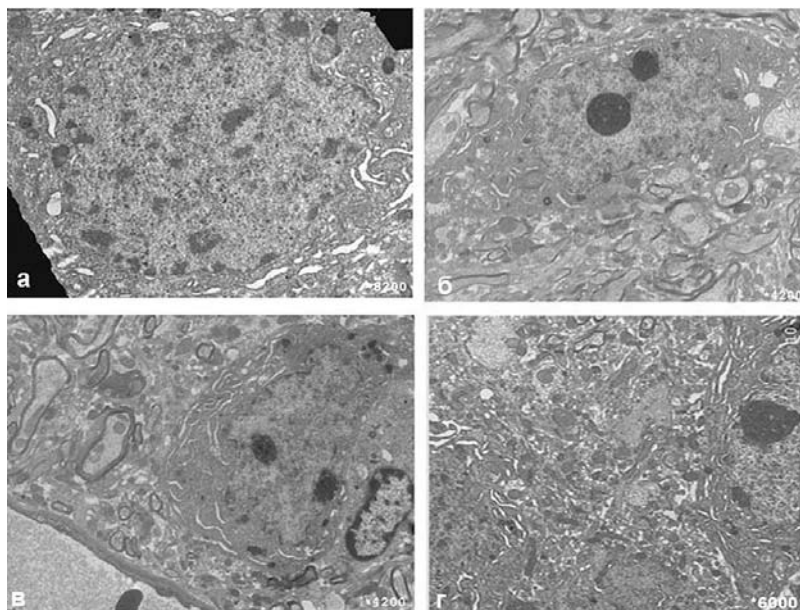


Рис. 35. Гипоксия. Семакс. Ультраструктурные изменения ядерной оболочки и хроматина в кариоплазме, дислокации ядрышек (б, в, г) в «тёмных» нейронах спинного (а, г), продолговатого (б) и среднего (в) мозга крыс. Электронные микрофотографии. Ув. а) 8 200; б) 4 200; в) 4 200; г) 6 000.

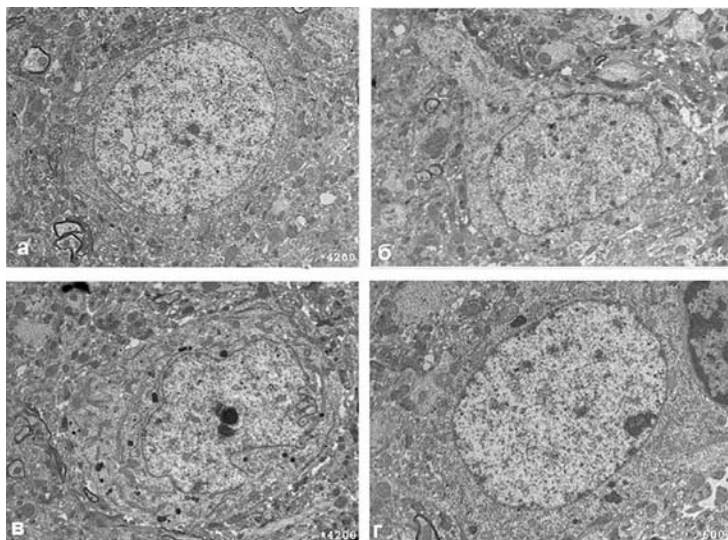


Рис. 36. Гипоксия. Семакс. Ультраструктура «светлых» нейронов спинного мозга (а, в, г) и коры полушарий головного мозга (б) крысы в эксперименте. Электронные микрофотографии. Ув. а) 4 200; б) 4 200; в) 4 200; г) 4 200.

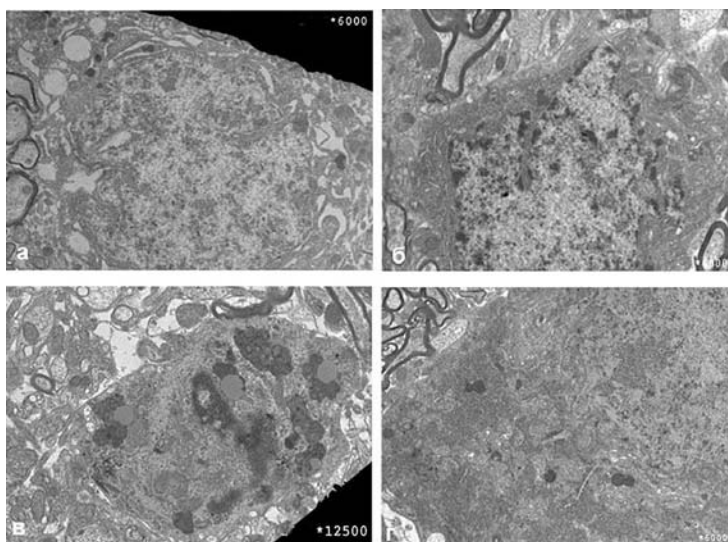


Рис. 37. Гипоксия. Семакс. Различные стадии апопто-некротической гибели нейронов ЦНС крыс в эксперименте. Электронные микрофотографии. Ув. а) 6 000 и б) 6 000 – ранний апоптоз нейроцитов; в) 12 500 – поздний апоптоз; г) 6 000 – некроз нейрона.

Но при этом даже в эволюционно древних отделах ЦНС выявлялись «темные» нейроны в состоянии апопто-некротической гибели (рис. 37). Очевидными проявлениями действия гипоксии следует считать апоптотическую гибель глиоцитов (рис. 38), а также быстрое накопление лизосом в некоторых нейронах (рис. 39) и в глиоцитах.

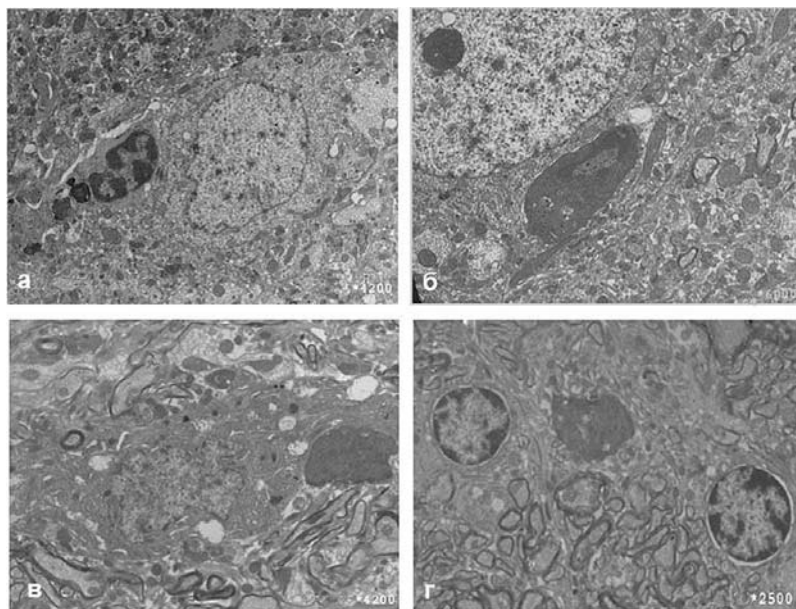


Рис. 38. Гипоксия. Семакс. Апоптозы глиоцитов спинного (а, б) и продолговатого (в, г) мозга. Электронные микрофотографии. Ув. а) 4 200; б) 6 000; в) 4 200; г) 2 550.

Несмотря на общее впечатление о нейропротекторном эффекте Семакса, несомненны ультраструктурные признаки «последствий» воздействия кратковременной гипобарической гипоксии на энергетический и пластический аппараты тканевых элементов нервной системы (рис. 40). Реакция всех указанных внутриклеточных структур была характерна и в отростках нейроцитов.

Достаточно характерна картина гипоксических проявлений на уровне гистогематических барьеров и капиллярного русла. Профилактическое применение Семакса только частично нормализует эту гипоксическую картину (рис. 41-42).

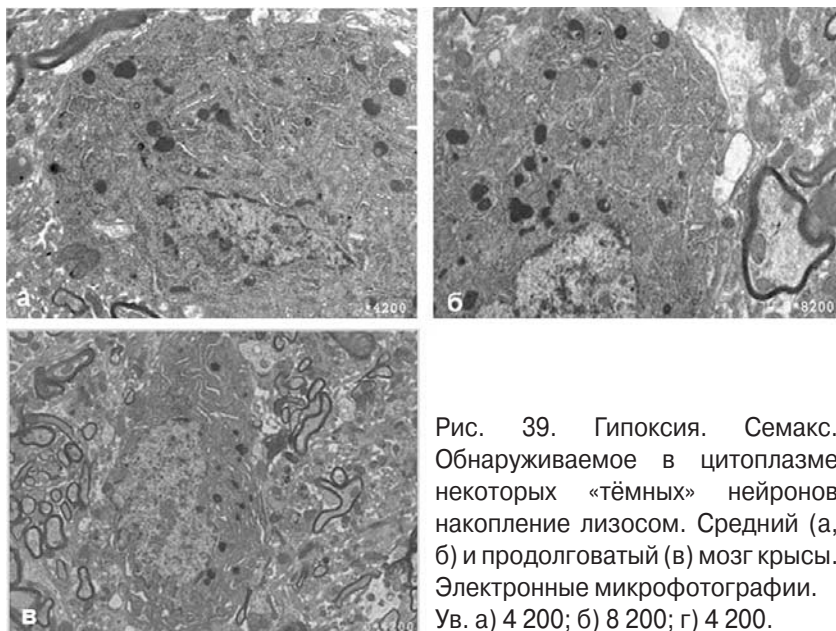


Рис. 39. Гипоксия. Семакс. Обнаруживаемое в цитоплазме некоторых «тёмных» нейронов накопление лизосом. Средний (а, б) и продолговатый (в) мозг крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 4 200; б) 8 200; г) 4 200.

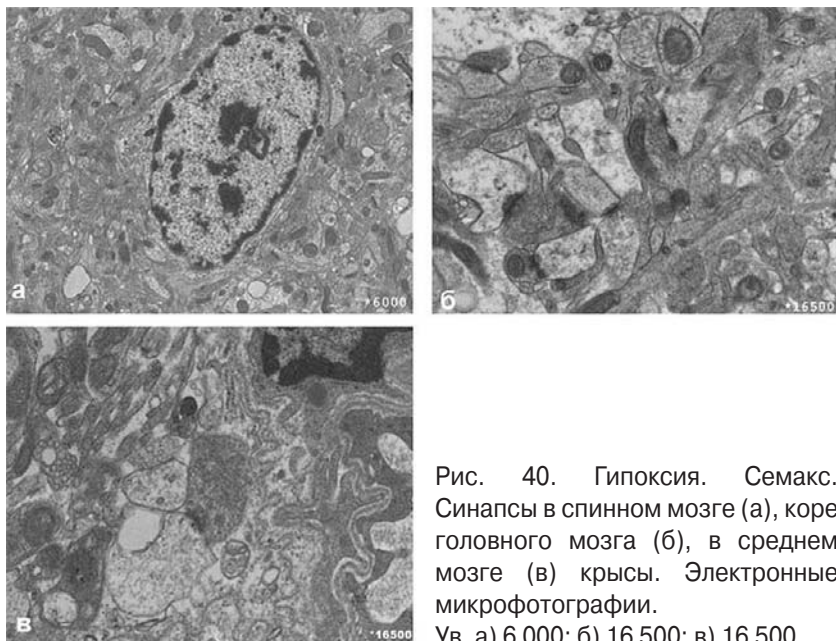


Рис. 40. Гипоксия. Семакс. Синапсы в спинном мозге (а), коре головного мозга (б), в среднем мозге (в) крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 6 000; б) 16 500; в) 16 500.



Рис. 41. Гипоксия. Семакс. Изменения в ультраструктуре стенок кровеносных капилляров спинного мозга крысы. Очевидны извилистость люменальной поверхности эндотелия и наличие в его цитоплазме интернированных плотных телец (а, б, в), разрыхление структуры базальных мембран и отек ножек астроцитов (а, в). Электронные микрофотографии. Ув. а) 6 000; б) 6 000; в) 8 200.



Рис. 42. Гипоксия. Семакс. Ультраструктура астроцитов (а, б) и нейрогематического барьера (в) в продолговатом мозге. Свободные рибосомы в цитоплазме астроцитов и эндотелия кровеносного капилляра (в); отёк ножек астроцитов и перикапиллярного пространства. Электронные микрофотографии. Ув. а) 4 200; б) 8 200; в) 9 900.

Значительным сходством морфологических проявлений нейропротекторного влияния, обнаруженных у Даларгина, на обзорных снимках характеризуется и **Кортексин**. Стереотипно нарастание числа «темных» нейронов при гипобарической гипоксии с признаками гетерохроматизации их ядер, активации ядрышек, аппарата биосинтеза (рис. 43). Ядра «светлых» нейроцитов более эухроматизированы (рис. 44) и лишь мелкие скопления гетерохроматина хаотично распределены в кариоплазме. Гораздо реже, чем в контроле, встречаются ишемически (некротически) – гомогенизированные формы нейроцитов (рис. 45). Близка к интактной ультраструктура органелл их цитоплазмы, хотя большинство «светлых» нейронов изобилуют свободными рибосомами. Относительно сохранена структура синапсов (рис. 46). Можно также указать на соответствующие контролю ультраструктурные взаимоотношения нейронов с активированными олигодендроглиоцитами и с астроцитами (рис. 47). Ядра и «светлых» и «темных» глиоцитов (особенно астроцитов) – гетерохроматизированы, в них относительно развиты органеллы цитоплазмы.

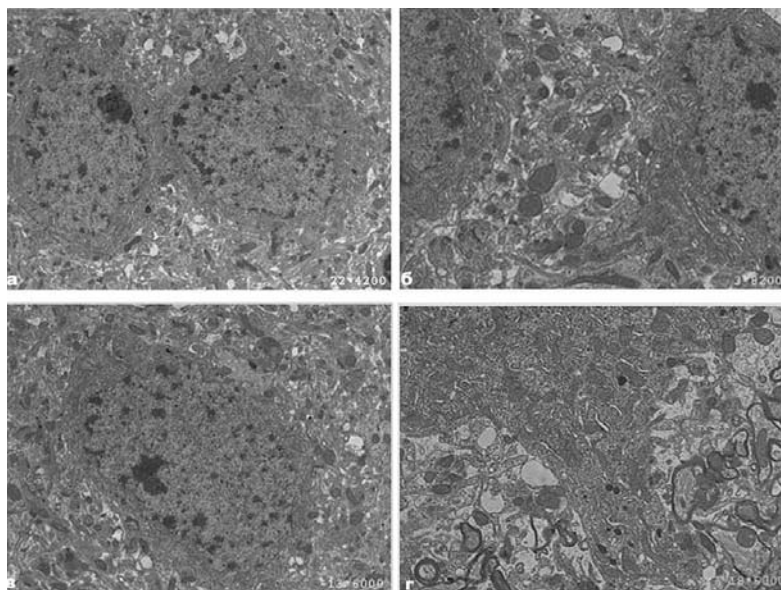


Рис. 43. Гипоксия. Кортексин. «Тёмные» нейроны спинного (а, б, в) и продолговатого (г) мозга крысы. Проявления гетерохроматизации ядер и адаптивной реорганизации внутриклеточных структур нейронов. Электронные микрофотографии. Ув. 4 200; б) 8 200; в) 6 000; г) 6 000.

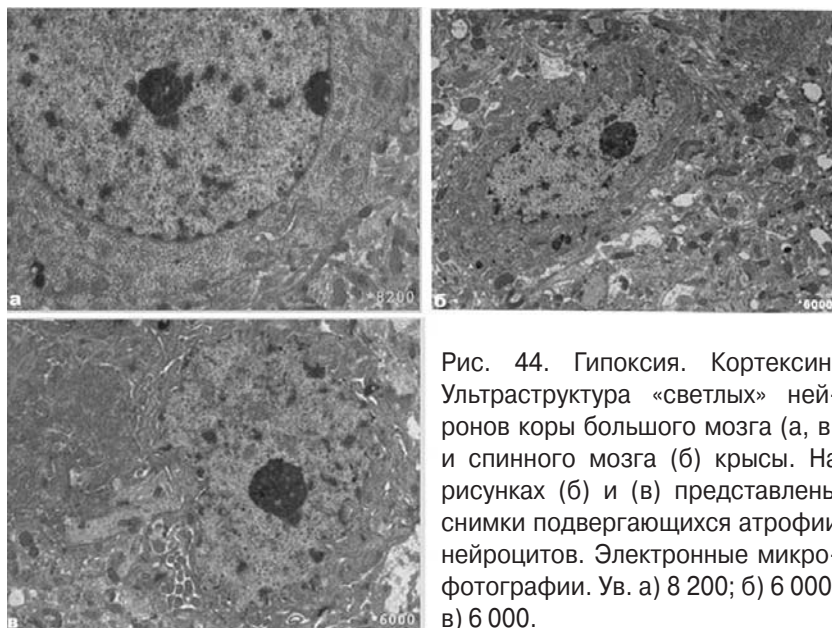


Рис. 44. Гипоксия. Кортексин. Ультраструктура «светлых» нейронов коры большого мозга (а, в) и спинного мозга (б) крысы. На рисунках (б) и (в) представлены снимки подвергающихся атрофии нейроцитов. Электронные микрофотографии. Ув. а) 8 200; б) 6 000; в) 6 000.

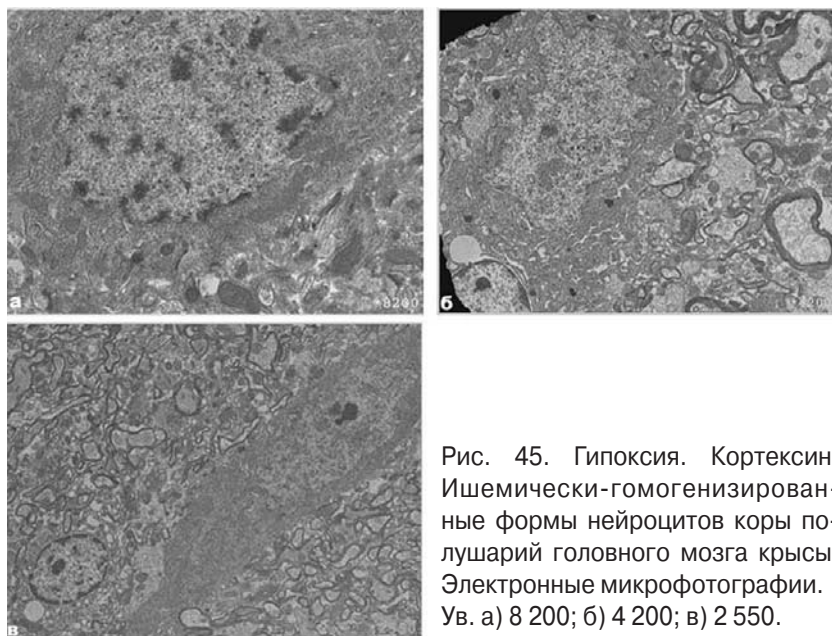


Рис. 45. Гипоксия. Кортексин. Ишемически-гомогенизированные формы нейроцитов коры полушарий головного мозга крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 8 200; б) 4 200; в) 2 550.

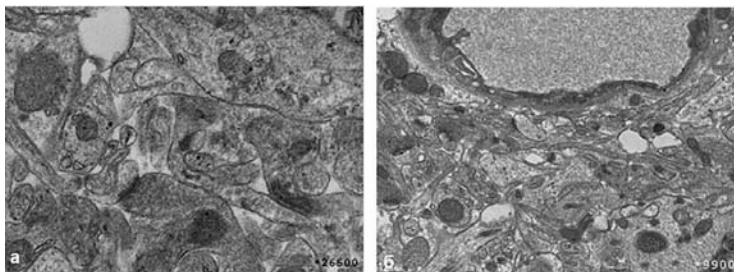


Рис. 46. Гипоксия. Кортексин. Ультраструктура синаптических контактов (а, б) в сером веществе спинного мозга крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 26 550; б) 9 900.

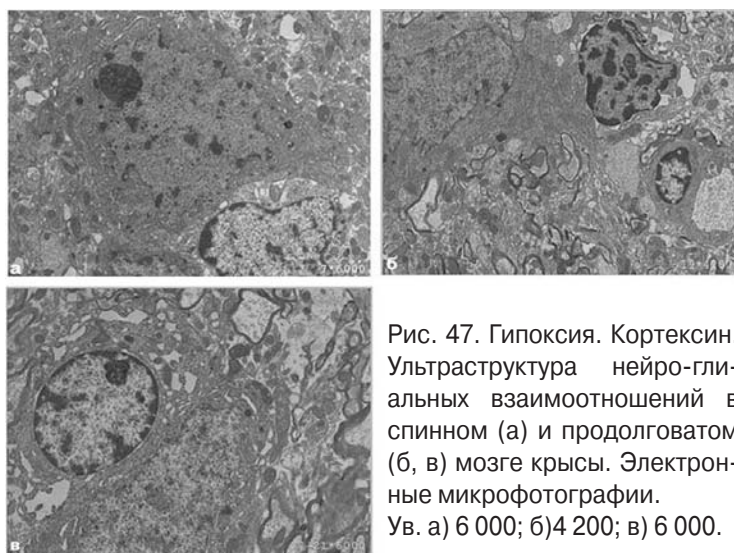


Рис. 47. Гипоксия. Кортексин. Ультраструктура нейро-глиальных взаимоотношений в спинном (а) и продолговатом (б, в) мозге крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 6 000; б) 4 200; в) 6 000.

К негативным проявлениям влияния препарата на головной мозг (на нейроны и глиocyты продолговатого и среднего мозга) можно отнести: обнаружение дилатированных цистерн гранулярной эндоплазматической сети и наличие единичных набухших с разрушенными кристами митохондрий (рис. 48).

При применении Кортексина в исследованных отделах центральной нервной системы после гипобарической гипоксии не отмечено ультраструктурных изменений в стенках капилляров, артериол, венул (рис. 49). Привлекает внимание выраженное истончение и уплотнение матрикса эндотелия, его фенестрированность, извилистость контуров люменальной мембраны и наличие коротких микроворсинок.

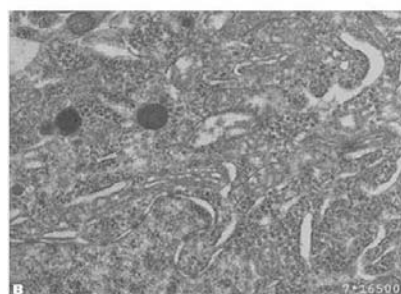
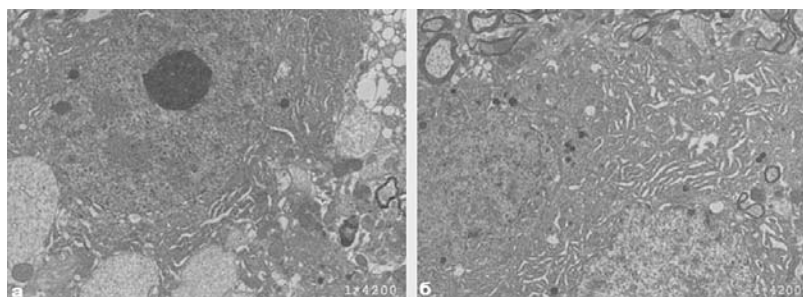


Рис. 48. Гипоксия. Кортексин. Ультраструктурные проявления деструктивных изменений элементов гранулярной эндоплазматической сети (а, б) и митохондрий (а, б, в) в нейронах среднего мозга крысы. Электронные микрофотографии.

Ув. а) 4 200; б) 4 200; в) 16 500.

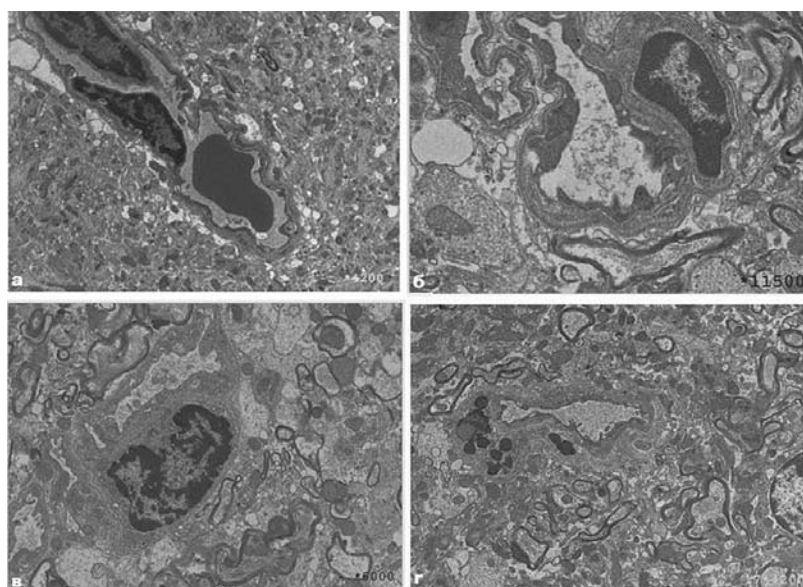


Рис. 49. Гипоксия. Кортексин. Ультраструктура стенок кровеносных капилляров спинного (а) и продолговатого (б, в, г) мозга крысы. Электронные микрофотографии. Ув. а) 4 200; б) 11 500; в) 6 000; г) 4 200.

Присутствие в цитоплазме эндотелиоцитов крупных слоистых телец свидетельствует о возможности их интернирования в эндотелий изнутри (из крови). Очень выражена маргинация и конденсация хроматина в ядрах перицитов (или адвентициальных клеток) в стенках кровеносных капилляров (рис. 50). В принципе сохраняется ультраструктура гемато-энцефалического барьера.

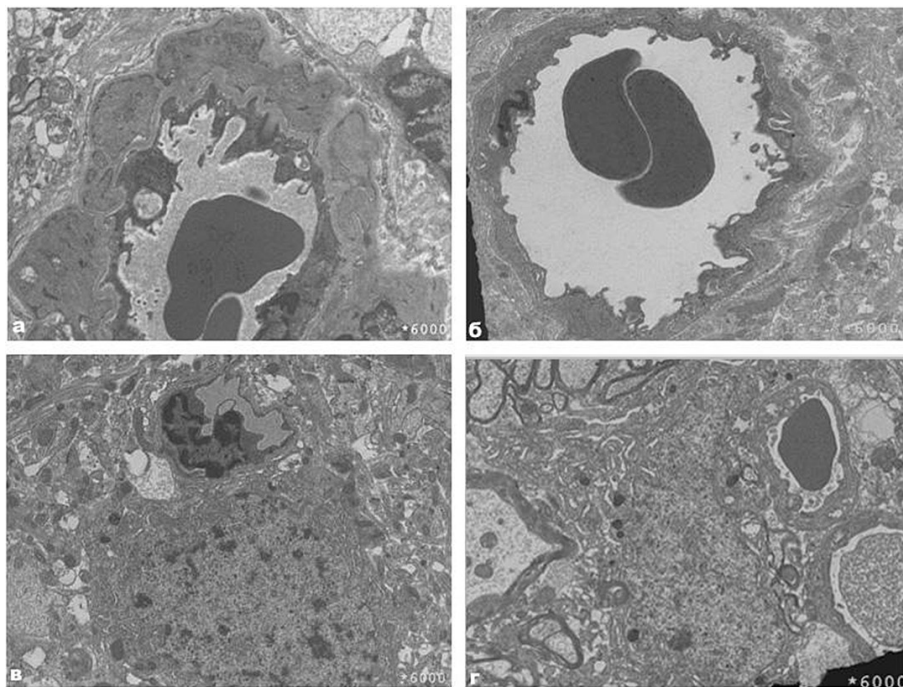


Рис. 50. Гипоксия. Кортексин. Ультраструктура стенок артериолы (а) в среднем мозге и вены (б) – в спинном мозге крысы. Сохранена организация нейро-гематического барьера в спинном и среднем мозге (в, г). Электронные микрофотографии. Ув. а) 6 000; б) 6 000; в) 6 000; г) 6 000.

Ультраструктурный анализ морфофункционального состояния мышечных симпластов свидетельствует о несомненной активации ядерного компартмента многих мышечных волокон с участием всех компонентов ядра в белой и красной мышце. Проявлений активации миосателлитов нами отмечено не было. Структура поверхност-

но-активного аппарата (сарколеммы), миофибрилл сократительного аппарата и большинства митохондрий хондриома, т.е. энергетического аппарата мышечных волокон соответствует представлениям интактного контроля. Подобные черты в большей мере все же присущи мышечным волокнам белой мышцы. Явно демонстративно отсутствие проявлений реактивности саркоплазматической сети, мембранных элементов которой в саркоплазме белых (быстрых) мышечных волокон гораздо больше, чем в красных. Очевидна также склонность митохондрий к образованию мощных околядерных (субсарколеммальных) скоплений, в которых нередко обнаруживаются редкие капли липидов, а также гранулы гликогена.

Применявшийся в эксперименте Даларгин, по нашим наблюдениям, всё же приводил к более выраженному интерстициальному отеку эндомизия и к более демонстративной реакции тубул саркоплазматической сети и единичных митохондрий.

На фоне Семакса в белой и в красной мышцах (рис. 51) даже в просмотрном режиме в саркоплазме мышечных волокон обнаруживается интерстициальный отёк и наличие округлых по форме, ограниченных мембраной с прозрачным содержимым дилататов. В их локализации нет закономерностей, а в содержимом выявляется слабоэлектронноплотный материал. Примыкающая к дилататам весьма протяженная «ручка» с прозрачной сердцевинкой и линейными скоплениями по бокам более плотного диффузно распределенного материала дополняет эту внутриклеточную структуру, зачастую ориентированную поперечно ходу миофибрилл сократительного аппарата. По принципу подобной организации вышеописанные структуры напоминают гранулы Бирбека, значение которых до сей поры неизвестно. Наблюдается очевидная активация ядерного компартмента (включая и ядрышки) в мышечном волокне и более выраженные изменения ультраструктуры стенок сосудов микроциркуляторного русла, тканевых элементов эндомизия.

Применение нейропептидов способствовало оптимизации работы кортикоцитов надпочечников в условиях острой гипобарической гипоксии. Наиболее близкой к нормоксическим условиям была морфологическая картина, полученная при профилактическом введении Кортексина и Даларгина (рис. 52).

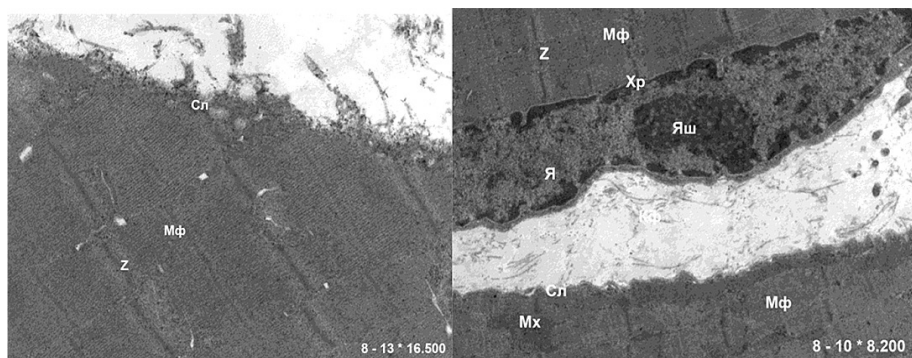


Рис. 51. Гипоксия. Семакс. Симпласт красной мышцы крысы Гипоксия. Семакс. А) Ультраструктура сократительного аппарата и сарколеммы. Электронная микрофотография. Ув. 16 500. Б) Ультраструктурные проявления активации ядра и ядрышка. Незначительный отек эндомизия. Электронная микрофотография. Ув. 8 200.

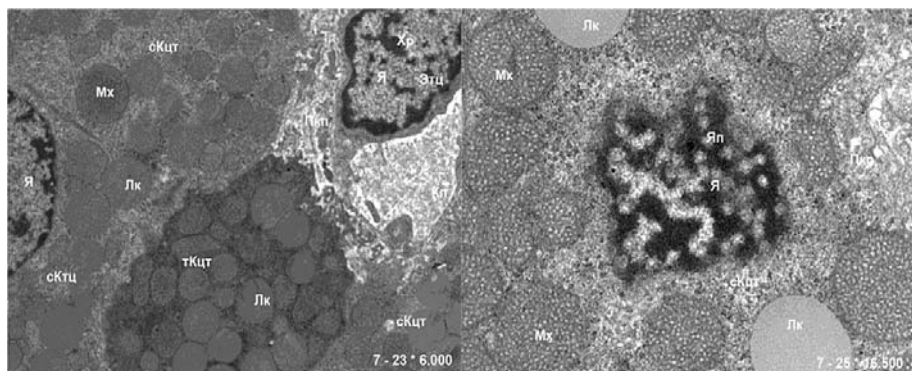


Рис. 52. Гипоксия. Даларгин. А) «Светлые» и «темный» кортикоциты пучковой зоны коры надпочечников крысы, особенности ультраструктуры кровеносного капилляра в ней. Электронная микрофотография. Ув. 6 000. Б) «Светлый» пучковый кортикоцит надпочечника крысы. Ультраструктура митохондрий, перинуклеарной гиалоплазмы. Тангенциальный срез ядра и ядерных пор. Электронная микрофотография. Ув. 16 500.

Таким образом, Даларгин, Семакс и Кортексин, по данным световой и электронной микроскопии, иллюстрируют адаптогенные, нейропротекторные и антигипоксические эффекты (табл. 8).

Таблица 8

**Морфологические признаки нейропротекторного и
антигипоксического действия нейропептидов
Даларгина, Семакса и Кортексина**

Орган	Признаки	Гипоксия + плацебо	Гипоксия + Даларгин	Гипоксия + Кортексин	Гипоксия + Семакс
Головной мозг	Ишемически-гомогенизирующие изменения пирамидных нейроцитов коры головного мозга, гиппокампа, грушевидных клеток мозжечка, ствола мозга	++++	++ (гиппокамп, ствол мозга)	++	++
	Вакуолизация цитоплазмы нейронов, гиперхромность ядер	++++	++ (гиппокамп)	++	
	Количество измененных нейронов (на единицу площади)	++++	++	++	++
	Гипертрофия и повышение активности глиоцитов, четкость глыбок хроматина, крупное ядрышко	0	++	++	++
	Активация нейронофагии с участием 1-3 глиоцитов	0	++	+	+
	Деструкция митохондрий и рибосом	+++	+	+	+
	Увеличение лизосом в нейронах	++	+	+	+
	Нарушения структуры синапсов	+++	++	+	+
	Микроциркуляторное русло мозговых сосудов	+++	+	+	+
	Надпочечники	++	+	+	+
	Светлоклеточная трансформация эндокриноцитов надпочечников	++	+	+	+

Почки	частичное шунтирование крови через прямые сосуды почки	+++	+++	+++	+++
Селезенка	Реактивные центры в лимфоидных фолликулах	0	+	+	+
	Накопление сидерофагов в пульпе селезенки	0	0	0	+++
	Полнокровие венозных синусов	+++	++	++	++
Скелетные мышцы	Признаки очаговых нарушений биохимизма	+++	+	+	+
	развитие очагов базофилии	++	+(в белых мышцах)	+	+
	Образование околядерных скоплений митохондрий	+++	+	+	+
	Наличие в митохондриальных скоплениях глыбок гликогена, капель липидов	+++	+	+	+
	Интерстициальный отек эндомизия	+	++	++	+++
	Реакция тубул эндоплазматической сети	+	+++	+++	+++
	Деструкция митохондрий	+	++		+++
	Активация ядерного компартмента, включая ядрышки	+	++	++	+++
	Наличие в сарколемме дилататов по типу гранул Бирбека				+++
	Изменения ультраструктуры стенок сосудов микроциркуляторного русла	+	+	+	+++

Влияние нейропептидов на физическую работоспособность

Представленные в главе 3 «Нейропептиды в спортивной медицине» данные показывают, что короткоцепочечные нейропептиды, извлекаемые из различных структур мозга (или аналогичные синтетические препараты) обеспечивают разностороннее ноотропное, противоастеническое, противострессовое, нейротрофическое, антигипоксическое и адаптогенное действие. Они запускают каскадные процессы пептидной и нейромедиаторной регуляции, обеспечивая в совокупности весь комплекс необходимых регуляторных влияний, связанных с регуляцией общей активности (стеничности), оперативной памяти, тонкой координации пространственного положения, восприятия и переработки потоков информации, а также эмоциональным состоянием человека. Поэтому для спортивной медицины эта группа препаратов представляет несомненный интерес, в первую очередь – как средства восстанавливающего действия. Однако теоретически эти препараты могут проявлять и прямое позитивное влияние на физическую работоспособность. Несмотря на достаточно обширную литературу по фармакологии нейропептидов, данных о детальном и сопоставимом исследовании их эрготропного действия практически нет.

В связи с этим мы посчитали целесообразным привести результаты нескольких собственных исследований, связанных с прямой оценкой влияния Семакса, Кортексина и Даларгина на физическую работоспособность лабораторных животных.

Методические основы работы с мелкими лабораторными животными

В наших исследованиях мы придерживались требований, утвержденных Национальными стандартами и стандартными операционными процедурами (СОП) ФГБУН НЦБМТ ФМБА России:

– Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;

– Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»;

– Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. – 536 с.;

– Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н.Каркищенко, С.В.Грачева. М.: Профиль–2С, 2010, 358 с.

Проведение научно-исследовательской работы сопровождалось выполнением следующих стандартных операционных процедур:

PM-12-1	Формирование экспериментальных групп (мелкие лабораторные животные)
PM-12-2	Маркировка клеток
PM-12-3	Взвешивание животных
PM-12-4	Клинический осмотр животных
PM-12-5	Подготовка доз лекарственных препаратов
СП-12-1	Фиксация животного
СП-12-2	Ректальное введение лекарственного средства

Карантин

Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода рандомизации. Животные, не соответствующие критериям, были исключены из исследования в течение карантина.

Содержание животных

Животные содержались в вентилируемых клетках RairIsoSystem, группами, крысы – по 3 головы в клетке. В качестве подстила использовали стерильные древесные опилки из хвойных пород деревьев. В качестве корма – стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5. Кормление животных осуществлялось по нормативам в соответствии с видом животных. Водопроводная очищенная вода всем животным давалась *ad libitum* в стандартных поилках. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды: температура воздуха 18-22°C и относительная влажность 60-70%. Освещение в помещениях – естественно-искусственное. В комнатах содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения.

Методики исследования физической работоспособности лабораторных животных и особенности их экстраполяции на человека подробно описаны в главе 6 «Оценка физической работоспособности животных и ее экстраполяция» 1 тома «Векторы экстраполяции» Очерков.

Влияние Семакса на физическую работоспособность животных

К числу нейропептидных препаратов, показанных к применению в качестве средств с противоастеническим, ноотропным, адаптогенным действием, положительно влияющим на работоспособность, относится **Семакс**, свойства которого были подробно описаны в главе 4 данного тома Очерков. Мы провели проверку его влияния на физическую работоспособность лабораторных животных в тесте удержания на вращающемся стержне (рота-роде), отражающем не только выносливость животных, но и их способность к сложнокоординированным физическим действиям. Семакс вводился лабораторным животным ежедневно ректально в дозе 0,22 мг/кг (эквивалентной средней терапевтической дозе для человека).

Тест рота-рода предназначен для оценки чувства равновесия, способности удерживаться на вращающемся барабане (рис. 53). Помимо стандартных возможностей, этот тест широко используется для оценки выносливости и утомляемости. Повышение скорости вращения барабана до пороговой провоцирует быстрое падение с



Рис. 53. Тест на рота-роде.

установки. Обычно устанавливается такая скорость, при которой животное может удержаться на вращающемся барабане 20-30 секунд. После падения с барабана на токовую площадку, животное, стимулированное электрическим током, запрыгивает на вращающийся барабан. Необходимость постоянно за-

прыгивать на вращающийся барабан позволило разработать модификацию методики исследования на рота-роде, позволяющую оценивать скорость развития утомления. При этом фиксируется время, спустя которое животное, не смотря на электрическую стимуляцию на токовой площадке, уже не может запрыгнуть на вращающийся барабан.

Увеличение времени выполнения теста более чем на 10% (естественный предел колебаний скорости утомления при прерывистом физическом воздействии) свидетельствует о замедлении скорости формирования утомления у животного.

Тест проводился на лабораторных крысах WAG/GY. Выносливость животных тестировалась еженедельно, в течение всего курса введения исследуемого препарата (21 день) и спустя 7 дней после его окончания (28 день, оценка следовых эффектов).

Через 7 дней после начала эксперимента выносливость животных увеличилась на 12%, через 14 дней – на 23% (+11% по отношению к 7 дню), спустя ещё неделю (на 21-й день) она возросла на 263% (+251% по отношению к 7 дню, +240% по отношению к 14 дню), а через неделю после окончания введения – снизилась, составив +189% к фону (+177% по отношению к 7 дню, +166% по отношению к 14 дню и -74% по отношению к 21 дню). У животных контрольной группы выносливость незначительно увеличивалась, что было связано с привыканием животных к стрессам и тренировками (Рис. 54).

Так как максимальная эффективность препарата была отмечена в конце его курсового применения (на 21 день), то для более детального анализа его действия представлены результаты частотного анализа времени срыва работоспособности (продолжительность выполнения теста), характеризующего формирование утомления (рис. 54).

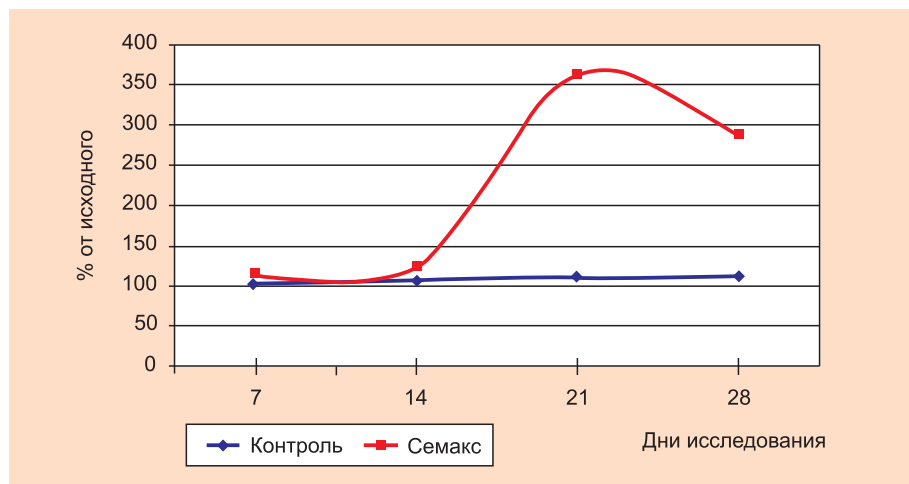


Рис. 54. Динамика адаптации к нагрузкам при применении Семакса.

Анализ рисунка 55 показывает, что Семакс вызывает перераспределение животных по диапазонам утомляемости (из группы низко устойчивых к утомлению в средний диапазон, со смещением из среднего диапазона устойчивости в группу с повышенной устойчивостью к утомлению). Отмеченное увеличение устойчивости к утомлению при применении Семакса имеет уровень значимости $p = 0,1$, то есть находится на уровне статистических тенденций.

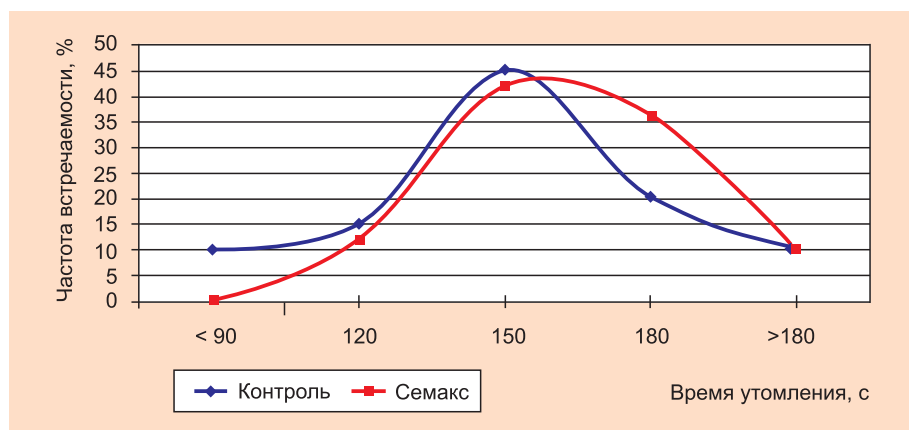


Рис. 55. Развитие утомления у крыс в тесте удержания на рота-роде на 21 день применения Семакса (частотный анализ).

Влияние Кортексина и Даларгина на физическую работоспособность

Исследуемые препараты вводились белым крысам ректально, на протяжении 21 дня, в следующих дозах: Кортексин 5 мг/кг, Даларгин – 0,56 мг/кг. Исследование физической работоспособности животных проводилось методом вынужденного плавания с использованием отягощения, равного 7% от массы тела животного.

В эксперименте животных всех групп метили водоустойчивой краской и подвергали стрессу – плаванию в бассейне с грузом. Бассейн представлял собой прямоугольный аквариум 80 x 80 x 130 см, сделанный из прочного прозрачного оргстекла и закрывающийся сверху сеткой. Уровень воды составлял 30 см. Температура воды – 24°C. Животные плавали с грузом до утомления, о котором свидетельствует погружение животного на дно цилиндра. В этот момент животное быстро извлекали из воды, и обсушивают сухим полотенцем. В ходе данного экспериментального исследования животные подвергались также повторному тестированию, ориентированному на оценку степени истощения и эффективности процессов восстановления после физической нагрузки. При этом повторная нагрузка осуществлялась через 5 и 40 минут после завершения первичного тестирования. Отношение времени второго тестирования к первому отражает степень истощения функциональных резервов организма, а отношение третьего тестирования к первому – эффективность процессов восстановления.

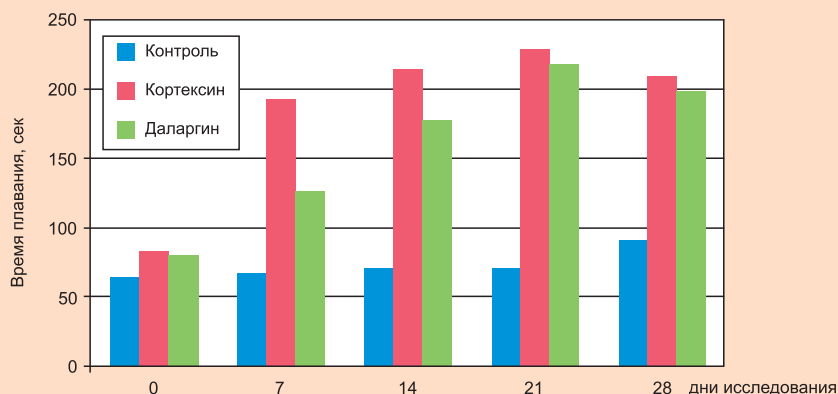


Рис. 56. Влияние курсового применения Кортексина и Даларгина на время плавания животных.

Результаты тестирования физической работоспособности животных в тесте вынужденного плавания представлены в таблице 9 и рисунках 56-57.

Таблица 9

Время плавания крыс контрольной и опытных групп, с

Группа	День	Время первичного заплыва	Время повторного заплыва	Время третьего заплыва
Контроль	0	63,8±3,3	49,3±3,5	53,9±2,7
	7	66,8±2,6	46,4±2,4	54,7±2,2
	14	71,0±3,2	52,7±2,7	62,3±3,0
	21	71,9±3,9	54,5±3,0	62,3±3,4
	28	91,4±3,3	68,7±3,2	79,8±2,9
Кортексин	0	84,3±3,9	64,9±3,9	72,7±3,4
	7	193,4±4,8	143,3±3,5	160,4±3,0
	14	214,3±4,4	145,2±3,4	165,0±3,3
	21	227,25±4,5	159,0±4,28	204,6±10,9
	28	209,7±6,7	146,5±4,42	175,3±3,0
Даларгин	0	79,7±5,4	58,2±4,2	66,8±4,3
	7	125,5±6,2	91,9±5,3	101,3±5,5
	14	178,0±6,4	144,0±7,6	147,8±3,8
	21	218,0±6,6	187,3±5,4	181,6±6,7
	28	197,8±4,7	162,0±3,3	176,3±4,2

Применение и Кортексина, и Даларгина сопровождается отчетливым следовым эффектом. Так, спустя неделю после прекращения приема препаратов достигнутый уровень работоспособности снизился незначительно (с 271 до 250% при применении Кортексина, с 272 до 248% при применении Даларгина).

Для оценки степени истощения функциональных резервов во время вынужденного плавания животных, рассчитывался Индекс истощения (ИИ), равный отношению разности между временем первого и второго

тестирования к времени первого заплыва животных. Динамика этого показателя отражена на рисунке (рис. 57).

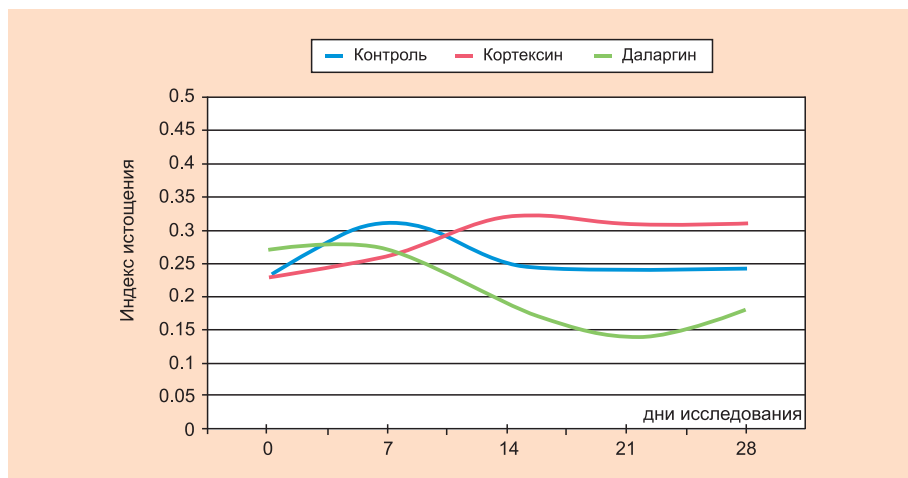


Рис. 57. Динамика индекса истощения при курсовом применении Кортексина и Даларгина

Анализ рисунка 57 позволяет выявить различия в действии Кортексина и Даларгина в отношении показателя истощения функциональных резервов. Повышение работоспособности при применении Кортексина сопровождается более высокой степенью использования функциональных резервов организма, что проявляется несколько более высокой степенью истощения после первой физической нагрузки. При курсовом применении Даларгина примерно равное (в сравнении с Кортексином) повышение работоспособности связано со снижением степени напряжения, выраженности стресс-реакций, оптимизацией расходования функциональных резервов. Несмотря на то, что по сравнению с контролем отличия и для Кортексина, и для Даларгина находятся в диапазоне статистических тенденций ($p < 0,1$), различия между препаратами становятся достоверными ($p < 0,04$).

Динамика индекса восстановления, определяемого как отношение длительности третьего тестирования к первому, представлена на рис. 58.

Как следует из рисунка 58, Даларгин не оказывал влияние на процессы восстановления после истощающих физических нагру-

зок. Кортексин на 14 день исследования несколько ухудшал эффективность процессов восстановления, что, в общем-то, стыкуется с данными рисунка 57, так как именно на 14 день исследования для кортексина было характерно и максимальное истощение после физической нагрузки.

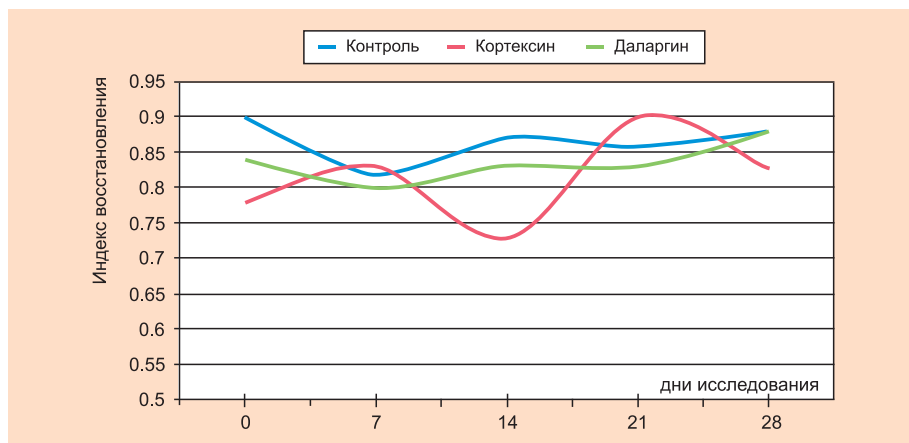


Рис. 58. Динамика индекса восстановления при курсовом применении Кортексина и Даларгина.

Следующий этап исследования влияния Кортексина и Даларгина на физическую работоспособность был выполнен на мини-свиньях светлогорской популяции. Для проведения эксперимента было сформировано 4 группы животных, в каждой группе по 6 голов мини-свиней массой $18 \pm 1,9$ кг, самцы. К началу введения веществ возраст животных составлял 8 месяцев. Первая группа – контрольная, животным второй группы вводили Даларгин, третьей – Кортексин. Препараты вводили ректально в дозах: Даларгин – 0,56 мг/кг, Кортексин – 0,28 мг/кг, контрольная группа получала ректальную форму вещества без препаратов.

Животные содержались в одинаковых условиях в индивидуальных станках, их кормили 2 раза в день стандартным гранулированным комбикормом для свиней ПК-58, доступ к воде – вволю. Условия окружающей среды постоянно контролировались ($20-24^{\circ}\text{C}$ при 60-70% относительной влажности, 12 часовой цикл освещения и 12-ти кратная смена объема воздуха в час) и вручную документировались один раз в день.

Предварительно животных в течение 15 дней обучали к бегу на беговой дорожке. Скорость движения беговой дорожки во время эксперимента – 9 км/час.

До начала ввода препаратов, а далее на 7, 14, 21 и 28-й день измеряли показатели артериального давления, содержания кислорода в крови, температуру тела ректально. Далее животных принудительно заставляли бегать по беговой дорожке (Торнео Т-203). Измеряли время бега, дистанцию. После остановки беговой дорожки опять измеряли показатели артериального давления, ЭКГ, содержания кислорода в крови, температуру тела ректально, количество дыхательных движений в 1 минуту, из хвостовой вены брали пробу крови для биохимического и гематологического анализа. Для определения гематологических показателей кровь отбирали в обработанные ЭДТА капилляры объемом 20 мкл. Для определения биохимических показателей кровь собирали в пробирки с активатором свертывания, центрифугировали 6 мин при 4000 об./мин и температуре 8°C. Исследование проводилось с использованием автоматического биохимического анализатора ChemWell+ и автоматического гематологического анализатора MINDRAY BC-3200.

Мини-свиньи контрольной группы во время проведения эксперимента незначительно улучшали показатели бега на тредбане. Время бега на 14 день исследования увеличилось на 4,9%, а на 21 день – на 6%. На 28-й день эксперимента разница с первым днем составила 7,8%. Выявленная динамика показателя в контрольной группе отражают эффект тренировок (табл. 10, рис. 59).

Таблица 10

Показатели выносливости мини-свиней при беге на тредбане

День наблюдения	Время бега, мин		
	Контроль	Даларгин	Кортексин
0 день	26,6±1,2	27,0±1,1	26,4±1,2
7 день	27,0±1,4	28,1±1,0	31,0±1,4
14 день	27,9±1,3	29,8±0,6	32,6±1,3
21 день	28,2±0,9	31,6±1,2	33,8±0,9
28 день	28,7±1,9	31,0±1,4	32,9±1,9

В опытной группе с Даларгином наблюдалась постепенное наращивание продолжительности бега на движущейся ленте тредбана. Уже на 8-й день эксперимента превосходство в сравнении с первым днем составило 4%, на 15-й день – 10 %, на 22-й день – 17%, а на 27-й день – 14,8 %, что почти в два раза выше, чем у животных контрольной группы в аналогичный промежуток времени.

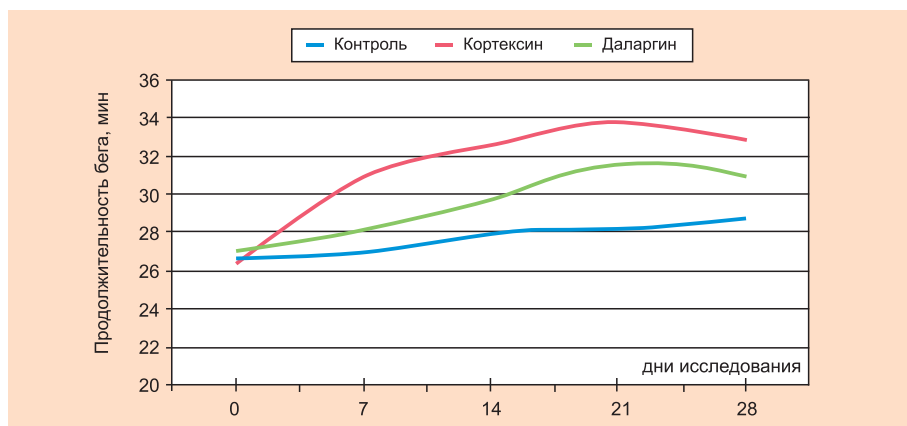


Рис. 59. Динамика продолжительности бега мини-пигов на тредбане до отказа при курсовом применении Кортексина и Даларгина.

В группе с Кортексином время бега мини-свиней превосходили показатели животных, как контрольной группы, так и группы с Даларгином. На 7-й день эксперимента показатели времени бега превосходили собственные фоновые значения на 17%, на 15% контрольную группу в аналогичный период и на 10% группу с Даларгином. На 14-й день показатели были выше на 35% в сравнении с собственными фоновыми, на 16,8 % по отношению к контрольной группе и на 9,4% по отношению к группе с Даларгином в аналогичный период. Через 21 день время бега животных выросло на 28% к фону, на 19,6% по отношению к контролю на 22-й день и 7% по отношению к группе с Даларгином за тот же период. При дальнейшем незначительном снижении на 28-й день показатели бега превосходили фоновые на 24,6%, на 6% группу с Даларгином и 14,6% контрольную группу за исследуемый период.

Достоверное отличие от контроля в работоспособности отмечалось в группе приема Кортексина на 21 день исследования ($p < 0,05$). Для группы приема Даларгина на 21 день достоверность от контроля была на уровне статистических тенденций ($p < 0,1$)

Все остальные физиологические параметры (температура, ЧСС, ЧД, содержание кислорода в крови) оставались как до, так и после нагрузки в рамках физиологической нормы, и их колебания были вызваны только физическими нагрузками животных. Не один исследуемый препарат не повлиял на изменение изучаемых параметров.

Регуляторные пептиды периферических тканей

Препараты пептидов тимуса и другие иммуностропные пептиды

Тимус – ключевой орган системы иммунитета, определяющий формирование Т-лимфоцитов в организме. В тимусе происходит интенсивное размножение костномозговых предшественников Т-клеток, проходящих реаранжировку генов, отвечающих за образование антиген распознающих рецепторов. Т-лимфоцитам принадлежит ведущая роль в регуляции клеточного роста не только иммунокомпетентных, но и соматических клеток, регенерации, контроля опухолевого роста. Существует предположение, что одним из связующих звеньев между нервной, эндокринной и иммунной системами служат пептиды тимуса.

Еще один привлекающий к пептидам тимуса факт – особый пептидный регулятор Тимозин-бета4, состоящий из 44 аминокислотных остатков, и присутствующий практически во всех клетках организма млекопитающих (кроме эритроцитов). Он впервые был выявлен в 1981 году в тимусе быков, что и определило название этого пептида. Этот пептид встречается во внеклеточных жидких средах (сыворотка крови, слюна, слезная жидкость, жидкость перикарда), но в более высоких количествах встречается в цитозоле клеток. Его биологическая функция до конца не определена, но предположительно связана с регенераторными и трофическими процессами, ангиогенезом, фиброзом, свертыванием крови при повреждении капиллярного русла, апоптозом.

Установлено, что тимозин-бета4 влияет на сателлитные трофические клетки (нейроглия, швановские клетки миелиновых оболочек, эпикардальные клетки – предшественники кардиомиоцитов, сателлитные клетки миоцитов), усиливает миграцию клеток, способствует защите цитоскелета [288]. Результаты исследований по регенерации тканей миокарда показывают, что именно высвобождающийся из цитозоля клеток при их повреждении тимозин-бета4 является фактором, пробуждающим

находящиеся в «спящем» цикле стволовые клетки [340].

Все это делает исследование тимусных пептидов и препаратов на их основе перспективными для различных направлений практической медицины.

Тимусные пептиды и их синтетические аналоги, связываясь с рецепторами иммунокомпетентных клеток, меняют в цитозоле концентрацию цАМФ, цГМФ, ИТФ, ДАГ, Са, и через активацию соответствующих протеинкиназ регулируют процессы дифференциации и пролиферации иммунокомпетентных клеток, восстанавливая баланс популяций Т-клеток и их функциональную активность. Усиливается продукция $INF-\alpha$, $INF-\gamma$. Повышается активность Т-киллеров. Вторично активируется макрофагально-моноцитарное звено иммунитета и активность НК-клеток.

Лекарственный препарат из тимуса телят – **тималин** был разработан в 1974 г. Физико-химический анализ препарата показал, что он состоит из комплекса пептидов с молекулярной массой менее 10 кДа. В последующем методом высокоэффективной жидкостной хроматографии из него были выделены различные пептидные фракции, обладающие иммуномодулирующими свойствами. Препарат восстанавливает нарушенную иммунологическую реактивность (регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз), стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает течение основных процессов клеточного метаболизма.

Препарат применяется у взрослых и детей в качестве иммуномодулятора и биостимулятора при состояниях и заболеваниях, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета: острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях костей и мягких тканей, острых и хронических вирусных и бактериальных инфекциях, нарушении регенеративных процессов (переломы костей, ожоги и обморожения, трофические язвы, лучевые некрозы тканей, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), бронхиальной астме, рассеянном склерозе, облитерирующем атеросклерозе, ревматоидном артрите, вторичных иммунодефицитах при лучевой и химиотерапии онкологических заболеваний. Препарат используется также для профилактики инфекционных осложнений и развития вторичных иммунодефицитов в посттравматическом и послеоперационном периоде, при проведении массивной антибиотикотерапии, при использовании иммуносупрессивных медицинских технологий.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка для приготовления инъекционных растворов по 10 мг во флаконах.

Тимоген – синтетический аналог пептида, выделенного из тимуса. Представляет собой дипептид Glu-Trp. Аналогом препарата является **Бестим** (натриевая соль дипептида Глутамин-Триптофан).

По основным свойствам практически не отличается от тималина. Препарат усиливает процессы дифференцировки лимфоидных клеток, индуцируя экспрессию антигенов на лимфоцитах, и нормализует количество Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношение у больных с различными иммунодефицитными состояниями. Применяется у взрослых и детей в качестве иммуномодулятора для профилактики и лечения острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний на фоне вторичного иммунодефицита.

Препарат выпускается в виде назальных капель (всасывается со слизистой оболочки носа), а также в виде дерматологических средств (кремы, спреи) для лечения нейродермитов.

Иммунофан (гексапептид) в своем действии имеет быструю (2-3 суток), среднюю (7-10 суток) и медленную фазы. В быстрой фазе ведущим является антиоксидантное действие (стимуляция продукции церулоплазмина, каталазы). В средней фазе – усиление фагоцитоза. В медленной фазе увеличивается содержание CD3 и CD4 лимфоциты, усиливается продукция противовирусных и антибактериальных антител (но не реактивов). Более эффективен при цитомегаловирусной и герпетической инфекции.

Гепон (пептид из 14 аминокислотных остатков) является более сильным индуктором интерферонов, усиливает продукцию антител, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF), тормозит репликацию вирусов. Он также применяется в комплексном лечении ВИЧ-инфицированных лиц и кандидозе (местное применение).

Вилон – синтетический аналог пептида, выделенного из тимуса. Представляет собой дипептид Lys-Glu. Дипептид Lys-Glu является фрагментом таких пептидов, как интерлейкины IL-1-β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, интерферон-α, спленин, спленопентин, тимозин-α, тимозин β4, тимопозтин-1, тимопозтин-2, мотилин, паратиреоидный гормон, соматолиберин.

Препарат в низких дозах стимулирует процессы регенерации тканей, синтез тканеспецифических белков, пролиферативную и метаболическую активность клеток, ускоряет заживление ран, активизирует функции клеток соединительной ткани, эндотелиоцитов, макрофагов и

лейкоцитов в очаге повреждения, обладает антиоксидантным, иммуностимулирующим и антистрессорным действием. Обладает противоопухолевой активностью за счет ингибирования ангиогенеза и стимуляции иммунного контроля за опухолевым ростом.

Другие иммунотропные пептиды – спленин и миелопид.

Спленин (комплекс пептидов селезенки крупного рогатого скота) увеличивает активность В-лимфоцитов, способствует их бласттрансформации в плазматические клетки, усиливает продукцию антител. Увеличивает количество Т-супрессоров. Применяется при пневмонии новорожденных (0,5 мл внутримышечно 1 раз в день весь острый период), туберкулезе легких (2 мл внутримышечно 1 раз в день 20 дней), затяжном и рецидивирующем течении подострого тиреоидита (1 мл 1 раз в день 10 – 14 дней), ранних токсикозах беременности (2 мл внутримышечно 1 раз в день 10 дней).

Миелопид (комплекс пептидов экстракта культуры клеток костного мозга свиней или телят, флаконы по 3 мг) увеличивает активность Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, восстанавливая сниженную продукцию антител. Препарат увеличивает абсолютное и относительное содержание В-лимфоцитов в крови, стимулирует пролиферацию НК-клеток, усиливает дифференцировку клеток в костном мозге, активизирует реакции фагоцитоза. Повышает иммунный контроль за опухолевым ростом. Иммуностимулирующий эффект проявляется через 2-3 дня применения. Для профилактики инфекционных осложнений и лечения гнойно-септических процессов применяется по 3-6 мг подкожно или внутримышечно 1 раз в день на протяжении 5-8 дней.

Препараты пептидов простаты

Первые простатические пептиды были выделены в середине 80-х годов прошлого века из предстательной железы быков методом уксуснокислой экстракции и представляли собой комплекс щелочных пептидов с молекулярной массой около 10 кДа. Затем путем ультрафильтрации был выделен лечебный комплекс препарата, состоящий из пептидов, молекулярная масса которых уже не превышала 5 кДа. В настоящее время лекарственные препараты на основе пептидных биорегуляторов из предстательной железы включают в себя формы для парентерального введения в виде лиофилизата для приготовления растворов для внутри-

мышечных инъекций (Простатилен, Простакор, Сампрост), раствора для внутримышечных инъекций (Раверон, Простакор), ректальные суппозитории (Витапрост, Простатилен, Уропрост), таблетки кишечнорастворимые (Витапрост).

Пептиды предстательной железы обладают множеством значимых биологических эффектов. Они уменьшают время свертывания крови и повышают антиагрегационную активность сосудистой стенки, улучшают микроциркуляцию крови, усиливают фибринолитическую активность крови, обладают иммуномодулирующим и иммуностимулирующим действием, усиливают синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител, увеличивают сократительную активность миоцитов мочевого пузыря [10, 11, 245]. Несмотря на свою высокую биологическую активность, пептиды предстательной железы не оказывают какого-либо побочного влияния на структуру и функции различных органов и систем и не обладают мутагенным эффектом.

За последние годы накоплен значительный опыт использования простатических пептидов при различных урологических заболеваниях. Эти препараты показали свою эффективность при восстановлении мочеиспускания у больных с рефлекторной задержкой мочи после операций на тазовых органах, что связано с наличием прямого миотропного действия на гладкомышечные клетки и повышением вследствие этого сократительной активности детрузора. Широкое применение нашли биорегуляторные пептиды при лечении больных с хроническим простатитом. В результате восстановления гемодинамики снижается активность воспалительного процесса в предстательной железе, уменьшается ее отек и восстанавливается функция органа, что сопровождается клиническим улучшением. Доказана эффективность использования пептидов предстательной железы при лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим пиелонефритом [10, 11, 228].

Доказана способность биологически активных пептидов простаты нормализовать процессы деления клеток предстательной железы, восстанавливать кровообращение простаты и тонус мышц мочевого пузыря; также отмечено его благотворное влияние на показатели иммунитета. Благодаря этим эффектам препараты ликвидируют отек в простате, устраняют воспалительный процесс, нормализует мочеиспускание и устраняют боль. Препараты нормализуют функциональную активность предстательной железы, сперматогенез, и значит, повышает качество жизни мужчины и его психологический статус.

Препараты депротеинизированной крови

К этой группе препаратов относятся **Актовегин** и **Солкосерил**, которые представляют из себя депротеинизированные диализаты крови молодых телят. Это поликомпонентные составы, содержащие олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена. Препараты повышают обмен высокоэнергетических фосфатов, усиливают окислительное фосфорилирование (под их влиянием активируются ферменты окислительного фосфорилирования пируват-, сукцинатдегидрогеназа, цитохром-С-оксидаза), повышают активность фосфатаз, приток калия в клетки и активация калийзависимых ферментов (каталаз, сахараз, гликозидаз), ускорение распада продуктов анаэробного гликолиза (лактата и γ -гидроксипутирата), проявляют антиоксидантное и антигипоксическое действие.

Препараты активируют клеточный метаболизм путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода, усиливая их внутриклеточную утилизацию. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки. При условиях, ограничивающих нормальные функции энергетического метаболизма (недостаточное снабжение ткани кислородом или нарушение его усвоения, недостаток субстратов) и при повышенном потреблении энергии (заживание, регенерация ткани), они стимулируют энергетические процессы функционального метаболизма и анаболизма (процесс усвоения веществ организмом). Вторичным эффектом является усиление кровоснабжения.

Показания к применению. Недостаточность мозгового кровообращения, ишемический инсульт; черепно-мозговые травмы; нарушения периферического кровообращения (облитерирующих заболеваниях сосудов конечностей; при хронической венозной недостаточности нижних конечностей; диабетической ангиопатии); трофические нарушения при варикозном расширении вен нижних конечностей; язвы различного происхождения; пролежни; ожоги; профилактика и лечение лучевых поражений. В офтальмологии препараты применяются при повреждениях роговицы и склеры: ожог роговицы термический, химический, ультрафиолетовый; язвы роговицы различного происхождения; кератит, в том числе после трансплантации роговицы; потертости роговицы у пациентов с контактными линзами; профилактика поражений при подборе контактных линз у пациентов с дистрофическими процессами в роговице.

Оба препарата выпускаются в широком спектре лекарственных форм (драже, растворы для внутримышечных инъекций и инфузий, гели, кремы и мази, глазной гель), включая дентальную адгезивную пасту (Солкосерил). Оба препарата являются полностью взаимозаменяемыми.

Актовегин оказывает системное действие на организм, переводя процесс окисления глюкозы на аэробный путь, а также повышает транспорт глюкозы, в зависимости от дозы, до 5 раз. Кроме того, в условиях тканевой гипоксии, вызванной нарушением микроциркуляции, Актовегин способствует восстановлению капиллярной сети за счёт новообразующихся сосудов, улучшая при этом доставку кислорода и уменьшая выраженность ишемических повреждений тканей. Препарат опосредованно способствует белково-синтезирующей функции клеток, способствует заживлению ран и ожогов и оказывает иммуномодулирующее действие. Он оказывает положительное действие при метаболических и циркуляторных нарушениях в центральной нервной системе, возникающих у спортсменов при подготовке в среднегорье.

В практике спортивной медицины Актовегин или Солкосерил рекомендуется взрослым спортсменам по 1-2 драже 2-3 раза в день курсами 2-6 недель, или внутримышечно по 80 мг 1-2 раза в день при длительности стандартного курса 2 недели. Спортсменам – подросткам при необходимости может назначаться по 1-2 драже 1-2 раза в день [131].

Отдельное направление в разработке пептидных препаратов связано с созданием специализированных активированных сывороток. Несколько подобных технологий были предложены Шестаковым В.А. [259, 260]. Так, для получения специализированной активированной сыворотки, донора перед взятием крови приводили в определенное мотивационно-потребное состояние (выполнение интенсивных физических нагрузок, тепловое или холодовое воздействие, гипоксия, сурдокамерная тишина). При этом, по мнению автора, в крови донора происходило появление дополнительных специфических нейропептидов, которые затем консервировались в процессе технологического отделения сыворотки.

Другой вариант получения биологически активированных сывороток был направлен на ее получение не только от человека, но и животных (лошади) и птиц (куры-бройлеры). Шестаковым В.А и Шестаковой Е.Б. [262] предлагалось полученную кровь после инкубации на холоде (при 4°C на 24 часа) и выделения сыворотки подвергать радиоактивному облучению в дозе 20-30 КГр. При этом в сыворотке крови, по данным масс-спектрометрии, появлялись ранее не присутствовавшие полипептиды с

молекулярной массой 2-4 кДа. Представленные в патенте РФ 2236238 данные, подтверждающие положительное влияние активированной сыворотки на физическую работоспособность лабораторных животных (белые крысы, тест предельного плавания с грузом 10% от массы тела), были нами обработаны и отражены на рисунке 60.

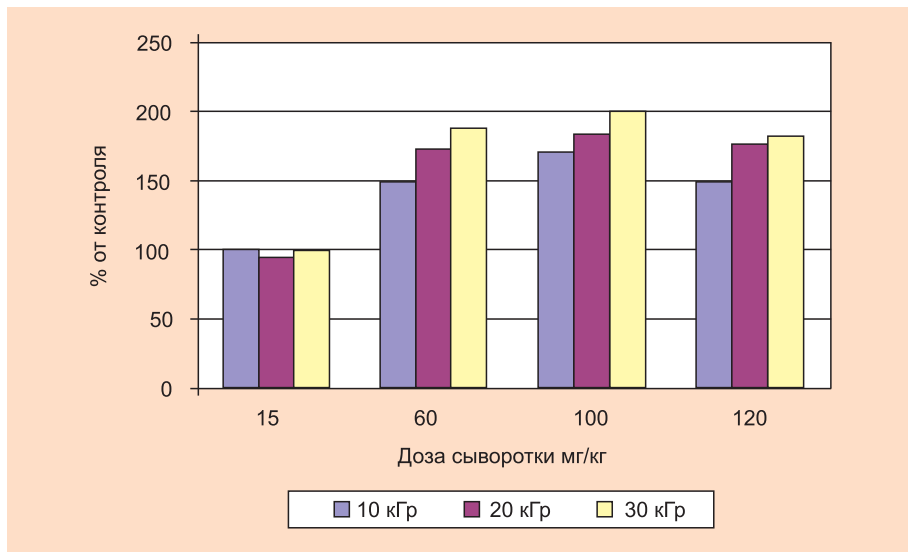


Рис. 60. Влияние облучения сыворотки крови на физическую работоспособность крыс в тесте предельного плавания.

Кровь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 20-30 минут. Колбы с лиофилизированной сывороткой облучали в приборе RZ-100-M ионизирующим излучением в дозе 25 кГр с применением в качестве источника гамма-излучения ^{60}Co . Обработанную сыворотку хранили при температуре между 4-8°C для более позднего применения.

Для оценки эффективности действия активизированной сыворотки при физических нагрузках Шестаковым В.А. [261] использована методика оценки пула макроэргов и энергетического заряда в скелетной мышце. Сыворотка вводилась лабораторным животным (белым крысам линии Вистар) внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг за 30-40 минут до нагрузочного тестирования (предельное плавание с грузом 10% от массы тела). При достижении порога переносимости нагрузки и их эвтаназии, у животных забиралась ткань мышц задних лап. Образцы ткани каждой крысы взвешивали, охлаждали изотоническим раствором NaCl и быстро

замораживали в жидком азоте. Полное время, прошедшее между приложением «стресса» и конечной обработкой образцов, составляло, как максимум, 5-6 минут.

Определяли количество аденозинтрифосфорной кислоты, аденозиндифосфорной кислоты и аденозинмонофосфорной кислоты в скелетных мышцах крыс. Нуклеотиды разделяли посредством ионообменной хроматографии в колонках с применением Anionit Dowex 1. Определение количества аденозинтрифосфорной кислоты, аденозиндифосфорной кислоты и аденозинмонофосфорной кислоты проводили спектрофотометрически в диапазоне 256 нм (спектрофотометр Hitachi-557). Энергетический потенциал определяли согласно следующей формуле

$$\text{ЭЗ} = (\text{АТФ} - 0,5\text{АДФ}) / (\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}).$$

Результаты отражены на рисунке 61.

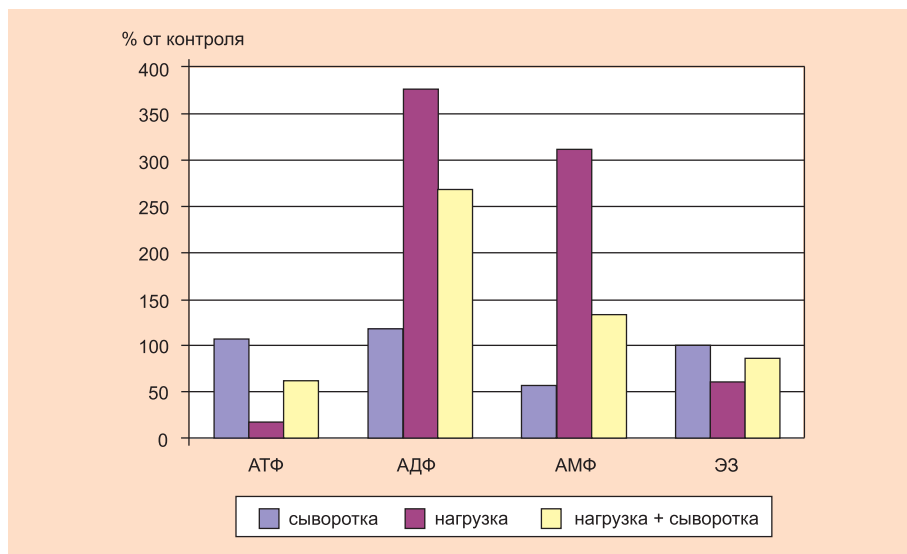


Рис. 61. Влияние введения активированной сыворотки на пул макроэргов в скелетных мышцах белых крыс в покое и при физической нагрузке.

Обращает на себя внимание, что в условиях покоя под влиянием активированной сыворотки произошло некоторое перераспределение пула макроэргов: снижение уровня АМФ (56%) и повышение АДФ (118%) при тенденции к повышению уровня АТФ (105%) и неизменном энергетиче-

ском заряде скелетных мышц. Такой эффект позволяет предположить, что активированная сыворотка препятствует деградации АТФ, поддерживая оптимальный уровень энергонасыщенных аденилнуклеотидов.

Интенсивная физическая нагрузка закономерно вызвала истощение АТФ в скелетных мышцах (18% от уровня интактных животных) при более чем втроем росте продуктов ее деградации (АДФ – 375%, АМФ – 312%), что закономерно вело к снижению энергетического заряда системы аденилнуклеотидов до уровня 60% от нормы.

Активированная сыворотка при профилактическом введении частично предохраняет систему аденилнуклеотидов от истощения при предельных физических нагрузках. Так, уровень АТФ снижался только до 63% (а не до 18%, как в группе незащищенного плавания), прирост АДФ и особенно АМФ также был существенно ниже, чем в группе незащищенного плавания животных. Энергетический заряд системы аденилнуклеотидов снижался только на 14% (до уровня 86%), что обеспечивает более высокий уровень сохранности скелетных мышц и их готовности к продолжению физических нагрузок.

Максимально выраженный защитный эффект активированной сыворотки проявлялся в отношении показателя АМФ, что свидетельствует о меньшей степени деградации макроэргов в скелетных мышцах при нагрузке. Такие биохимические сдвиги, наблюдаемые при введении активированной сыворотки, как в условиях покоя, так и при физических нагрузках, могут отражать облегчение процессов рефосфорилирования АДФ в аденилаткиназной реакции.

Необходимо отметить, что в настоящее время на рынке присутствует специализированный продукт спортивного питания «**Актоинвит**» – сухой порошок для приготовления напитка на основе шоколада (сахар-песок, какао тертое, какао-порошок, какао-масло, молоко цельное сухое, соль, ванилин, натуральный загуститель каррагинан), который обогащен очищенными белками сыворотки крови бройлеров, прошедших предварительную электростимуляцию. Его употребление спортсменами способствует повышению динамической и статической выносливости, снижению тремора конечностей после интенсивных нагрузок [6].

С большим количеством нейропептидов, содержащихся в сухой крови маралов, забранной во время срезки пантов, связывают и выраженный противоастенический и тонизирующий эффект спортивной пищевой добавки «**Пантолекс**». В капсулах Пантолекса, кроме обез-

воженной крови марала (150 мг), содержится креатина моногидрат (150 мг) и аскорбиновая кислота. В сухой крови марала содержатся в 1 г:

Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) (нг)	267-680
Инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2) (нг)	384-1832
Альфа-трансформирующий фактор роста (TGF-) (нг)	182-364
Бета-трансформирующий фактор роста (TGF-) (нг)	42-764
Эпидермальный фактор роста (EGF) (пг)	13-108
Фактор роста нервов (NGF) (пг)	64-522
Цилиарный нейротрофический фактор (NGF3, CNTF) (пг)	139-162
Костный морфогенетический протеин-4 (BMP-4) (пг)	38-85
Интерлейкин-2 (пг)	214-385
Интерлейкин-6 (пг)	63-312
Тестостерон (пг)	341-934
Эстрадиол (пг)	32-328
Дигидроэпиандростерон (DHEA) (нг)	336-684

Разбросы значений соответствуют индивидуальным отклонениям содержания активных компонентов в крови разных животных. При производстве промышленной субстанции сухой крови марала происходит усреднение значений.

В крови марала дополнительно к типичным нейропептидам выделены следующие пептиды, аминокислотный состав которых был идентифицирован:

- Пептид 1 - аспарагиновая и глутаминовая кислоты, треонин, серин, аланин,
- Пептид 2 - оксипролин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, треонин, серин, глицин, аланин.
- Пептид 3- оксипролин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, треонин, серин, глицин, аланин, пролин, глицин, валин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин.
- Пептид 4 - аспарагиновая и глутаминовая кислоты, треонин, серин, глицин, аланин, изолейцин, фенилаланин.
- Пептид 5 - аспарагиновая и глутаминовая кислоты, треонин, серин, глицин, аланин, валин, изолейцин, лейцин

Используя разработанную Российскими специалистами программу PASS, для выделенных пептидов были проанализированы более 4000 видов биологической активности. На основании проведенных расчетов, с

вероятностью 75%, получены виды биологической активности, связанной с активацией и ингибированием различных ферментов, а также активированием метаболизма в организме [184]. Это, прежде всего:

- улучшение кроветворения
- коррекция метаболических нарушений
- защита организма от излучения и радиации
- укрепление иммунитета
- активизация факторов роста нервов
- защита клеток от токсинов

По своему нейрохимическому действию нейропептиды крови мара относятся к метаболотропным медиаторам, которые влияют на рецепторы путем активации специфических мембранных ферментов, обеспечивающих образование в постсинаптической мембране или в цитозоле клетки вторичных посредников (мессенджеров), которые, в свою очередь, запускают каскады ферментативных процессов, ведущих, в конечном счете, к ковалентной модификации мембранных и цитоплазматических белков. Считают также, что нейропептиды осуществляют свое влияние и на пресинаптическом уровне путем изменения проводимости ионов кальция, натрия и калия через мембрану аксона и регулируют активность ферментов, участвующих в высвобождении гормонов.

Благодаря своему составу, Пантолекс:

- повышает умственную и физическую работоспособность после перенесенных тяжелых заболеваний, травм и хирургического вмешательства, при астенических состояниях в период межсезонья, резких изменениях погоды, при смене климатических условий;
- замедляет процесс старения, улучшая состояние больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, нарушениями периферического кровообращения, возрастными изменениями мышц, костей и суставов, активизирует энергетический обмен в стареющем организме;
- ускоряет процесс заживления ран, сращения костей и соединительной ткани;
- улучшает работоспособность, снижает проявление соревновательного стресса, уменьшает последствия повреждений мышц, костей и суставов, вызванные физическими нагрузками, активизирует рост и развитие мышц;
- активизирует защитные силы организма и иммунную систему, повышая устойчивость к простудным и инфекционным заболеваниям; улучшает состояние больных стресс-зависимыми заболеваниями (невро-

зы, неврастении, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сердечно-сосудистые заболевания, сексоневрозы, болезни печени и почек), нормализует сон;

- улучшает половую функцию мужчин и женщин;

Противопоказания: гипертоническая болезнь, индивидуальная непереносимость компонентов продукта, не рекомендуется применять беременным и кормящим женщинам, детям до 12 лет.

Способ применения: принимать взрослым по 1-2 капсулы 2 раз в день во время еды. Можно увеличить дозировку до 4-6 капсул.

Пептидные препараты из других тканей

Ретиналамин – комплекс водорастворимых полипептидных фракций сетчатки. Пептидный биорегулятор; оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Нормализует проницаемость сосудов, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза. Механизм действия ретиналамина определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов.

В практике спортивной медицины потенциально интересен для стрелковых видов спорта.

Инсулиноподобный ростовой фактор (IGF-1) известен также как **Соматомедин С**. Синтезируется в печени и секретируется под влиянием гипофизарного гормона роста. Экспрессия IGF-1 в других органах зависит от вида ткани и стимулирующего сигнала. IGF-1 обладает митогенной активностью для фибробластов, остеобластов, фетальных клеток мозга, глиальных клеток, гладкомышечных клеток. Продуцируется некоторыми опухолями человека. IGF-1 присутствует в качестве основной формы в мозге и экспрессируется в нервной ткани в период развития, присутствуя в наивысших концентрациях в зрительном тракте, таламусе и мозжечке. Рецептор IGF-1 присутствует в высоких концентрациях во всех отделах развивающейся нервной ткани. IGF-1 исполняет роль аутокринного или паракринного агента пролиферации нейрональных и глиальных клеток и

облегчает их дифференцировку и переживание. В период развития IGF-1 защищает моторные нейроны от клеточной гибели в условиях повреждения и способствует регенерации аксонов. У взрослых животных инъекции IGF-1 промотируют спрутинг нервных окончаний и увеличивают размеры нейромышечных контактов. Эти данные указывают на возможное применение IGF-1 в терапии неврологических заболеваний, включая латеральный амиотрофический склероз и периферические невропатии. IGF-1 рассматривается как полипептидный гормон, потенциальный нейропротектор в терапии инсульта и других форм нейрональных расстройств. Относительно крупные размеры молекулы делают затруднительным прямое использование фактора в клинике (плохое проникновение через тканевые барьеры); апробируются формы интраназального введения IGF-1.

Механический фактор роста (MGF) – специфический пептид, вырабатываемой мышечной тканью в ответ на интенсивную нагрузку и повреждения волокон. Он представляет из себя аналог инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), и синтезируется в организме на основе особой изоформы матричной РНК инсулиноподобного фактора роста (IGF-1 Es). С-концевой фрагмент фактора роста, являющийся вариацией IGF-1, функционирует независимо от остальной части молекулы. MGF индуцирует трансформацию сателлитных мышечных клеток в миобласты (ростковые мышечные клетки), ускоряя таким образом регенерацию мышц и их восстановление после нагрузок.

Основной проблемой при использовании механического фактора роста является его период полураспада, который исчисляется минутами. Для увеличения периода полураспада используется специальный способ защиты молекулы - пегилирование. Пегилирование – это процесс присоединения одного или нескольких цепочек вещества, называемого полиэтиленгликолем (ПЭГ) к молекуле белка или пептида. Так как организм человека практически не реагирует на ПЭГ, это помогает обеспечить защитный барьер вокруг нужного пептида или белка, чтобы период его полураспада увеличился и он смог дольше просуществовать в организме. Пегилированный механический фактор роста (**PEGMGF**) имеет большую биодоступность, вводится в организм 2-3 раза в неделю и сохраняет высокую концентрацию в течение длительного времени.

Необходимо помнить, что *и инсулиноподобный фактор роста, и механический фактор роста прямо запрещены к применению спортсменам* и включены в раздел S2.5 Запрещенного списка Всемирного антидопингового агентства.

Цитамины, цитогены и цитомаксы

Новым направлением профилактической медицины стало применение пищевых добавок на основе цитаминов. Цитамины – сбалансированные комплексы биологически активных веществ направленного действия, выделенных из органов и тканей животных: нуклеопротеидов, олигопептидов, микроэлементов и витаминов в легко усваиваемой форме. Цитамины обладают высокой пищевой и физиологической ценностью для корректирующего оздоровительного питания людей всех возрастов.

Особенность нового класса биологически активных добавок заключается в высокоэффективном органоспецифическом действии на клетки. Поскольку в условиях неполноценного питания, а также при воздействии на организм неблагоприятных факторов окружающей среды, особенно на фоне имеющихся хронических заболеваний, органы и ткани не получают необходимого количества питательных веществ, и не могут в силу этого эффективно обмениваться местными регуляторными факторами, применение цитаминов является целесообразным, а для лиц пожилого возраста – практически необходимым. Для комплексного восстановления нарушенных функций организма рекомендуется применять цитамины в определенных комбинациях (в соответствии с имеющимися заболеваниями или неблагоприятными состояниями) 2-3 раза в год, что позволяет существенно снизить риски обострений имеющихся заболеваний или формирования различных патологических состояний, особенно – характерных для лиц старшего возраста.

Применение цитаминов регулирует и восстанавливает защитные силы организма, позволяет ускорить реабилитацию больных после различных перенесенных заболеваний (болезни иммунной, нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем, состояния после травм или хирургических операций, лучевой и химиотерапии онкологических заболеваний).

Эффект от воздействия цитаминов проявляется на всех этапах клеточного метаболизма – от транспортировки питательных веществ через клеточные мембраны до выведения конечных продуктов внутриклеточного обмена. Основной механизм биологического действия цитаминов состоит в том, что они, имея сходство по химическому строению с классическими регуляторными пептидами-биорегуляторами, с одной стороны, подготавливают незрелые клетки исходной ткани к нормальному развитию в зрелые формы, а с другой – осуществляют коррекцию

клеточного обмена в нормально развитых клетках. В результате этого в ткани-мишени происходит выработка клеточных популяций с оптимальным уровнем клеточного метаболизма, и процесс этот носит физиологический характер. Они не обладают стимулирующим или угнетающим действием на клеточный метаболизм, способны повысить устойчивость тканей к неблагоприятным воздействиям. В старых тканях облегчают замену клеточных популяций на более молодые клетки.

Применение цитаминов рекомендовано:

- для повышения сопротивляемости организма при воздействии неблагоприятных экологических, климатических, профессиональных и других факторов среды (в том числе – при стрессе);
- для предупреждения различных патологических состояний и осложнений, в том числе – инфекционных;
- для ускоренной реабилитации после перенесенных заболеваний, травм и оперативных вмешательств;
- При неполноценном и некачественном питании, при использовании диет для снижения веса;
- при повышенных физических нагрузках;
- для поддержания функций основных систем организма у лиц пожилого и старческого возраста с целью снижения риска возникновения или обострения заболеваний.

Разработку цитаминов ведет Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии РАМН под руководством члена-корреспондента РАМН, профессора Хавинсона В.Х. Цитамины, не являясь лекарствами, оказывают физиологическое воздействие непосредственно на те органы и ткани, из которых эти биорегуляторы выделены. Эти вещества:

- способствуют оптимальному функционированию и полноценному питанию органов и тканей;
- не содержат консервантов и других чужеродных для организма веществ;
- не обладают побочным действием;
- не имеют противопоказаний;
- совместимы с другими питательными и лекарственными средствами;
- удобны для применения.

Цитамины изготавливаются в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, препятствующей разрушению активных компонентов ферментами желудочного сока и обеспечивающей их всасывание

в неизменном виде в тонком кишечнике и дальнейшую доставку к органам и тканям организма, что соответствует физиологическому процессу пищеварения.

В связи с совершенствованием технологии выделения тканеспецифических компонентов к группе цитаминнов в последние годы присоединились новые группы биорегулирующих комплексов – цитогены и цитомаксы. В основном отличия связаны с появлением новых способов тканевой экстракции и выделения активных компонентов. По своим основным свойствам эти средства биорегулирующей терапии являются взаимозаменяемыми.

Известно, что во многих случаях фрагменты пептидов, состоящие из 2-4 аминокислотных остатков, эффективнее, чем нативные соединения. Регуляция и координирование функций организма могут осуществляться за счет расщепления полипептидов, при котором от достаточно длинных цепочек в зависимости от потребностей организма отщепляются фрагменты с определенной активностью, специфичностью и направленностью воздействия на различные физиологические системы. При этом изменяются и другие свойства активных молекул: например, степень гидрофобности, которая определяет способность прохождения через клеточные мембраны и гистогематические барьеры.

Петербургскими учеными разработан принципиально новый подход к поиску физиологически активных пептидов. Им разработана технология выделения коротких пептидов, имеющих в своем составе 3 аминокислоты, являющиеся «активным центром» природных пептидных биорегуляторов, содержащихся в экстрактах из органов и тканей животных. По эффективности короткие пептиды во многом превосходят препараты на основе экстрактов и действуют в минимальных дозировках. Экспериментальные исследования показали, что состав и последовательность аминокислот в молекуле трипептида определяет его биологические свойства. Исследование коротких пептидов с установленной структурой позволило глубоко изучить механизм их действия и создать на основе этих веществ новый класс парафармацевтиков для оптимизации функций основных систем организма, получивший общее название «Цитогены».

В 2012 году на рынок были выведены новые формы биорегуляторов, проникающих в организм через кожные покровы, трансдермально. Они получили обозначение ПК (пептидный комплекс). Жидкие пептидные комплексы наносятся на внутреннюю поверхность предплечья в проек-

ции хода вен и растираются до полного впитывания. Через 7-15 минут происходит связывание пептидов с дендритными клетками, которые осуществляют их дальнейший транспорт до лимфоузлов, где пептиды делают «пересадку» и отправляются с током крови к нужным органам и тканям.

Для спортивной медицины цитамини и их аналоги представляют интерес, в первую очередь, как средства профилактики и реабилитации спортсменов, средства поддержания оптимума функционирования физиологических систем и продления спортивного долголетия. Потенциальный интерес может представлять влияние регуляторных комплексов коры головного мозга на процессы формирования новых двигательных навыков, противоастеническое и противострессовое действие.

Применение пептидных препаратов для повышения резистентности организма спортсменов к неблагоприятным и экстремальным воздействиям

Анализ механизмов формирования экстремальных состояний [176] показал, что одним из неспецифических синдромов, развивающихся в ответ на неблагоприятное воздействие чрезвычайной интенсивности, является синдром нарушений антигенно-структурного гомеостаза. Кроме того, наличие у людей даже незначительных нарушений иммунитета является фактором, снижающим переносимость экстремальных воздействий. Иммунофизиологические механизмы играют важную роль в адаптации человека к условиям Арктики, жаркого горно-пустынного климата, гипоксической гипоксии, гипотермии, гипертермии, радиационному воздействию.

Поэтому определенный интерес с точки зрения коррекции экстремальных состояний представляет исследование эффективности использования препаратов иммуномодулирующего действия, к числу наиболее перспективных из которых необходимо отнести пептидные биорегуляторы (тималин, тимоген, Т-активин, тимулин, тимопентин и др.). Кроме того, данные о противоастеническом действии кортексина и способности эпиталамина модулировать нейроэндокринные реакции, а простатилена – поддерживать микроциркуляцию [129, 245] свидетельствуют о способности пептидных биорегуляторов оптимизировать (наряду с иммунной) функции других регуляторных систем организма.

Таким образом, имеются отчетливые показания к применению пептидных биорегуляторов при воздействии на организм спортсмена экстремальных факторов профессиональной деятельности, к которым относятся дефицит кислорода (работа на высоте), гипертермия (работа в жарком климате) и гипотермия (работа в условиях низких температур внешней среды). Возможность применения какого-либо препарата с це-

лью коррекции профессиональной работоспособности в условиях воздействия неблагоприятных факторов может быть определена только после целенаправленного исследования его влияния на переносимость типовых стрессоров. Для решения этого вопроса нами было исследовано влияние пептидных биорегуляторов (тималин, тимоген, кортексин, эпителин, простатин) на переносимость гипоксической гипоксии, высоких и низких температур на лабораторных животных и испытуемых-добровольцах с отдельными признаками нарушений иммунного статуса и астеническими проявлениями.

Влияние цитомединов на переносимость животными гипоксии

В модельных исследованиях на лабораторных животных (беспородные белые мыши) гипоксия формировалась в барокамере проточного типа, в которой создавалось разрежение воздуха, соответствующее 10000 м при температуре +20°C. Подъем осуществлялся со скоростью 25-30 м/с. Оценка эффективности антигипоксического действия препаратов осуществлялась по максимальной продолжительности пребывания животных на высоте, проценту прироста выживаемости животных и среднего времени жизни на высоте. Поскольку время жизни в экстремальных условиях имеет вид гамма-распределения, достоверность отличий от контроля оценивалась по методу Вилкоксона-Манна-Уитни. Исследуемые препараты в широком диапазоне доз вводились белым мышам внутривенно за час до начала подъема. Контрольные животные получали эквивалентное количество физиологического раствора. Группы животных формировались так, чтобы на каждую исследованную дозу приходилось 6-10 животных.

Результаты исследования антигипоксической активности (рис. 62) показывают, что в среднем терапевтическом диапазоне разовых доз (до 1 мг/кг) выраженным антигипоксическим эффектом обладают простатин и эпителин (а также тимоген, который в аналогичной дозе 0,01 мг/кг более чем в 3.5 раза увеличивал среднее время жизни мышей на высоте 10000 м). Препараты тималин и кортексин при разовом введении в терапевтических дозах не ухудшали переносимость экстремальной гипоксии, а в более высоких дозах также проявляли антигипоксическое действие.

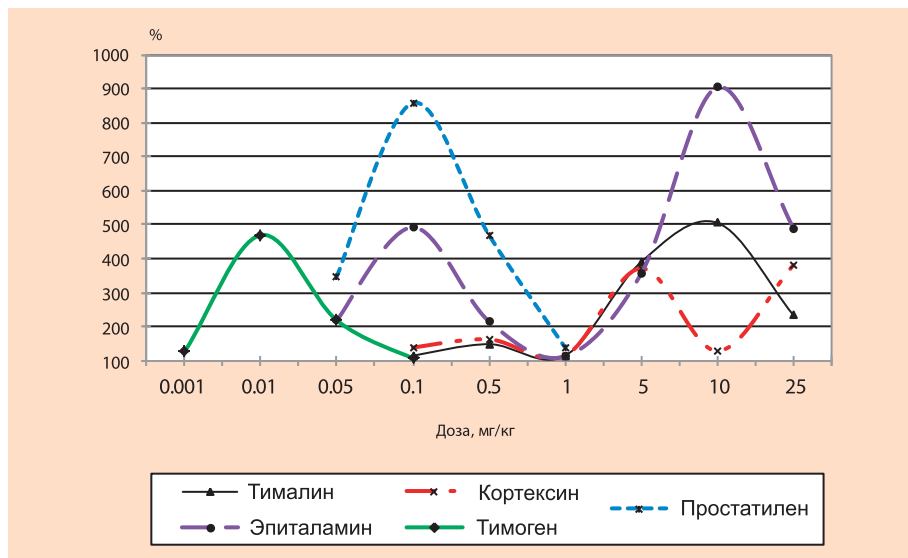


Рис. 62. Кривые «доза-антигипоксический эффект» при однократном введении пептидных биорегуляторов лабораторным животным (% от контроля) за 1 ч до гипоксического воздействия

При анализе кривых «доза–эффект» обращает внимание характерный для пептидов куполообразный (timoген, простатилен, тималин) или двугорбый (эпиталамин, кортексин) характер зависимости, свидетельствующий о регуляторном влиянии малых доз исследованных цитомединов. В то же время антигипоксический эффект высоких доз тималина, эпиталамина и кортексина может отражать опосредованное действие за счет активации механизмов регуляции на системном уровне или быть связан с влиянием продуктов биотрансформации пептидов. Антигипоксическое действие простатилена и, в несколько меньшей степени, эпиталамина сопровождается улучшением структуры выживаемости животных, что свидетельствует о преимущественном влиянии препарата на группы низко- и среднеустойчивых животных.

Так, если в контрольной группе из 96 животных 67% относились к низкоустойчивым, 28% – к среднеустойчивым и только 5% – к высокоустойчивым, то при применении простатилена в оптимальной дозе (0,1 мг/кг) почти все животные попали в группу с высокой устойчивостью к гипоксии. С учетом известного антиастенического действия кортексина можно предположить, что его антигипоксический эффект связан со

стимуляцией ресинтеза АТФ [138] и нормализацией клеточного метаболизма в нейронах. Следовательно, в условиях умеренной гипоксии, при которой еще не происходит выраженного нарушения ресинтеза АТФ, антигипоксическое действие кортексина может носить более выраженный характер.

Применение пептидных биорегуляторов может осуществляться в профилактических целях, для устранения возможного негативного влияния отклонений исходного состояния здоровья на переносимость экстремальных воздействий, если у конкретного человека выявляются показания к их назначению, а также на этапе реабилитации для ускоренной регрессии синдромов экстремального состояния. Естественно, что применяться препараты будут короткими курсами. В связи с этим была проведена оценка влияния короткого курсового применения цитомединов на переносимость экстремальной гипоксии. С этой целью лабораторным животным 1 раз в день в течение трех дней подряд внутрибрюшинно вводились исследуемые пептиды. Тестирование высотной устойчивости животных проводилось на следующий день после завершения курса. В ходе предварительного исследования было установлено, что через сутки после однократного введения пептидов их антигипоксический эффект не определяется, поэтому повышение времени жизни животных на высоте через сутки после курсового применения будет свидетельствовать не о прямом их антигипоксическом действии, а о влиянии препарата на уровень неспецифической резистентности организма.

Полученные результаты (табл. 11) показывают, что из всех пептидов только тимоген в широком диапазоне доз повышал при курсовом применении уровень устойчивости животных к экстремальной гипоксии. Для тималина и простатилена этот эффект определялся только в одной из исследованных доз и существенно уступал эффекту тимогена. Кортексин и эпителиамин, увеличивая среднее время пребывания животных на высоте, практически не влияют на их распределение на группы по уровню устойчивости, и, следовательно, их эффект в основном проявляется у более устойчивых к гипоксии животных. Важно отметить, что ни один из пептидных биорегуляторов не снижал при курсовом применении уровень высотной устойчивости животных. Последнее свидетельствует об отсутствии у исследованных пептидных биорегуляторов противопоказаний к применению, связанных с выполнением задач профессиональной деятельности в условиях гипоксической гипоксии.

Таблица 11

Влияние короткого курсового применения пептидных биорегуляторов на устойчивость лабораторных животных к экстремальной гипоксической гипоксии

Препарат	Доза, мг/кг	Время пребывания на высоте, мин	Прирост времени пребывания на высоте, %	Прирост доли устойчивых животных, %
Физ. раствор	1,0	2,2 ± 0,1	0	0
	0,1	7,1 ± 2,6*	238	38
Тималин	0,5	3,7 ± 1,0	76	16
	1,0	4,4 ± 2,2*	110	16
Кортексин	0,1	3,9 ± 1,4	86	5
	0,5	3,8 ± 0,4*	81	16
	1,0	5,2 ± 3,2*	148	5
Простатилен	0,1	7,0 ± 5,6**	233	0
	0,5	4,2 ± 0,7*	100	66*
	1,0	2,4 ± 1,0	14	16
Эпиталамин	0,1	2,7 ± 0,6	22	15
	1,0	1,8 ± 0,5	0	0
	10,0	7,4 ± 4,5*	236	33
Тимоген	0,001	10,6 ± 3,2*	405	48*
	0,01	20,1 ± 11,1**	857	60*
	0,1	28,6 ± 11,8**	1262	80**

Примечание. Отличия от показателей плацебо-контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Исследование влияния цитомединов на переносимость волонтерами гипоксии

На следующем этапе работы исследовалась эффективность применения биорегуляторов у мужчин в возрасте 20-25 лет, имеющих в анамнезе признаки нарушений иммунитета (частая заболеваемость различными инфекциями, аллергические реакции) или астенизации (повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, замедленное восстановление после функциональных проб), в условиях кратковременной умеренной гипоксической гипоксии.

Гипоксическую гипоксию моделировали в стационарной барокамере, в которой создавали разрежение, соответствующее высоте 4500 м. Скорость «подъема» и «спуска» составляла 5-10 м/с, длительность высотной экспозиции – 60-80 мин. Испытатели после 15 мин пребывания на высоте выполняли клино- и ортостатическую пробу, трехминутную дози-

рованную динамическую физическую нагрузку на велоэргометре мощностью 100 Вт с темпом 60 оборотов/мин, пробу Штанге.

Исследовалась сила и статическая выносливость мышц кисти с расчетом коэффициента мышечной выносливости, скорость и вариабельность простых и сложных зрительно-моторных реакций (по результатам 50 реакций), проводились тесты оценки самочувствия и тревожности (АСС, Спилбергера–Ханина). Рассчитывались вторичные психофизиологические показатели – функциональный уровень ЦНС, уровень реакции и уровень функциональных возможностей [97]. В состоянии относительного покоя и при велоэргометрической нагрузке определяли ЧСС, АД, с помощью кислородного газоанализатора «КГП-0» – потребление кислорода с расчетом величины энерготрат.

Рассчитывали ударный и минутный объем кровообращения, вторичные физиологические индексы Кердо, Квааса, Робинсона, кислородный пульс и кислородный эффект дыхательных циклов. За 10–15 мин до и непосредственно после высотного исследования осуществлялся отбор венозной крови, в которой определялось содержание кортизола и его метаболитов, продуктов углеводного, белкового и липидного обмена, ПОЛ, показатели АОС, иммунного статуса, гемограммы.

За час до начала барокамерного подъема испытуемым интраназально закапывались пептидные биорегуляторы в следующих разовых дозах: простатилен – 5 мг, эпиталамин – 10 мг, тимоген – 1 мкг, кортексин – 10 мг. В опытные группы входило по 6–8 человек, в контрольную (интраназально вводилось эквивалентное количество физиологического раствора) – 11 человек. Распределение испытуемых по группам проводилось случайным образом. Основные результаты исследования представлены в таблице 12.

Влияние однократного применения *тимогена* по сравнению с группой плацебо-контроля проявилось в меньшей активации симпатической нервной системы на дозированную нагрузку (вегетативный индекс Кердо был ниже на 30%, $p < 0,05$, ударный и минутный объемы кровообращения – на 9–11 %, $p < 0,1$), что сопровождалось закономерно более низким (на 40%, $p < 0,05$) уровнем молочной кислоты крови и 17-оксикортикостероидов в моче (на 12%, $p < 0,05$). Эти эффекты могут быть связаны с определенным вегетостабилизирующим действием тимогена.

Действие *кортексина* проявилось в повышении настроения (в среднем на 0,4 балла, $p < 0,1$), устойчивости простых сенсомоторных реакций (снижение их разброса на 17%, $p < 0,1$) и некотором замедлении сложных сенсомоторных реакций (увеличение латентного периода на 11%,

$p<0,01$). Из исследованных метаболических показателей выявлено снижение активности ЛДГ (на 24%, $p<0,05$), а также повышение уровня хлоридов (на 6%, $p<0,05$) плазмы крови. Подобные изменения электролитного баланса на фоне приема кортексина ранее не описывались и требуют более детального изучения.

Таблица 12

Влияние пептидных биорегуляторов на показатели функционального состояния человека в условиях умеренной гипоксической гипоксии ($X \pm m$)

Показатель	Плацебо	Тимоген	Кортексин	Эпиталамин	Простатилен
Настроение, баллы	4,8±0,4	4,8±0,9	5,2±0,6#	3,8±0,7	4,8±0,8
Жалобы, ед.	1,4±0,5	1,2±0,6	2,1±1,1	0,33±0,13#	0,2±0,2*
ЛП ПЗМР, мс	240±6	260±17	237±13	256±15	248±8
Дисперсия ПЗМР, мс	30±2	37±3#	25±1#	36±4	31±3
ЛП СЗМР, мс	381±9	420±23	423±12**	444±28#	415±16#
Дисперсия СЗМР, мс	64±4	56±3	77±11	87±3*	75±10
МОД, нагрузка, л/мин	26,15±1,43	24,48±1,62	25,25±1,91	23,63±1,61	23,20±1,48#
VO ₂ , покой, мл/мин	276±25	251±9	285±50	235±24	202±25**
VO ₂ , нагрузка, мл/мин	1628±102	1530±180	1599±100	1392±112#	1380±103#
Энерготраты покоя, ккал/мин	1,34±0,12	1,22±0,04	1,38±0,24	1,14±0,12	0,98±0,12**
Энерготраты нагрузки, ккал/мин	7,88±0,49	7,40±0,86	7,75±0,49	6,74±0,54#	6,68±0,50#
АДС, покой, мм рт.ст.	119±5	113±3	118±6	106±3*	114±5
УО, покой, мл	74,2±6,9	67,2±3,32	77,5±8,3	58,4±5,8#	66,7±5,9
ЧСС, нагрузка, уд./мин	130±3	124±2	124±7	130±5	122±3#
УО, нагрузка, мл	97,4±3,3	91,4±0,2	97,4±5,2	86,9±4,9#	87,2±5,9
МОК, нагрузка, л/мин	12,66±0,45	11,34±0,57#	12,10±0,92	11,32±0,92	10,53±0,61*
Глюкоза крови	88,3±4,4	76,6±3,7#	79,0±5,5	76,6±4,2#	72,8±4,6*
Лактат крови	2,98±0,46	1,81±0,21*	2,59±0,29	2,61±0,31	2,81±0,57
K ⁺ , ммоль/л	3,05±0,37	3,52±0,08	4,35±0,19**	3,52±0,15	4,01±0,25*
Cl ⁻ , ммоль/л	97,7±1,9	102,5±1,5#	103,3±0,8*	108,5±2,0**	99,8±1,2
ЛДГ, ЕД/мл	178±13	146±19	136±10*	208±12#	166±19
17-ОКС мочи, мг/мл	1,67±0,07	1,48±0,04 **	1,59±0,08	1,23±0,04 ****	1,12±0,07 ****
Азот мочи, г/л	1,00±0,12	1,10±0,21	1,15±0,22	1,21±0,17	0,73±0,08#

Примечание. Различия с группой плацебо: # - $p<0,1$; * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$; **** - $p<0,0001$.

Действие *эпиталамина* в условиях гипоксии проявлялось в снижении выраженности глюкокортикоидной реакции на гипоксию (на 26%, $p < 0,0001$) и связанным с этим более низким уровнем глюкозы крови (на 13%, $p < 0,1$), а также потребления кислорода и энерготрат при выполнении дозированной физической нагрузки (на 14%, $p < 0,1$). Вероятно, с этим стресс-протекторным действием можно также связать снижение количества соматических жалоб на самочувствие (более чем в 4 раза, $p < 0,1$), а также уменьшение скорости (на 16%, $p < 0,1$) и стабильности (на 36%, $p < 0,05$) сложных сенсомоторных реакций, более низкие цифра систолического артериального давления в покое.

Наиболее отчетливый антигипоксический эффект был характерен для *простатилена*. Препарат снижал энерготраты и потребление кислорода при физической нагрузке и в условиях относительного покоя, уменьшал легочную вентиляцию при нагрузке. Одновременно с этим уменьшалась степень активации симпатической нервной системы при дозированных физических нагрузках (вегетативный индекс Кердо снизился на 32%, минутный объем кровообращения – на 17%).

Менее выраженное функциональное напряжение организма сопровождалась также снижением в 7 раз количества соматических жалоб на самочувствие. На уровне метаболических показателей отмечено выраженное ослабление кортизоловой (на 33%) и гипергликемической (на 18%) реакции на сочетанное действие гипоксии и физической нагрузки. Выявлено также уменьшение выраженности катаболических реакций, о чем свидетельствует снижение на 27% концентрации азота мочи.

Ни один из исследуемых пептидов не оказал неблагоприятного влияния на функции организма человека в условиях умеренной гипоксической гипоксии.

NB! При наличии соответствующих показаний, пептиды показаны к применению для коррекции состояний человека, профессиональная деятельность которого сопряжена с возникновением гипоксической гипоксии.

Наиболее выраженный антигипоксический эффект, связанный со снижением метаболической потребности организма в кислороде (в том числе и при выполнении нагрузок), проявлял простатилен, вегетостабилизирующий эффект был характерен для тимогена, а стресс-протекторный – для эпиталамина и простатилена.

Влияние цитомединов на переносимость гипертермии

Гипертермия моделировалась в климатической термокамере для животных «ILKA», в которой поддерживались заданные параметры: температура +40°C и влажность 30%. При изучении зависимости термопротекторного эффекта цитомединов от дозы и времени введения препаратов 160 белым мышам внутрибрюшинно за 60 мин в течение трех дней (1раз в сутки) до помещения животных в термокамеру вводились тималин, кортексин, простатилен, тимоген и эпителиамин в дозах от 0,001 мг/кг до 10,0 мг/кг в зависимости от препарата. 60 животных составляли контрольную группу, им вводилось плацебо в виде физиологического раствора в тех же объемах.

Переносимость температурного воздействия оценивалась по максимальному времени пребывания животных в термокамере, проценту прироста пребывания в экстремальных условиях и выживаемости животных по сравнению с контрольной группой. Поскольку продолжительность пребывания животных в термокамере не отвечает критериям нормального распределения, достоверность отличий от контроля оценивалась по методу Вилкоксона-Манна-Уитни. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 13. При анализе полученных результатов обращает на себя внимание то, что влияние пептидов на переносимость гипертермии было разнонаправленным. Так, тималин и кортексин в основном снижали время переносимости животными предельного теплового воздействия, в то время как тимоген, эпителиамин и простатилен – повышали.

Для тимогена и эпителиамина было проведено дополнительное исследование с коротким курсовым их применением. При этом установлено, что трехдневное внутрибрюшинное введение тимогена, и эпителиамина ведет к повышению тепловой устойчивости животных практически вне зависимости от используемой дозы препарата. Так, трехдневное введение тимогена в дозах от 0,001 до 0,1 мг/кг приводило к увеличению времени переносимости экстремальной тепловой нагрузки на 80-86%, а доля высокоустойчивых животных увеличивалась на 60-70%. Эпителиамин при применении в дозах от 0,1 до 10,0 мг/кг увеличивает время переносимости гипертермии на 92-122%, а доля высокоустойчивых животных может достигать 100% (необходимо отметить, что увеличение дозы эпителиамина несколько снижает его эффективность, оптимальной является доза 0,1 мг/кг).

Таблица 13

Влияние цитомединов на переносимость гипертермии

Препарат	Доза, мг/кг	Длительность переносимости гипертермии, мин	Прирост длительности, %	Прирост доли термоустойчивых животных, %
Плацебо		96,5 ± 5,2		
Тималин	1,0	78,5 ± 3,6*	0	0
	5,0	83,3 ± 2,7*	0	0
Кортексин	1,0	89,4 ± 2,2	0	0
	5,0	88,6 ± 2,4*	0	0
Простатилен	0,5	126,5 ± 11,2*	30	50*
	1,0	110,3 ± 10,4	14	31
Эпиталамин	0,1	110,5 ± 10,2	14	25
	1,0	114,3 ± 9,3*	18	30
	10,0	125,2 ± 10,7*	29	30
Тимоген	0,001	75,2 ± 8,2	0	0
	0,01	107,5 ± 10,4	11	10
	0,1	114,2 ± 11,1*	18	30

Примечание. Различия с группой плацебо: * - $p < 0,05$.

Для уточнения особенностей влияния цитомединов на функциональное состояние в условиях гипертермии группе специально отобранных лиц с признаками астенических проявлений или нарушений иммунного статуса за час до теплового воздействия интраназально закапывались пептидные биорегуляторы в следующих разовых дозах: простатилен – 5 мг, эпиталамин – 10 мг, тимоген – 1 мкг, кортексин – 10 мг. В опытные группы входило по 6-8 человек, в контрольную (получали эквивалентное количество физиологического раствора) – 30 человек. Распределение испытуемых по группам проводилось случайным образом. Тепловое воздействие моделировали в климатическом комплексе «Tabay», в котором поддерживались следующие параметры: температура воздуха и стен +50°C, влажность 30-50%, скорость движения воздуха 0,5-1 м/с. Обследуемые подвергались тепловому воздействию до субъективного предела переносимости или до достижения ректальной температуры 39,5°C.

Основные показатели переносимости теплового воздействия (длительность, темп роста ректальной температуры, индекс теплового напряжения) у испытуемых, получавших цитомедины, не отличались от данных плацебо-контроля. Общим для всех исследованных цитомединов является их способность поддерживать ортостатическую устойчивость.

В большей степени это характерно для кортексина (снижение индекса ортостатической неустойчивости на 33%, $p<0,05$), в меньшей – для тимогена (на 17%, $p<0,1$).

Индивидуальные реакции на прием **кортексина** были связаны с усилением потоотделения с 990 ± 114 до 1413 ± 123 г/ч (на 43%, $p<0,01$), менее выраженной тепловой тахикардией покоя (на 18 уд./мин, $p<0,05$). При выполнении дозированной физической нагрузки уровень активации симпатической нервной системы был существенно слабее, чем в контрольной группе (индекс Кердо меньше на 22%, $p<0,05$, ЧСС – на 30 уд./мин, $p<0,05$). Близкие сдвиги были получены и в отношении реакции кортизола (на 16% меньше, $p<0,05$).

Применение **простатилена** сопровождалось меньшей активацией симпатической нервной системы в условиях относительного покоя (индекс Кердо ниже на 14%, ЧСС – на 17%, $p<0,05$). Выявлена также тенденция к увеличению уровня инсулина в крови (на 32%, $p<0,1$). Применение **эпиталамина** способствовало более экономной реакции потоотделения (влаготеплопотери организма меньше на 14%, $p<0,1$), поддержанию более высокого уровня физической (уровень максимального мышечного усилия при кистевой динамометрии увеличился на 5 кгс, $p<0,1$) и операторской (уменьшение латентного периода простой сенсомоторной реакции на 6%, $p<0,1$) работоспособности. Специфической особенностью влияния **тимогена** на функциональное состояние людей в условиях гипертермии является снижение уровня легочной вентиляции как в покое (на 18%, $p<0,05$), так и при физических нагрузках (индекс эффективности внешнего дыхания повысился на 12%, $p<0,1$). Препарат также повышает максимальное мышечное усилие (на 11%, $p<0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что однократное применение пептидных биорегуляторов не приводит к ухудшению переносимости тепловых нагрузок, а при коротком курсовом применении может способствовать *повышению уровня тепловой устойчивости* организма.

Влияние цитомединов на переносимость гипотермии

Для оценки теплового статуса испытуемых измерялась кожная температура в 11 точках до и непосредственно после холодового воздействия с расчетом средневзвешенной температуры кожи и средней скорости ее изменения, дистального температурного градиента (разность СВТК и температуры тыла стопы). Ректальная температура регистрировалась электротермометром фирмы “Elab” каждые 5 мин на протяжении всего холодового воздействия, что позволило рассчитать среднюю темпе-

ратуру тела, темп ее снижения, скорость изменения теплосодержания. Среднюю температуру тела рассчитывали по формуле «смешивания», предложенной Р.Ф. Афанасьевой с соавт. [18, 19] для низких температур:

$СТТ = 0,53Tr + 0,47СВТК$, где Tr – ректальная температура.

Скорость изменения теплосодержания организма определялась по формуле: $dQ = 3,48 \times (m1 \times СТТ1 - m2 \times СТТ2) / t$, где dQ – скорость изменения теплосодержания (кДж/мин), $m1$ и $m2$ – масса тела (кг) до и после холодового воздействия, $СТТ1$ и $СТТ2$ – средние температуры тела (°C) до и после холодового воздействия, t – общее время (мин) пребывания в условиях холода.

После регистрации фоновых показателей испыталы в одежде с пониженной теплозащитой (1 Кло) размещались в климатическом комплексе “Tabay”, в котором поддерживались следующие параметры микроклимата: температура воздуха минус 15°C, влажность 65-80%, скорость движения воздуха 0,5 м/с. Испыталы находились в камере в положении сидя, воздерживаясь от физической активности вне периода выполнения тестовых заданий. Каждые 15 мин проводился опрос о самочувствии и холодовом дискомфорте.

При снижении ректальной температуры на 1°C испыталы выполняли психофизиологические и психологические тесты, затем регистрировалась ЭКГ в D–S отведении, МОД и АД в условиях относительного покоя, проводились пробы на задержку дыхания на вдохе и выдохе, кистевая электродинамометрия, после чего осуществлялась двухступенчатая велоэргометрическая проба с регистрацией ЭКГ, легочной вентиляции и АД. После завершения велоэргометрии испыталы повторно выполняли методики оценки субъективного состояния.

Исследование выполнено двойным слепым методом с плацебо-контролем. В работе исследовались эффекты тимогена, эпиталамина и кортексина при интраназальном введении в средних терапевтических дозах. В качестве плацебо использовался физиологический раствор в эквивалентном количестве.

Результаты оценки влияния препаратов на тепловое состояние специально отобранных испыталей–добровольцев с признаками астенических проявлений и сниженной иммунорезистентностью (частые простудные заболевания и аллергические реакции в анамнезе) представлены в таблице 14. Все исследуемые препараты оказывали положительное влияние на параметры теплового состояния. Однако у каждого препарата были свои специфические особенности действия. Так, эпиталамин более эффективно поддерживал тепловое состояние «ядра» тела. На тепловое состояние «оболочки» тела лучше всего влияли Тимоген и Кортексин.

Таблица 14

Влияние цитомединов на тепловое состояние человека в условиях воздушного охлаждения ($x \pm m$)

Препарат	D СВТК, °с/ч	D СТТ, °с/ч	D Тр, °с/ч	D Q, кдж/мин
Плацебо	2,80±0,31	1,86±0,14	0,77±0,11	7,95±0,52
Тимоген	2,20±0,15*	1,55±0,07*	0,74±0,06	6,01±0,25*
Эпиталамин	2,64±0,15	1,37±0,08**	0,52±0,08*	5,67±0,32**
Кортексин	2,04±0,24*	1,64±0,09	0,68±0,05	6,52±0,40*

Примечание. Отличия от плацебо-контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Особенностями действия тимогена (табл. 15) является некоторое увеличение легочной вентиляции (на 29%, $p < 0,05$) и времени задержки дыхания на выдохе (на 47%, $p < 0,05$). Эпиталамин также увеличивает легочную вентиляцию, но не влияет на время задержки дыхания. Специфической особенностью этого препарата является снижение уровня реактивной тревожности (на 39%, $p < 0,01$) и латентного периода сенсомоторных реакций (на 11%, $p < 0,1$). Главной особенностью кортексина в условиях низких температур является крайне низкая активация симпатической нервной системы на нагрузку, что может быть связано со своеобразной сенсibilизацией парасимпатических нервных окончаний дыхательных путей.

NB! Таким образом, проведенное исследование показало, что тимоген, эпиталамин и кортексин при применении их в условиях воздействия охлаждающего микроклимата не ухудшает переносимости подострой воздушной гипотермии.

В целом, подводя итоги исследованиям специалистов Военно-медицинской академии по изучению влияния пептидных биорегуляторов на переносимость неблагоприятных и экстремальных эколого-профессиональных факторов, необходимо отметить, что препараты этой группы повышают переносимость неблагоприятных факторов внешней среды, которые могут быть существенными для тренировочного и соревновательного процессов. Так, эпиталамин и кортексин облегчают выполнение физических нагрузок в условиях утомления организма, на 25-35% повышают показатели динамической работоспособности и на 10-15% – статической выносливости. Субъективное состояние и реакция сердечнососудистой системы на нагрузку имеют при этом более благоприятный характер [268, 269, 279].

Таблица 15

Показатели функционального состояния организма человека в условиях воздушного охлаждения ($x \pm m$)

Препарат	Фон	Плацебо	Тимоген	Эпиталамин	Кортексин
ЧД, цикл/мин	16 $\pm$ 1	23 $\pm$ 2 ###	26 $\pm$ 2	26 $\pm$ 2	23 $\pm$ 1
МОД, л/мин	11,5 $\pm$ 0,8	20,4 $\pm$ 1,9####	26,3 $\pm$ 0,9*	27,4 $\pm$ 2,9*	19,9 $\pm$ 3,5
ММУ, кгс	63 $\pm$ 3	56 $\pm$ 3	35 $\pm$ 3**	46 $\pm$ 2	42 $\pm$ 8
АДС, мм рт.ст.	118 $\pm$ 4	129 $\pm$ 4 #	128 $\pm$ 8	121 $\pm$ 5	119 $\pm$ 8
ВЗД вд, с	80 $\pm$ 8	46 $\pm$ 5 ###	53 $\pm$ 9	57 $\pm$ 9	32 $\pm$ 6
ВЗД выд, с	40 $\pm$ 4	21 $\pm$ 2 ###	31 $\pm$ 3*	25 $\pm$ 3	17 $\pm$ 4
АДДн, мм рт.ст.	61 $\pm$ 3	77 $\pm$ 3 ###	80 $\pm$ 3	79 $\pm$ 5	70 $\pm$ 6
ЧССн, уд./мин	160 $\pm$ 3	135 $\pm$ 6 ##	151 $\pm$ 7	148 $\pm$ 13	154 $\pm$ 10
ВИКн, усл.ед.	62 $\pm$ 2	41 $\pm$ 4 ###	47 $\pm$ 2	46 $\pm$ 5	17 $\pm$ 9***
УОн, мл	101 $\pm$ 4	84 $\pm$ 5 ##	81 $\pm$ 9	73 $\pm$ 5	80 $\pm$ 7
ОПССн, усл.ед.	601 $\pm$ 17	899 $\pm$ 59####	805 $\pm$ 23	815 $\pm$ 74	692 $\pm$ 58*
Реактивная тревожность, балл	37 $\pm$ 2	44 $\pm$ 2 ##	37 $\pm$ 1*	27 $\pm$ 3**	37 $\pm$ 2*
ЛП ПЗМР, мс	196 $\pm$ 4	252 $\pm$ 11##	266 $\pm$ 23	225 $\pm$ 9*	317 $\pm$ 25*

Примечание. Отличия от плацебо-контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$. Отличия показателей плацебо-группы от уровня фона: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$. Показатели со строчным индексом «н» определены при физической нагрузке.

В условиях гипоксии (высота 5000 м), воздействии высоких (+45°C) или низких (-15°C) температур отчетливый положительный эффект оказывает применение Кортексина (глава 3, рис. 12). При этом поддерживается более высокий уровень операторской работоспособности, в меньшей степени развивается напряжение симпатoadренальной и гипофизарно-надпочечниковой систем, что позволяет сохранять функциональные резервы организма.

NB! Таким образом, проведенные исследования позволяют рассматривать пептидные биорегуляторы тимоген, кортексин, простатин и эпиталамин как перспективные средства поддержания оптимального функционального состояния и реабилитации спортсменов и специалистов, профессиональная деятельность которых сопряжена с воздействием экстремальных факторов внешней среды.

ЧАСТЬ II. ВЕКТОРЫ АДАПТАЦИИ

Одним из ключевых понятий, отражающих особенности существования живого организма в изменяющихся условиях среды, является адаптация.

NB! Под адаптацией понимают системный ответ организма на длительное или многократное воздействие окружающей среды, обеспечивающий выполнение основных задач деятельности и направленный на достижение адекватности первичной реакции и минимизацию реакции платы.

Этот ответ связан с изменением структуры гомеостатического регулирования, направленным на оптимизацию регуляторных, энергетических и пластических процессов в организме [175].

Оценка процесса адаптации, по мнению многих авторов [140], должна строиться на основе учета степени напряжения на первых его этапах, обратимости показателей напряжения основных физиологических функций, и степени оптимальности функционирования организма на завершающем этапе. Оценка по этим критериям должна учитывать разные уровни морфофункциональной организации и, прежде всего, состояние таких ведущих систем, как центральная нервная, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатoadреналовая.

Реакция на новое и достаточно сильное воздействие среды, которое вызывает любое нарушение гомеостаза, обеспечивается как системой, специфически реагирующей на данный раздражитель, так и стресс - реализующими (адренергической, гипофизарно-адреналовой) системами и активацией эмоциональной сферы и мышления, неспецифически реагирующими на самые различные изменения в среде обитания [153, 173, 205]. При этом возникают новые устойчивые временные связи, формирующие функциональную доминирующую систему, которая обеспечивает адаптивное поведение в новых условиях [151, 153]. Для формирования состояния устойчивой адаптации необходимо время и некоторое количество повторений адаптирующего воздействия. При этом происходит упрочение нового стереотипа и формирование системного структурного следа, представляющего собой комплекс морфо-функциональных изменений, обеспечивающих расширение звена, лимитирующего функцию клеток и тем самым увеличивающих мощность функциональной системы, ответственной за адаптацию [106, 149, 153, 208].

Согласно современным представлениям о физиологической адаптации, можно полагать, что ее неспецифические компоненты базируются на механизмах индивидуальной резистентности, которые включают в себя как врожденные, так и приобретенные компоненты [1, 64, 154]. Начальный этап адаптационной реакции непосредственно после начала действия раздражителя может реализоваться лишь на основе готовых, ранее сформировавшихся физиологических механизмов [103, 149, 151]. При этом, т.к. у организма появляется необходимость обеспечивать удовлетворение своих потребностей в условиях дефицита информации в новой обстановке, происходит возбуждение эмоциогенных структур центральной нервной системы [103, 148, 173].

Эмоции на начальном этапе адаптации вызывают мобилизацию энергетических ресурсов для достижения максимальной выходной мощности воспроизведения из памяти широкого круга адаптивных программ за короткий промежуток времени и проверки эффективности их применения в данных условиях [103, 173].

Меерсон Ф.З. и соавт. [153] считают, что важнейшая черта данного этапа адаптации состоит в том, что деятельность организма протекает на пределе его физиологических возможностей, при почти полной мобилизации функционального резерва и далеко не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект. Но такое течение адаптации принимает при действии на организм сильных, чрезвычайных раздражителей, вызывающих развернутый комплекс стресс-реакции Селье [212]. При этом в центральной нервной системе первоначально развивается реакция возбуждения, сменяющаяся затем запредельным торможением - крайней мерой защиты, т.к. рост возбуждения, адекватный интенсивности такого раздражителя, мог бы привести организм к гибели.

При адаптации к повторным стрессорным воздействиям быстро возрастает активность ключевого фермента синтеза катехоламинов - тирозингидроксилазы в надпочечниках и в нервных центрах. Тем самым увеличивается мощность стресс-реализующей адренергической системы [153]. Одновременно с этим повышается резистентность организма. Ее повышение осуществляется, во-первых, за счет активации нейроэндокринных стресс-лимитирующих систем (опиоидэргической, ГАМК-эргической, холинэргической, серотонинэргической и др.). Во-вторых, на клеточном уровне, наряду с активацией локальных стресс-лимитирующих систем (антиоксидантной, простагландиновой, аденозиновой), возрастает экспрессия генов, кодирующих синтез короткоживущих бел-

ков резистентности, в частности, HSP70 – белков “теплового шока” [127]. Именно с этим типом белков в настоящее время связывают развитие феномена адаптационной стабилизации структур (ограничение липолиза и перекисного окисления липидов, защита митохондриальных и ядерных мембран, саркоплазматического ретикулума, лизосом).

Осуществление адаптивных реакций, в первую очередь, за счет усиления синтеза коротко живущих белков имеет глубокий биологический смысл, поскольку высокие темпы синтеза и распада таких белков делают возможным быструю перестройку функциональных систем во время приспособления к меняющимся условиям внешней среды. Синтез этих белков при достаточной интенсивности стимула индуцируется через 10 - 20 минут после начала действия на организм стрессорного фактора и время их существования ограничено несколькими часами или сутками [32].

Очевидно, что величина реакции первичного ответа зависит как от характеристики раздражителя, так и от параметров, связанных с состоянием организма, и в первую очередь от регулирующих структур центральной нервной системы, составляющих аппарат гомеостатической регуляции [148]. Создание в процессе эволюции регуляторных систем привело к появлению возможности более тонко реагировать на внешнюю среду, к увеличению диапазона приспособляемости без коренной морфологической и биохимической перестройки тканей, адаптации за счет физиологических механизмов и биологических приспособлений для ослабления воздействия среды [101, 103]. По-видимому, основная нагрузка на регуляторные механизмы происходит в начальные этапы процесса адаптации. При этом именно резервы регуляции: их надежность, устойчивость и предел возможностей, - являются лимитирующим звеном физиологических процессов при адаптации [106].

Непривычные факторы среды обуславливают формирование в высших регуляторных центрах не только опережающей стратегии поведения [15], но и оценку вероятных морфо-функциональных и энергетических изменений в организме. Именно последнее и является важным фактором в выборе дальнейшей динамики адаптации биосистемы, которая таким способом с опережением отражает не только возможные варианты поведенческих реакций, но и вероятную меру морфофункциональной «платы» за их реализацию. Постоянное сопоставление этих двух прогнозируемых программ и определяет оптимальный выбор адаптационного поведения организма [2, 106].

Высокая пластичность и скорость развития адаптивных процессов были бы невозможны без системы взаимодействия биоритмов клеток, органов, систем и организма в целом. В ответ на воздействие экстремального фактора происходит жесткая синхронизация различных процессов, что позволяет организму за короткое время мобилизовать и обеспечивает использование наиболее необходимых срочных компенсаторных реакций. Однако это резко снижает количество степеней свободы системы и делает организм менее приспособляемым к дальнейшим изменениям среды. В периоде срочной адаптации отмечаются нарушения амплитуд суточных циклов, повышение мезора и смещение акрофаз, появление 12-часовых ультрадианных составляющих в ритмах функций, зависящих от нейроэндокринной регуляции. В связи с этим протекание адаптационных процессов на фоне развившегося десинхроноза (смена часовых поясов, условия «полярной ночи», автономного плавания, космического полета и т.д.) происходит более напряженно и с меньшей эффективностью [174].

Практически на любое кратковременное неблагоприятное воздействие физиологического и субэкстремального диапазона формируется комплексная реакция основных регуляторных систем: нервной, эндокринной и иммунной. Она проявляется в мобилизации всех замкнутых на гипоталамус и эпифиз регуляторных контуров (катехоламины, либерины и статины, серотонин, интерлейкины, эндорфины, вазопрессин и другие) и характеризуется стереотипностью, зависимостью от силы, но не вида раздражителя, изменением структуры внутрисистемных и межсистемных корреляционных связей. Катехоламины, либерины, интерлейкины и вазопрессин в основном реализуют эрготропную стратегию адаптационных реакций, а серотонин и эндорфины - в основном стресс-лимитирующие реакции, обеспечивающие запуск механизмов минимизации избыточно активированных физиологических функций.

Значение адаптации к физическим нагрузкам в повышении работоспособности

Реакция на новое и достаточно сильное воздействие среды, которое вызывает любое нарушение гомеостаза, обеспечивается системой, специфически реагирующей на данный раздражитель, неспецифическими стрессреализующими механизмами, активацией эмоциональной сферы и мышления [153, 205, 212]. При этом возникают новые устойчивые временные связи, формирующие функциональную доминирующую систему, которая обеспечивает адаптивное поведение в новых условиях. Для формирования состояния устойчивой адаптации необходимо время и некоторое количество повторений адаптирующего воздействия. При этом происходит упрочение нового стереотипа и формирование системного структурного следа, представляющего собой комплекс морфофункциональных изменений, обеспечивающих расширение звена, лимитирующего функцию клеток и тем самым увеличивающих мощность функциональной системы, ответственной за адаптацию [15, 106, 149, 151, 208].

Адаптация и неспецифическая резистентность организма

Сопоставляя эффекты влияния женьшеня, витамина B_{12} и дибазола на резистентность организма к неблагоприятным воздействиям среды, Н.В.Лазарев [73] в 1958 году писал: *«Сходные сдвиги в организме, ведущие к его большей резистентности к различным неблагоприятным*

факторам среды, можно получить двумя разными способами: а) путем более или менее продолжительных повторных воздействий вредных агентов ... и б) гораздо быстрее – путем введения в организм фармакологических средств.

Под влиянием таких средств происходит стимуляция тех защитных механизмов, которые лишь постепенно активируются при более или менее длительных воздействиях неблагоприятных факторов среды. Иначе говоря, возникает вопрос о сходстве, а может быть и тождестве явлений, которые разыгрываются, с одной стороны, при «закалке», «привыкании» к неблагоприятным условиям существования, а с другой стороны – при воздействии на организм фармакологических средств, повышающих сопротивляемость.

... Можно подумать, что в организме существует центральные механизмы, пускающие в ход и поддерживающие целый комплекс защитных реакций, более широкий и, возможно, еще более важный, чем входящий в обиход адаптационный синдром Селье».

Важнейшая черта начального этапа адаптации состоит в том, что деятельность организма протекает на пределе его физиологических возможностей, при почти полной мобилизации функционального резерва и далеко не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект [153]. Но такое течение адаптация принимает при действии на организм сильных, чрезвычайных раздражителей, вызывающих развернутый комплекс стресс-реакции [212]. При этом в ЦНС первоначально развивается реакция возбуждения, сменяющаяся затем запредельным торможением – крайней мерой защиты, поскольку рост возбуждения, адекватный интенсивности раздражителя, мог бы привести организм к гибели.

При адаптации к повторным стрессорным воздействиям в надпочечниках и нервных центрах быстро возрастает активность ключевого фермента синтеза катехоламинов – тирозингидроксилазы. Тем самым увеличивается мощность стресс-реализующей адренергической системы.

NB! В процессе адаптации повышается резистентность организма.

Ее повышение осуществляется, во-первых, за счет активации нейроэндокринных стресс-лимитирующих систем (опиоидэргической, ГАМК-эргической, холинэргической, серотонинэргической и др.). Во-вторых, на клеточном уровне, наряду с активацией локальных стресс-лимитирующих систем (антиоксидантной, простагландиновой,

аденозиновой), возрастает экспрессия генов, кодирующих синтез короткоживущих белков резистентности, в частности, HSP70– белков теплового шока.

Именно с этим типом белков в настоящее время связывают адапционную стабилизацию клеточных структур, которая проявляется ограничением липолиза и перекисного окисления липидов, защитой митохондриальных и ядерных мембран, саркоплазматического ретикулума, лизосом [1, 12, 127]. Осуществление адаптивных реакций за счет усиления синтеза короткоживущих белков имеет глубокий биологический смысл, поскольку высокие темпы синтеза и распада таких белков делают возможным быструю перестройку функциональных систем. Синтез этих белков при достаточной интенсивности стимула индуцируется уже через 10 – 20 мин после начала действия на организм неблагоприятного фактора, а время их существования ограничено несколькими часами или сутками [32]. В их функцию входит:

- неспецифическая стабилизация внутриклеточных структур;
- влияние на кинетические характеристики некоторых ферментов, особенно митохондриальных, при отсутствии собственной ферментативной активности;
- предохранение ферментных молекул от разрушения, усиливающегося во время любого неблагоприятного воздействия путем неспецифического протеолиза;
- неспецифическая стабилизация структуры ДНК и матричных РНК, предохраняющая их от действия ДНКаз, РНКаз и ядерных протеаз, активность которых возрастает в самых разнообразных стрессовых ситуациях.

Очевидно, что величина реакции первичного ответа зависит как от характеристики раздражителя, так и от параметров, связанных с состоянием организма, и в первую очередь, от регулирующих структур центральной нервной системы, составляющих аппарат гомеостатической регуляции [148]. Создание в процессе эволюции регуляторных систем привело к появлению возможности более тонко реагировать на внешнюю среду, к увеличению диапазона приспособляемости без коренной морфологической и биохимической перестройки тканей, адаптации за счет физиологических механизмов и биологических приспособлений для ослабления воздействия среды [101, 103]. Основная нагрузка на регуляторные механизмы происходит на начальных этапах адаптации. Причем именно резер-

вы регуляции – их надежность, устойчивость и предел возможностей, – являются лимитирующим звеном физиологических процессов адаптационных процессов [106].

Кратковременные и долговременные механизмы адаптации

Непривычные факторы среды обуславливают формирование в высших регуляторных центрах не только опережающей стратегии поведения [15], но и оценку вероятных морфо-функциональных и энергетических изменений в организме. Именно последнее и является важным фактором в выборе дальнейшей динамики адаптации биосистемы, которая таким способом с опережением отражает не только возможные варианты поведенческих реакций, но и вероятную меру морфофункциональной платы за их реализацию. Постоянное сопоставление этих двух прогнозируемых программ и определяет оптимальный выбор адаптационного поведения организма [1, 2, 106].

Переход от срочного этапа к долговременному представляет собой узловой момент адаптационного процесса. Ключевую роль на этом этапе адаптации играют три главных регуляторных механизма: стресс-лимитирующие системы, снижающие интенсивность расходования энергетических и субстратных резервов; перевод энергетического обмена на более экономные и адекватные воздействию пути (генерация новых митохондрий с большей активностью, увеличение роли НАД-зависимых путей окисления, более эффективная работа дыхательной цепи при снижении интенсивности окислительных процессов); повышение эффективности систем транспорта кислорода [141].

NB! Долговременные механизмы адаптации всегда сопряжены с увеличением массы активно функционирующих структур, с переходом организма на новый уровень гомеостаза.

Повышенный запрос на функцию приводит к фиксации сложившихся адаптационных систем и увеличению их мощности до уровня, диктуемого средой. При многократном воздействии стимула структурный след закрепляется [148, 153]. Ведущими на этом этапе являются биохимические механизмы формирования структурного следа адаптации на основе протеинсинтетических реакций.

Основу концепции Ф.З.Меерсона составляет механизм индивидуальной (фенотипической) адаптации организма к среде. Главное положение

концепции состоит в том, что факторы или новые ситуации окружающей среды сравнительно быстро приводят к формированию функциональных систем, которые могут обеспечить лишь первоначальную, во многом несовершенную ответную адаптационную реакцию организма. Для более полной, более совершенной адаптации, само по себе возникновение функциональной системы оказывается недостаточным. Необходимо, чтобы в клетках и органах, образующих такую систему, возникли структурные изменения, стабилизирующие систему и увеличивающие ее “физиологическую мощность”.

Ключевым звеном механизма, который обеспечивает этот процесс, и, следовательно, ключевым звеном всех форм фенотипической адаптации является существующая в клетках взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом. Через эту взаимосвязь функциональная нагрузка, вызванная действием факторов среды, приводит к увеличению синтеза нуклеиновых кислот и белков и, как следствие, формированию так называемого структурного следа в системах, специфически ответственных за адаптацию организма к данному конкретному фактору среды. В наибольшей мере при этом растет масса мембранных структур, ответственных за восприятие клеткой управляющих сигналов, ионный транспорт, энергообеспечение, т.е. именно тех структур, которые лимитируют функцию клетки в целом. Формирующийся в итоге структурный след представляет собой комплекс структурных изменений, обеспечивающих расширение звена, лимитирующего функцию клеток и тем самым увеличивающих мощность функциональной системы, ответственной за адаптацию [151]. После прекращения действия данного фактора среды на организм активность генетического аппарата в клетках, ответственных за адаптацию системы, довольно резко снижается и происходит исчезновение системного структурного следа.

При рассмотрении механизмов формирования структурного следа адаптации в последнее время особое внимание уделяется регуляторным белкам системы белков теплового шока (БТШ, HSP). Белки теплового шока или шапероны обеспечивают фолдинг белков (от англ. folding – укладка), т.е. спонтанное сворачивание полипептидной цепи в нативное структурирование в виде третичной структуры белка.

Многочисленными исследованиями установлено, что белки теплового шока контролируют образование окончательной структуры

вновь синтезируемых белков, транслокацию белков через мембраны, регуляцию протеолиза нестабильных белков, активность регуляторных белков, в том числе – транскрипционных факторов [317]. Именно белки теплового шока обеспечивают перекрестное повышение устойчивости клеток к неблагоприятным воздействиям (кросс-толерантность), то есть, синтезируя их в ответ на один повреждающий фактор, клетки приобретают устойчивость и к другим стрессовым факторам [12].

Важной особенностью индуцибельных белков теплового шока является то, что их гены лишены интронов – особых участков, требующих «вырезания» после транскрипции матричных РНК, поэтому их процессинг не блокируется в условиях энергодефицита клеток. Поэтому, как только мРНК белков теплового шока появляется в цитоплазме, на ней происходит быстрое формирование полисом (при любом экстремальном для клетки воздействии происходит разборка полисом на отдельные рибосомы), и белки теплового шока на какое-то время становятся основным продуктом белкового синтеза клетки, подверженной неблагоприятным воздействиям. Такой уникальный механизм синтеза приводит к накоплению белков теплового шока в клетке даже в условиях метаболического стресса, когда синтез других белков снижен или остановлен [7].

Белки теплового шока представлены в клетках всех ныне существующих организмов, включая археобактерии (одноклеточные организмы горячих источников), абсолютно всех растений и животных. Этот факт свидетельствует о том, что они являются неотъемлемой частью функционирования всего «белкового хозяйства» клетки. Некоторые белки теплового шока постоянно присутствуют в клетке, обеспечивая структуру и функцию других белков, сопровождая вновь синтезированные белки к местам их функционирования и участвуя в принятии необходимой конформации. Другие белки теплового шока появляются в ответ на внешние воздействия. Так, в ответ на стрессовые воздействия возникает массовая экспрессия нескольких семейств белков теплового шока, как высокомолекулярных (HSP90, HSP70, HSP60, HSP40, HSP27), так и низкомолекулярных HSP-убиквитинов с молекулярной массой 8,5-12 кДа. Более мелкие белки не являются частью более крупных, они представляют собой продукты разных генов. Некоторые белки теплового шока являются узко специализированными и локализуются в строго определен-

ных частях клетки. Так, например, HSP90 обеспечивают нормальное функционирование стероидных рецепторов, а убиквитины участвуют в специализированном энергозависимом протеолизе некоторых внутриклеточных белков [12].

Наиболее широко представленным и изученным семейством белков теплового шока являются HSP70. У человека присутствуют 11 изоформ этого белка, как конституционных, так и индуцибельных, являющихся продуктами разных генов, но очень близких по структуре (гомология разных белков превышает 80%). Гены HSP70 локализованы в 1, 5 и 6 хромосомах в пределах локуса гена главного комплекса гистосовместимости, а также в 14 и 21 хромосомах [294, 342].

Внутриклеточное содержание индуцибельных форм HSP70 при стрессе может увеличиваться в десятки раз и составлять до 5% от содержания всех клеточных белков. При этом часть цитоплазматических HSP70 мигрируют в ядро и ядрышковые структуры, а в период восстановления после стрессового воздействия вновь локализуются в цитоплазме. Количество белков теплового шока обычно дозозависимо увеличивается в зависимости от силы и длительности действия повреждающего фактора, что предохраняет клетку от гибели [12].

К числу факторов транскрипции, регуляция активации которых связана с белками теплового шока (HSP90), относится и Индуцируемый гипоксией фактор – ИГФ-1 (Hypoxia inducible factor 1, HIF-1) – гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из 2 субъединиц (α и β). Экспрессия и активность субъединицы ИГФ-1 α тесно связана с концентрацией кислорода в клетках. При снижении содержания кислорода он активирует транскрипцию генов, кодирующих синтез эритропоэтина, эндотелиального фактора сосудистого роста, ферментов гликолиза, и других генов, связанных с увеличением транспорта и усвоения кислорода, а также метаболическую адаптацию к его недостатку. Показано, что ИГФ-1 α индуцирует по крайней мере 13 генов, кодирующих синтез транспортеров глюкозы и гликолитических ферментов в ответ на гипоксию. Поток электронов в дыхательной цепи митохондрий является необходимым условием индукции ИГФ-1 (она прекращается при блокировании транспорта электронов по цитохромам, и восстанавливается сукцинатом, субстратом переноса электронов с 2 на 3 комплекс ферментов дыхательной цепи) [7].

Значительный интерес представляют данные [161, 266] о переносе эффекта тепловой адаптации от предварительно адаптированных животных–доноров неадаптированным с помощью тканеспецифичных экзогенных РНК [217].

Суть использованного в работе метода заключается в следующем: рибонуклеиновые кислоты, выделенные из органа животного–донора, в котором активирован синтез белка на уровне транскрипции, при введении животному–реципиенту могут воспроизводить адаптационный процесс протеинсинтеза в том же органе. Следовательно, метод экзогенных РНК позволяет в комплексной реакции организма избирательно выделить вклад отдельных органов и, после специфического воспроизведения в соответствующих органах реципиента, оценить значение этих составляющих.

Опыты проводились на белых крысах–самцах массой 180–220 г. (всего около 1200 животных). В большинстве случаев использовалась суммарная фракция цитоплазматических РНК, способная воспроизводить различные специфические эффекты. Выделение РНК осуществлялось методом фенольной депротеинизации в модификации Н.Н. Аксеновой с соавт. [5]. Во всех опытах эффекты препаратов РНК из органов адаптированных доноров сравнивались с действием аналогичных препаратов из гомологичных органов интактных животных. РНК выделялись из головного мозга, печени, почек, миокарда и скелетных мышц бедра через 24 ч после завершения тренировки доноров и последнего введения препарата реципиентам.

Органоспецифические РНК от опытных и контрольных доноров в каждом конкретном опыте вводились в одинаковой дозе, составляющей от 0,01 до 0,05 мг/кг массы тела в зависимости от количества полученных РНК. Препараты из печени вводились внутривенно, а из других органов – подкожно для того, чтобы РНК попадали в органы–мишени, минуя метаболические системы печени. РНК из каждого органа вводились отдельным группам крыс–реципиентов за 24 ч до тестирования.

Тепловая устойчивость животных оценивалась по двум показателям: выживаемости в условиях непрерывного воздействия температуры воздуха +40°C в термостате и предельной физической работоспособности (по тесту предельного времени плавания в воде с температурой +40°C и грузом весом 5% от массы животного).

При анализе полученных результатов (Рис. 63) обращает на себя внимание то, что введение экзогенных РНК из любых органов интактных (неадаптированных к тепловому воздействию) животных повышает переносимость теплового воздействия. Особенно выражен этот эффект при введении РНК печени, поскольку при этом показатели тепловой устойчивости животных–реципиентов возрастали выше уровня, характерного для термоадаптированных животных. С учетом хорошо известной способности экзогенных РНК тканеспецифически повышать активность протеинсинтезирующих механизмов [217], полученные результаты могут рассматриваться в качестве прямого доказательства зависимости устойчивости к экстремальному воздействию от эффективности и скорости идущего в тканях синтеза белка. Вероятно, именно белоксинтезирующие процессы в печени являются наиболее важным для повышения тепловой устойчивости.

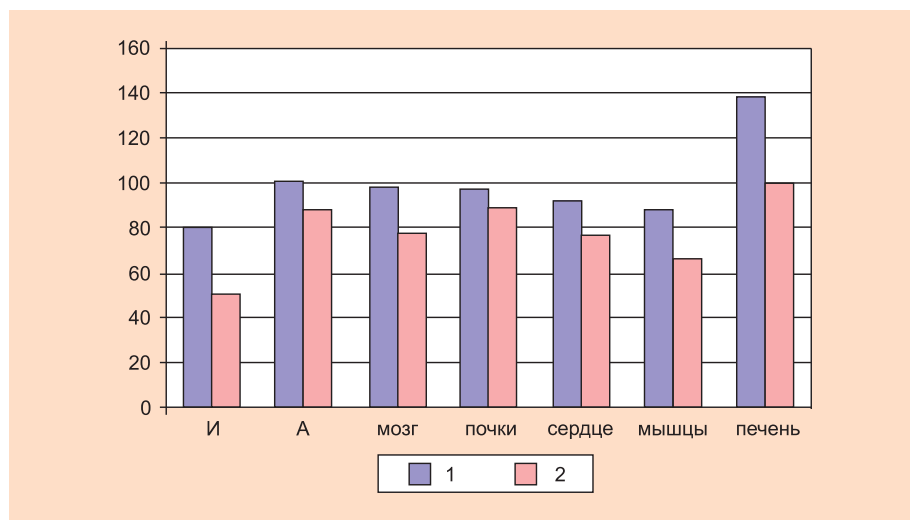


Рис. 63. Влияние экзогенных РНК неадаптированных животных на переносимость гипертермии. Обозначения: 1 – средняя длительность переносимости воздействия (мин); 2 – выживаемость (%); И – интактные животные; А – термоадаптированные животные; мозг, почки, сердце, мышцы, печень – группы животных, которым вводились РНК из соответствующих органов.

Установлено (рис. 64), что РНК из всех органов термоадаптированных животных достоверно увеличивает переносимость гипертермии не только по сравнению с неадаптированными животными, но и

животными, прошедшими адаптацию. Особый интерес представляет факт максимального потенцирования эффекта адаптации после введения РНК из мышечной ткани. С учетом особенностей протекания обменных процессов в мышцах, а также в почках и миокарде, можно предполагать, что в процессе тепловой адаптации в этих органах индуцируются реакции глюконеогенеза и белкового синтеза, направленные на более экономное использование пластических субстратов азотистого обмена. В клетках мозга термоадаптация также сопровождается активацией синтеза термопротекторных белков, но их влияние на выживаемость животных выражено несколько слабее. С учетом влияния на выживаемость животных–реципиентов препаратов РНК, полученных от интактных доноров, влиянием РНК печени адаптированных животных на температурную устойчивость можно пренебречь.

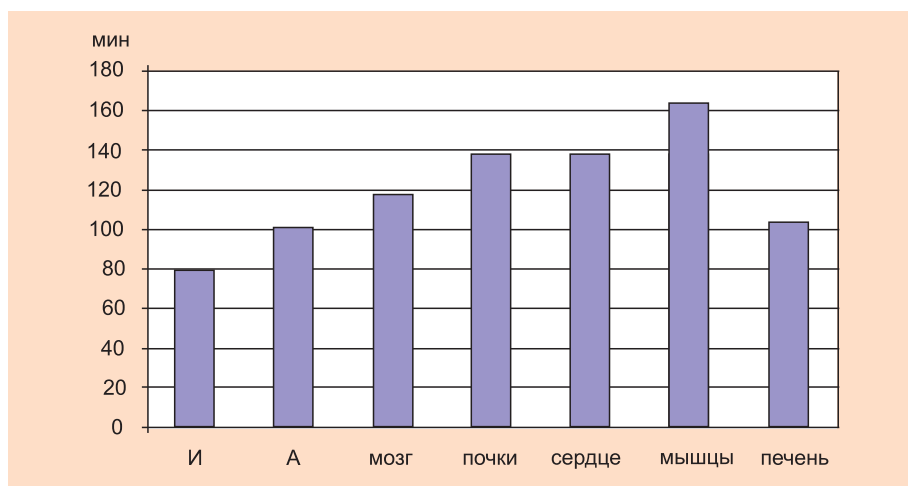


Рис. 64. Влияние экзогенных РНК термоадаптированных животных на длительность предельной переносимости теплового воздействия. И – интактные; А – термоадаптированные животные; мозг, почки, сердце, мышцы, печень – группы животных, которым вводились РНК из соответствующих органов.

Максимально выраженное влияние на физическую работоспособность при тепловом воздействии оказали РНК из мозга адаптированных доноров (рис. 65). Для РНК из печени и сердца это влияние выявлялось на уровне статистических тенденций.

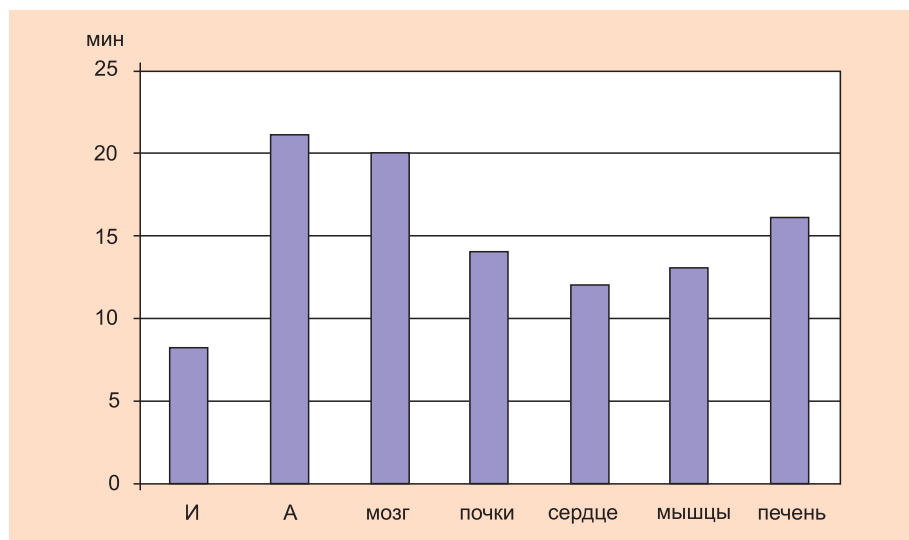


Рис. 65. Влияние экзогенных РНК термоадаптированных животных из различных органов на физическую работоспособность (время предельного плавания, мин) в условиях высокой температуры. Обозначения: И – интактные; А – термоадаптированные животные; мозг, почки, сердце, мышцы, печень – группы животных, которым вводились РНК из соответствующих органов.

Полученные результаты наглядно показывают, что уровень тепловой устойчивости организма существенно зависит от интенсивности белоксинтезирующих процессов в печени, а эффективность механизмов тепловой адаптации – от синтеза специфических белков в мозге и скелетных мышцах. Следовательно, повышение синтеза белков в этих органах, например, за счет физических или гипоксических тренировок, применения соответствующих фармакологических препаратов (ноотропов, актопротекторов) будет способствовать более быстрому формированию структурного следа и достижению завершенной тепловой адаптации организма.

Экспериментальное изучение механизмов адаптации к экстремальным факторам

В исследовательской практике чрезвычайно трудным является определение степени функциональной напряженности органов и систем и тем самым отнесение тех или иных реакций организма к прояв-

лениям адаптации. Для любого фактора, действующего на организм, есть пороговые величины. За порог действия фактора следует принимать минимальное его значение, которое вызывает статистически достоверные изменения показателей от интактной группы, выходящие за пределы их физиологических колебаний. Если же изменения определяемых показателей, достоверно отличаясь от контроля, в течение длительного времени находятся в пределах физиологической нормы, то это следует рассматривать как расширение гомеостатического диапазона регулирования физиологических функций, что является проявлением процесса адаптации [106, 147].

К настоящему времени в литературе еще не сформировалась окончательная точка зрения на вопросы об оптимальных параметрах адаптирующего воздействия (интенсивности, длительности, кратности). Остается неясным и вопрос о возможности развития адаптации после однократного воздействия. В связи с этим на модели импульсно-прерывистой термоадаптации лабораторных животных было проведено сравнительное изучение эффективности режимов адаптации, отличающихся по интенсивности и кратности теплового воздействия. Оценка эффективности адаптации проводилась по динамике среднего времени жизни животных (белых крыс) в термокамере при температуре $+40^{\circ}\text{C}$. Для проведения адаптации животные помещались в термокамеру с заданной температурой на 30 минут, затем после 30-минутного отдыха в термокомфортных условиях повторно помещались в термокамеру. В каждый день термоадаптации проводилось 6 циклов тепловой нагрузки. Заключительное тестирование проводилось через сутки и через неделю после завершения термоадаптации.

Представленные в таблице 16 данные позволяют считать 5-7 дневное адаптирующее воздействие при импульсно-прерывистой схеме адаптации достаточным для формирования повышенной устойчивости организма к экстремальному воздействию. В то же время необходимо отметить, что существует оптимальный диапазон интенсивности адаптирующего воздействия, выход за пределы которого ухудшает протекание адаптивных процессов (рис. 66). Стимул низкой интенсивности оказывается недостаточным для запуска адаптации, а превышающий оптимальный уровень – снижает ее эффективность, вероятно, за счет избыточно большого напряжения регуляторных систем и их истощения.

Таблица 16

**Влияние режимов термоадаптации на тепловую
устойчивость животных
(средние по группам, n=8; % к уровню интактных животных)**

Температура в камере (°C)	Длительность термоадаптации (дни)			
	1	3	5	7
25	100	102	102	104
30	100	108	110	114*
35	104	110	122**	127**
40	103	108	128**	131**
45	94	102	107	112

Примечания:

- 1) отличия от уровня интактных животных достоверны, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$;
- 2) в группе интактных животных среднее время жизни при температуре +40°C составляет 78 ± 1 мин ($n=120$).

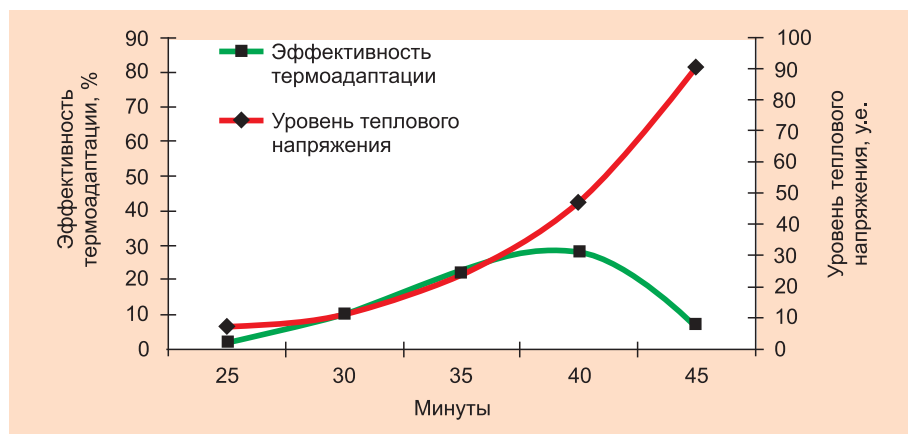


Рис. 66. Взаимосвязь эффективности термоадаптации и уровня теплового напряжения, вызываемого термоадаптирующим воздействием различной длительности.

Несомненный интерес представляет вопрос о соотношении оптимальной интенсивности адаптирующего воздействия со степенью вызываемого им физиологического напряжения. О состоянии физиологического напряжения при гипертермии можно судить по приросту ректальной температуры за фиксированный интервал времени (с учетом

малого интервала прироста ректальной температуры, уровень теплового напряжения выражался в промилях по отношению к исходному уровню). С учетом схемы проводимой термоадаптации, изучалось влияние 30-минутного теплового воздействия разной интенсивности. Полученные результаты нанесены на график относительной эффективности разных режимов 5-дневной термоадаптации (прирост времени жизни, % к уровню неадаптированных животных).

Представленные на рис. 66 данные показывают, что при нарастании интенсивности теплового воздействия уровень теплового напряжения вначале практически не меняется (зона толерантности, нечувствительности к воздействию), затем незначительно повышается, оставаясь в пределах диапазона физиологических колебаний ректальной температуры (зона резистентности, в которой имеющиеся у организма физиологические механизмы обеспечивают поддержание стационарного состояния). Затем отмечается линейный участок, при котором увеличение интенсивности тепловой нагрузки вызывает адекватное и пропорциональное повышение уровня теплового напряжения (зона гомеостатического регулирования). Дальнейшее увеличение интенсивности тепловой нагрузки вызывает динамическое рассогласование, при котором темп роста теплового напряжения существенно опережает темп роста тепловой нагрузки. При этом наибольшая эффективность адаптации соответствует такой интенсивности адаптирующего воздействия, которое близко к верхней границе диапазона гомеостатического регулирования.

Необходимо учитывать, что диапазон гомеостатического регулирования у разных организмов может существенно варьировать. Одним из факторов, определяющим его величину, является исходный уровень резистентности к данному воздействию. В связи с этим в отдельной серии исследования изучалась зависимость эффективности термоадаптации от исходного уровня терморезистентности. По результатам предварительного тестирования тепловой устойчивости была сформирована группа термоустойчивых животных, которая подвергалась термоадаптации по ранее описанной схеме (5-дневная термоадаптация при температуре +40°C). Параллельным контролем выступала недифференцированная по устойчивости группа животных. Результаты исследования структуры термоустойчивости животных до и после адаптации представлены в таблице 17.

Таблица 17

Влияние адаптации на структуру термоустойчивости животных

Группа	До адаптации (доля животных, % от общего числа)			После адаптации (доля животных, % от общего числа)		
	низко устойчивые	средне-устойчивые	высоко-устойчивые	низко устойчивые	средне-устойчивые	высоко-устойчивые
Недифференцированная	19	58	23	6*	52	42*
Термоустойчивая	0	0	100	0	54*	46*

Примечание: * - отличие от уровня неадаптированных животных достоверно, $p < 0.05$, метод точной вероятности Фишера.

В недифференцированной группе термоадаптация привела к перераспределению животных из низко устойчивой группы в среднеустойчивую, а из среднеустойчивой 19% перешло в высоко устойчивую, что отражает достаточно высокую эффективность данной схемы термоадаптации. В то же время в группе термоустойчивых животных после адаптации к температуре практически половина животных снизила свой уровень терморезистентности до среднего, что свидетельствует о неадекватности стандартного режима адаптации для высоко устойчивых животных. В связи с этим режим адаптации высоко устойчивых животных был изменен (температура повышена до $+45^{\circ}\text{C}$). При этом было установлено, что структура устойчивости животных в недифференцированной группе практически не меняется, а в группе термоустойчивых животных большая ее часть сохранила высокий уровень устойчивости (рис. 67). Таким образом, для более устойчивых организмов необходим и более интенсивный режим адаптации, который оказывается неадекватным для животных с низкой и средней устойчивостью.

Следовательно, оптимальный режим адаптации к экстремальному фактору должен подбираться индивидуально, с учетом исходного уровня устойчивости и реактивности организма таким образом, чтобы интенсивность адаптирующего воздействия не выходила за пределы гомеостатического диапазона регулирования физиологических систем. Интенсивность и длительность (а, следовательно, и «доза») адаптирующего воздействия должна быть достаточной для развертывания полного комплекса компенсаторных реакций в ответ на экстремальное воздейст-

вие. При умеренной интенсивности воздействия оно должно быть достаточно длительным. В то же время воздействия, способные по своей интенсивности вызвать состояние динамического рассогласования, при подпороговой длительности могут запускать адаптационные механизмы даже при однократном воздействии. Реализация же этих механизмов требует времени (не менее 5-7 дней).

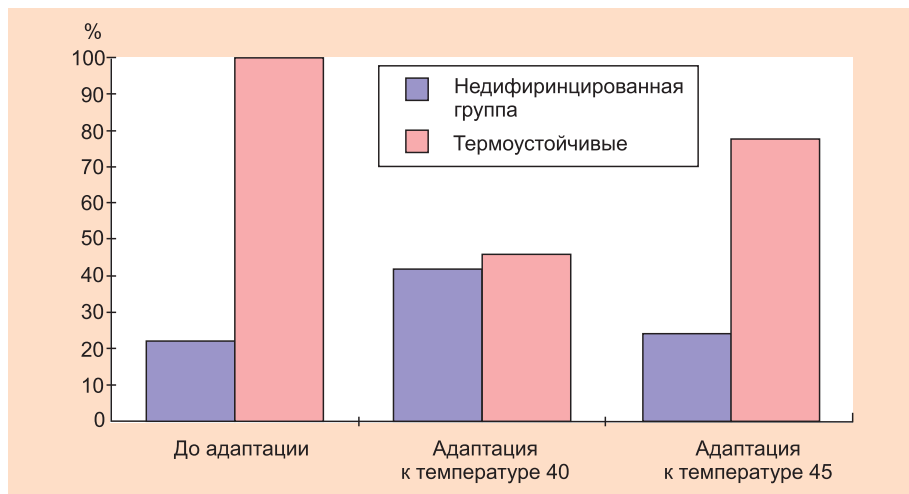


Рис. 67. Влияние режимов адаптации на долю высоко устойчивых животных

С целью проверки этого положения в группе из 30 здоровых добровольцев – мужчин в возрасте 20-25 лет было выполнено исследование термоадаптации при однократном предельно переносимом тепловом воздействии. Исследование выполнено в климатическом комплексе «ТАВАУ», в котором поддерживались следующие климатические параметры: температура воздуха + 45°C, влажность 95%, скорость движения воздуха 0,5 м/с. Добровольцы после исследования функционального состояния и работоспособности в обычных условиях помещались в климатическую камеру, где в соответствии с циклограммой выполняли различные тесты. Весь период пребывания в камере у испытуемых регистрировалась ректальная температура, каждые 15 минут проводился опрос о самочувствии с определением балльных оценок выраженности гипертермии и теплового напряжения. При достижении прироста ректальной температуры на 0,5 градуса испытуемые выполняли тесты умственной работоспособности и операторской деятельности (коррек-

турная проба с кольцами Ландольта в варианте теста «Перекодировка», сложная сенсомоторная реакция с выбором с помощью блока «Резервы» системы «Физиолог-М»).

При приросте температуры ядра тела на 0.8 градусов проводилась активная 5-минутная ортостатическая проба, а при приросте температуры на 1 градус исследовалась физическая выносливость и реакция сердечно-сосудистой и дыхательной систем на дозированную физическую нагрузку. Оценки физической выносливости проводилась с помощью кистевого электродинамометра. Для оценки реакции кардиореспираторной системы на дозированную физическую нагрузку проводилась двухступенчатая велоэргометрическая проба с мощностями нагрузок 85 и 100 Вт, продолжительностью каждой ступени и отдыха между ними 3 минуты. В ходе выполнения пробы регистрировались частота и минутный объём дыхания, ЭКГ в D-S отведении, артериальное давление крови по Короткову.

При достижении порога переносимости гипертермии испытуемые выполняли тесты АСС, Спилберга-Ханина, заполняли анкету термостресса. Критериями порога переносимости гипертермии были резкое ухудшение самочувствия испытуемых и их отказ от дальнейшего пребывания в условиях гипертермии, или достижение ректальной температуры 39,5 градуса.

Сразу после выхода из климатической камеры проводилось взятие крови из локтевой вены для биохимического исследования, взвешивание для определения влагопотери, сбор мочи для биохимического исследования. Из биохимических показателей венозной крови определялись концентрации глюкозы, холестерина, мочевины, креатинина, общего билирубина, общего белка, альбуминов, глобулинов, ионизированного кальция, а также активность трансаминаз и щелочной фосфатазы. Для оценки энергетического обмена определялись концентрации лактата и пирувата с расчетом лактат-пируватного коэффициента. О состоянии процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы судили по содержанию спонтанного и индуцированного малонового диальдегида и активности супероксиддисмутазы. Для оценки особенностей эндокринной регуляции радиоиммунными методами определялась концентрация инсулина и кортизола в крови, а в моче - концентрация 17-ОКС. В моче определялись концентрации и часовая экскреция мочевины, креатинина, общего азота, органических кислот.

С недельным интервалом такое исследование повторялось дважды.

Для оценки степени напряжения терморегуляторных систем определялась динамика ректальной температуры, темп влагопотерь, динамика частоты сердечных сокращений в состоянии относительного покоя во время теплового воздействия. По этим показателям рассчитывался индекс теплового напряжения (ИТН):

$$\text{ИТН} = 2.5 \cdot dT + 0.125 \cdot W + 0.012 \cdot df, \quad \text{где}$$

dT - прирост ректальной температуры (градус), W - темп влагопотерь (г/мин), df -прирост частоты сердечных сокращений (уд/мин).

Очевидно, что у лиц с разной степенью термочувствительности скорость нарастания индекса теплового напряжения будет отличаться. Поэтому мы рассчитывали индекс термочувствительности (ITermo) как отношение ИТН к длительности теплового воздействия (в часах).

Представленные в таблице 18 данные отражают основные показатели, для которых адаптационные изменения носят наиболее существенный характер.

Таблица 18

**Основные изменения,
выявляемые в ходе адаптации к гипертермии**

№ п/п	Показатель	Тепловое воздействие		
		1	2	3
1	Время переносимости гипертермии (мин)	69.4±1.7	87.4±2.4***	93.8±2.4***
2	Темп роста ректальной температуры (град/ч)	2.20±0.10	1.61±0.07 ***	1.44±0.07 ***
3	Темп влагопотерь (грамм/час)	1048±107	760±71*	709±70*
4	Индекс термочувствительности (усл. ед.)	8.3±0.3	6.8±0.3***	6.5±0.4***
5	Индекс ортостатической неустойчивости (усл. ед.)	251±19	252±31	358±50*
6	Показатель баланса торможения и возбуждения в ЦНС (усл. ед.)	-0.16±0.20	+0.35±0.27*	+0.48±0.21**
7	Коэффициент мышечной выносливости (усл. ед.)	0.49±0.03	0.53±0.03	0.57±0.03*
8	Лактат/пируватный коэффициент (усл. ед.)	16.8±1.3	12.3±1.0*	13.6±1.0*
9	Креатинин в крови (ммоль/л)	106.4±4.2	105.4±5.0	91.5±3.7*
10	Кортизол	910±44	865±41	720±31*

Примечание: отличия от 1 исследования достоверны, * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$

Начиная со второго исследования, у испытуемых отмечаются выраженные адаптационные сдвиги, сопровождающиеся снижением на 20-25% темпа роста ректальной температуры, темпа влагопотерь, индекса термочувствительности, сменой избыточно возбужденного состояния ЦНС на состояние с преобладанием тормозных процессов. Указанные сдвиги функционального состояния испытуемых приводят к увеличению предельной длительности пребывания в термокамере на 25%. К третьему исследованию адаптационные сдвиги становятся еще более выраженными и обеспечивают увеличение времени предельного пребывания в условиях гипертермии в среднем на 35%.

Индивидуальный анализ выраженности адаптационных изменений показал их большую вариабельность. Так, у 20% испытуемых повторное тепловое тестирование не выявило нарастания термоустойчивости, у 33% испытуемых значения прироста времени предельной переносимости гипертермии находились в диапазоне 10-30%, а у 27% добровольцев однократное термоадаптирующее воздействие более чем в 1.5 раза увеличивало время переносимости теплового воздействия.

Методом множественного корреляционного анализа было установлено, что у лиц с более высокой исходной терморезистентностью адаптационные изменения выражены слабее ($r=-0.67$, $p<0.05$). В то же время длительность переносимости повторного теплового воздействия достаточно существенно связана с индивидуальной эффективностью термоадаптационных процессов ($r=+0.68$, $p<0.05$).

С помощью стандартной процедуры Z-нормирования по результатам оценки переносимости повторного теплового воздействия группа испытуемых - добровольцев была разбита на три подгруппы: с низкой, средней и высокой способностью к термоадаптации. Основные показатели, позволяющие различать эти подгруппы, представлены в таблице 19.

Для группы с низкой эффективностью адаптационных реакций характерна более высокая исходная длительность переносимости гипертермии и отсутствие ее увеличения после адаптирующего воздействия, более высокий уровень лейкоцитов и эозинофилов в периферической крови, более низкий уровень 17-оксикортикостерона в моче, низкая активность аспаратаминотрансферазы крови.

Для группы со средним уровнем эффективности адаптивных процессов характерен средний уровень исходной терморезистентности и увеличение ее на $28\pm3\%$ при повторном тестировании, более высокий

уровень кортизола в крови, высокая эффективность аэробного окисления (низкий уровень лактат/пируватного коэффициента после дозированной физической нагрузки), высокая степень психологического комфорта, хорошее самочувствие, спокойствие, уверенность в себе.

Таблица 19

Основные отличия в группах с низкой, средней и высокой эффективностью термоадаптации (средние по группам, $M \pm m$)

Показатель	Единицы измерения	Эффективность термоадаптации		
		низкая	средняя	высокая
Длительность переносимости гипертермии до адаптации	мин	76 $\pm$ 1	70 $\pm$ 2	61 $\pm$ 3 ***
Длительность переносимости гипертермии после адаптации	мин	79 $\pm$ 3	91 $\pm$ 4 **	96 $\pm$ 4 ***
Эффективность адаптации	%	4 $\pm$ 3	28 $\pm$ 3**	58 $\pm$ 3***
Лейкоциты	тысяч в мкл крови	8,6 $\pm$ 0,7	5,8 $\pm$ 0,2*	6,8 $\pm$ 0,6*
Эозинофилы	%	2,0 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3*	1,0 $\pm$ 0,3**
17-оксикортикостерон в моче	мкмоль/л	1,76 $\pm$ 0,19	2,24 $\pm$ 0,32	2,65 $\pm$ 0,41*
Кортизол в крови	нмоль/л	437 $\pm$ 70	531 $\pm$ 64	320 $\pm$ 14
γ -Глобулины	%	18,4 $\pm$ 1,4	19,1 $\pm$ 1,9	21,3 $\pm$ 1,8*
β -Глобулины	%	15,0 $\pm$ 1,1	13,9 $\pm$ 1,0	12,3 $\pm$ 1,5*
Общий билирубин	мкмоль/л	14,6 $\pm$ 1,7	15,2 $\pm$ 2,8	11,0 $\pm$ 0,5*
АСТ	МЕ/л	19,2 $\pm$ 1,9	22,4 $\pm$ 2,2	30,7 $\pm$ 6,1*
Лактат/пируват после нагрузки	отн.ед.	27,3 $\pm$ 3,5	18,1 $\pm$ 3,6*	26,5 $\pm$ 5,9
Психологический комфорт	баллы	32,9 $\pm$ 1,4	38,4 $\pm$ 2,4*	37,2 $\pm$ 2,2
Самочувствие	баллы	4,4 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,5*	5,4 $\pm$ 0,4*
Бодрость	баллы	4,3 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,4*
Спокойствие	баллы	4,6 $\pm$ 0,2	5,9 $\pm$ 0,4**	5,2 $\pm$ 0,3
Уверенность в себе	баллы	4,7 $\pm$ 0,2	5,9 $\pm$ 0,4*	5,2 $\pm$ 0,3

Примечание: отличия от уровня группы с низкой эффективностью достоверны, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Для группы с высоким уровнем эффективности адаптивных процессов характерно увеличение времени переносимости теплового воздействия после адаптации в 1,5 раза при несколько сниженном уровне ис-

ходной терморезистентности. Уровень экскреции с мочой метаболитов стероидов более высокий, а фоновый уровень кортизола в крови более низкий, чем в других подгруппах. Обращает на себя внимание, что фоновые показатели гемодинамики, включая индексы симпатикотонии, в подгруппах не отличаются.

Корреляционный анализ взаимосвязей показателей эффективности термоадаптации в подгруппах (табл. 20) показал, что физиологические, биохимические и психофизиологические механизмы регуляции адаптивных реакций могут существенно отличаться в зависимости от принадлежности к определенной подгруппе адаптивности.

Таблица 20

**Матрица значимых коэффициентов корреляции показателя
эффективности адаптации в зависимости от его уровня**

Показатель	Низкая адаптивность	Средняя адаптивность	Высокая адаптивность
Кортизол в крови			-0.52
17-ОКС в моче		+0.51	-0.54
Органические кислоты в моче	+0.51	+0.54	-0.57
Коэффициент кислотообразования			-0.72
Глюкоза в крови			-0.78
Эозинофилы			-0.52
Мочевина в моче		+0.53	
МДА спонтанный	-0.51	-0.71	
Лактат/пируватный коэффициент		-0.70	
Альбумины		-0.70	
$\alpha 2$ -Глобулин		-0.79	
Щелочная фосфатаза		-0.55	
Общий белок в крови	+0.69		
Инсулин в крови	-0.73		
Психологический комфорт		+0.65	
Спокойствие		+0.63	
Уверенность в себе		+0.63	
Коэффициент эрготропности	-0.84	+0.64	+0.54
Индекс Робинсона в покое	-0.85	+0.59	+0.54
ЧСС в покое	-0.78		
МОК в покое	-0.57		
МОК при нагрузке	+0.53		
Индекс толерантности миокарда к нагрузкам		+0.69	

У людей с высокой адаптивностью негативное влияние на эффективность термоадаптации оказывает высокий уровень глюкокортикоидов в крови и связанные с ними гипергликемия и высокий уровень органических кислот в моче. Следовательно, для оптимизации процессов адаптации у людей с высоким уровнем ее эффективности, необходимо снижать выраженность стресс-реакции. С этой целью могут использоваться представители фармакологического класса дневных транквилизаторов, оказывающих стресс-протекторный эффект без седативного действия (малые дозы фенибута, грандаксина, пирроксана). Вторым фактором, снижающим эффективность адаптации у людей этой группы, является эозинофилия, отражающая гиперреактивность иммунной системы.

Для группы со средним уровнем эффективности адаптационных процессов лимитирующими факторами выступают метаболические процессы: перекисное окисление липидов, анаэробный гликолиз, диспротеинемия. Повышенный фон стероидов при этом является фактором поддержания адаптации, что находит отражение в смене знака корреляционных связей показателя эффективности адаптации с кортизолом и уровнями экскреции с мочой мочевины, органических кислот и метаболитов стероидов. Важным фактором поддержания высокого уровня адаптивных возможностей у этой группы лиц является сохранение высокого уровня самооценки своего самочувствия, поддержание активности эрготропных центров вегетативной нервной системы.

При необходимости фармакологической оптимизации адаптивных реакций у лиц этой группы особенно перспективными могут быть представители фармакологического класса актопротекторов (бемитил, томерзол), которые способны наряду с прямым адаптогенным действием активизировать синтез ферментов антиоксидантной защиты, поддерживать эффективность окислительного фосфорилирования. Кроме того, по нашим данным, применение бемитила и томерзола оказывает существенное влияние на эндокринную систему. Так, на фоне введения бемитила уровень АКТГ в крови повышается в среднем на 20%, а при применении томерзола - на 50%.

Для группы людей с низким уровнем адаптивных возможностей сохраняется отрицательное влияние перекисного окисления липидов, однако большее значение имеет гипопроteinемия, чаще всего связанная с нарушениями белоксинтезирующей функции печени. Адаптивные возможности таких лиц в основном связаны не с эрготропной, а трофотропной стратегией, ориентированной на пополнение энергетических и пластических резервов организма. Об этом свидетельствуют отрицатель-

ные корреляционные связи с коэффициентом эрготропности, индексом Робинсона, значениями частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения. Обращает на себя внимание, что менее эффективно адаптация идет на фоне повышения уровня инсулина в крови. Это может быть связано как с тем, что у здоровых людей повышение уровня инсулина чаще всего возникает как компенсаторная реакция на выброс контринсулярных факторов (глюкокортикоиды, катехоламины), нарушающих трофотропные процессы, так и с вмешательством инсулина в работу гипоталамо-гипофизарной системы.

Фармакологическая коррекция адаптивных реакций у таких людей должна быть направлена на активизацию пластического и энергосинтезирующего обменов и носить преимущественно субстратный и кофакторный характер (аминокислоты, витамины, микроэлементы, предшественники нуклеотидов).

Оценка процесса адаптации, по мнению многих авторов, должна строиться на основе учета степени напряжения на первых его этапах, обратимости показателей напряжения основных физиологических функций и степени оптимальности функционирования организма на завершающем этапе. Оценка по этим критериям должна учитывать разные уровни морфофункциональной организации и, прежде всего, состояние таких ведущих систем, как центральная нервная, гипофиз-адреналовая и симпатико-адреналовая [140, 149, 212, 224, 226].

Самостоятельный интерес для анализа представляют данные об изменении взаимоотношений различных показателей функционального состояния в ходе адаптации к гипоксии. С этой целью 10 испытуемых-добровольцев ежедневно в течение трех дней подвергались импульсно-прерывистой гипоксической тренировке к высоте 5000 м. Для оценки устойчивости сформировавшейся адаптации через одни и пять суток после завершения адаптации проведено повторное определение особенностей индивидуального реагирования на гипоксическое воздействие.

До адаптации часовое воздействие гипобарической гипоксии (барокамера, высота 5000 м) характеризовалось увеличением частоты сердечных сокращений, как в покое, так и при дозированной физической нагрузке на 15-20% при стабильном уровне артериального давления. Выполнение дозированной физической нагрузки мощностью 150 Вт по сравнению с фоновыми данными сопровождалось снижением толерантности миокарда к нагрузке на 20%. Физическая работоспособность по тесту PWC_{170} падала на 27-30%. Минутный объем дыхания в покое и при нагрузке увеличивал-

ся в среднем на 18-64%. Повышение лактат/пируватного коэффициента в условиях гипоксии при относительном покое на 39% был связан со снижением уровня пирувата на 30% при стабильном уровне лактата. В ответ на дозированную физическую нагрузку прирост лактата составил 60% от уровня покоя, а пирувата - 39%, что обуславливало дополнительный рост лактат-пируватного коэффициента на 14%.

Со стороны центральной нервной системы отмечалось увеличение на 20% латентного времени простой сенсомоторной реакции, снижение скорости переработки сенсомоторных информационных сигналов на 16%, ухудшение показателей качества операторской деятельности (процент ошибок возрос более чем в 3 раза). Реактивная тревожность имела тенденцию к повышению на 10% ($p < 0,1$), другие показатели состояния психических процессов в условиях гипоксии практически не менялись.

Оценка направленности изменений регистрируемых показателей свидетельствует, что через сутки после завершения импульсно-прерывистой экспресс-адаптации пребывание испытуемых на высоте 5000 м протекало с меньшим напряжением физиологических систем. В состоянии оперативного покоя частота сердечных сокращений была достоверно меньше, чем до адаптации. Уровень систолического и диастолического артериального давления равномерно снижался в среднем на 4 мм рт.ст., пульсовое давление при этом не менялось. Ярким эффектом адаптации явилось снижение легочной вентиляции в покое (минутный объем дыхания снизился примерно на 2 л/мин). Характер этих изменений сохранялся и при выполнении дозированной физической нагрузки (повышение PWC_{170} на 11%).

Проведение высотной адаптации привело к улучшению показателей психологического комфорта и операторской деятельности в условиях гипоксии. Так, показатели бодрости и уверенности в себе возросли на 11-12%, выраженность симптомов горной болезни снизилась на 36%, умственная работоспособность по тесту "Перекодировка" повысилась на 7%. Латентное время простой сенсомоторной реакции и ошибка зрительно - моторного слежения снизились на 3-4%.

Данные, характеризующие устойчивость основных физиологических эффектов импульсно-прерывистой адаптации к гипоксии представлены в таблице 21. Их динамика свидетельствует о том, что сформировавшаяся в результате проведения импульсно - прерывистой высотной тренировки адаптация носит незавершенный, неустойчивый характер. Однако возникшие при этом изменения факторной структуры функционального состояния позволяют анализировать механизмы запуска адаптивных процессов.

Таблица 21

**Устойчивость физиологических проявлений эффекта 3-дневной
импульсно-прерывистой схемы экспресс-адаптации человека к
гипоксии**

№	Показатель	Условия исследования	Исходные данные «Высота 1»	в % к исходным данным	
				через 1 день после тренировки «Высота 2»	через 5 дней после тренировки «Высота 3»
1	Частота сердечных сокращений (уд/мин)	покой	97±10	-6*	+8*
2	Ударный объем (мл)	покой	69±6	+2	-9*
3	Минутный объем кровообращения (л/мин)	покой	6,7±0,8	-3	-6*
4	Частота дыхания (ед./мин)	покой	17±0,6	-7*	0
5	Минутный объем дыхания (л/мин)	покой	10,4±2,7	-18*	-14*
5	Индекс толерантности миокарда (усл. ед.)	нагрузка 150 Вт	13,4±1,2	-3	+3
6	PWC ₁₇₀ (Вт)	нагрузка 150 Вт	196±22	+11*	+5

Примечание: * - отличия от уровня «Высота 1» достоверны, $p < 0,05$.

Результаты мультифакторного анализа массивов данных, характеризующих функциональное состояние и работоспособность человека в условиях гипоксии до и после высотной адаптации представлены в таблице 22.

Общим для всех изучаемых состояний был фактор гемодинамического обеспечения нагрузки, в который с положительными весами входили минутный объем кровообращения и систолическое артериальное давление при нагрузке, а также индекс толерантности миокарда к нагрузкам. Отрицательный полюс данного фактора был представлен индексом Квааса, отражающего степень детренированности миокарда. Значимость этого фактора в структуре функционального состояния нарастает в условиях гипоксии и нормализуется после адаптации.

Также общим для всех изучаемых состояний был фактор реакции сердечных сокращений на нагрузку, в который с положительными весами вошла ЧСС при нагрузке, а с отрицательными - показатель PWC₁₇₀ и производительность механической работы сердца. Значимость этого фактора повышалась в условиях гипоксии, причем во время периода экстренной адаптации она сохранялась даже на несколько большем уровне.

Таблица 22

Изменения факторной структуры функционального состояния
испытателей в условиях гипоксии под влиянием импульсно-
прерывистой высотной адаптации

Обозначение фактора	Наименование (интерпретация) фактора	Показатели, входящие в структуру фактора со знаками		Вес фактора в структуре функционального состояния (%) в условиях		
		+	-	нормоксии	гипоксии до адаптации	гипоксии после адаптации
F1	Гемодинамическое обеспечение нагрузки	МОКн, АДСн, ИТМ	IQн	21	25	22
F2	Реакция ЧСС на нагрузку	ЧССн	PWC _{170'} , ПМРС	15	21	23
F3	Легочная вентиляция при нагрузке	МОДн	ИЗВД	0	15	13
F3.1	Легочная вентиляция у лиц с напряжением гемодинамики покоя	МОДн, IQ	МОК	12	0	0
F4	Напряжение сердечно-сосудистой системы в покое	АДС, АДД, ЧСС, МОК		0	9	0
F4.1	Артериальное давление в покое	АДС, АДД		12	0	0
F4.2	Напряжение хронотропной функции миокарда	ЧСС, МОК		12	0	6
F5	Минутный объем дыхания в покое	МОД, ЧД		0	9	13
F6	Утомление миокарда при нагрузке	АДДн, IQн	МОКн, ИТМ	10	0	10
F6.1	Утомление миокарда	АДД, IQ	МОК	0	4	0
F7	Активация нервной системы	ЛП ПЗМР, ЛП СЗМР, КГР, МОД		11	3	0
F7.1	Ухудшение качества операторской деятельности	% ошибок СЗМР	КГР, МОД	0	4	0
F7.2	Активация гемодинамики для поддержания сенсомоторики	ЛП ПЗМР, ЛП СЗМР	МОК	0	10	9
F7.3	Качество операторской деятельности	% ошибок СЗМР		7	0	4

Примечание: 1) индекс “н” обозначает определение показателя при дозированной физической нагрузке

В обычных условиях деятельности фактор легочной вентиляции был характерен только для лиц с неадекватной гемодинамикой покоя (низкие значения минутного объема кровообращения, детренированность миокарда). В условиях гипоксии он был значим у всех испытуемых, а проведенная адаптация незначительно повлияла на его значимость. Если в условиях нормоксии в состоянии покоя не выявляется фактор напряжения гемодинамики покоя (регуляция артериального давления, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения описывается разными факторами, фактор утомления миокарда в покое не значим), то в условиях гипоксии отмечается напряжение механизмов регуляции гемодинамики покоя (объединение артериального давления, частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения в один фактор, появление фактора утомления миокарда в покое). В результате адаптации происходит снижение степени напряжения механизмов регуляции кровообращения (снижение выраженности корреляционных связей с распадом соответствующих факторов).

Интересную динамику имеют факторы, описывающие психофизиологические функции. Так, в нормоксических условиях скоростные характеристики сенсомоторных реакций зависят от уровня активации нервной системы, а качество операторской деятельности выступает как независимый фактор. В условиях гипоксии для поддержания скоростных свойств сенсомоторных реакций оказывается необходимым активация гемодинамики, а снижение степени активации ЦНС приводит к ухудшению качества операторской деятельности. Проведенная адаптация приводила к промежуточному варианту факторной структуры – восстанавливалась нормоксическая регуляция качества деятельности, но для поддержания высокого уровня скорости сенсомоторных реакций необходимо поддержание определенного уровня гемодинамики.

Представленные данные показывают, что перестройка факторной структуры функционального состояния операторов в ходе адаптации к экстремальному воздействию позволяет оценить основные направления и степень завершенности физиологических механизмов адаптации.

Таким образом, проведенное изучение физиологических механизмов адаптации к экстремальным воздействиям показало, что оптимальный уровень адаптирующего воздействия должен соотноситься с реактивностью основных физиологических систем и уровнем резистентности организма к конкретному фактору. Запуск механизмов адаптации может осуществляться при однократном воздействии достаточной длительности и интенсивности, приближающейся к границе гомеостатического диапазона

регулирования, однако их реализация требует более продолжительного времени. По эффективности механизмов срочной адаптации возможно дифференцировать людей на определенные типы, характеризующиеся разной выраженностью адаптационных свойств и реализацией разной стратегии адаптации. В периоде перехода от срочных реакций адаптации к долговременным ключевое значение имеет повышение эффективности каскада транспорта кислорода. В зависимости от периода адаптации и индивидуальных особенностей организма, выраженности его адаптационных свойств возможно построение патогенетически оправданной индивидуальной стратегии фармакологической коррекции адаптации к конкретному фактору. Изучение динамики факторной структуры состояния в ходе адаптации позволяет оценивать стратегию ее реализации.

Фармакология адаптационных процессов

Фармакология адаптационных процессов – одно из ключевых направлений «фармакологии здорового человека», являющихся связующим звеном физиологии и биохимии адаптации, медицины экстремальных состояний, спортивной и военной медицины, производственной медицины, экологической медицины, иммунофармакологии, нейрофармакологии, эндокринологии, а также фитохимии и фармакогнозии.

К настоящему времени предложено значительное количество средств, способных ускорять процессы адаптации, стимулировать защитные силы организма, повышать его работоспособность и резистентность в ходе приспособления к неблагоприятным эколого-профессиональным факторам. Препараты, обладающие такими свойствами, Н.В.Лазарев [134] назвал адаптогенами. Эти вещества с большим успехом применяются для повышения физической выносливости и умственной работоспособности. Адаптогены все более широко применяются в клинической практике при комплексном лечении ослабленных больных, в процессе медицинской реабилитации.

В настоящее время имеется достаточно большой материал, свидетельствующий об их положительном действии на здоровых людей, выполняющих тяжелую физическую и умственную работу (в том числе и в условиях Крайнего Севера и других тяжелых климатических условиях), на спортсменов, на лиц, ослабленных различными заболеваниями и вредными воздействиями.

NB! Общим эффектом для всех адаптогенов является неспецифическое повышение функциональных возможностей

(состояние повышенной неспецифической резистентности), повышение приспособляемости (адаптации) организма при осложненных условиях существования.

Адаптогены практически не меняют нормальных функций организма, но значительно повышают физическую и умственную работоспособность, переносимость нагрузок, устойчивость к различным неблагоприятным факторам и сокращают сроки адаптации к ним.

В работе В.М.Виноградова и Ю.Г.Бобкова [53] сформулированы общие задачи в области фармакологии адаптации, которые могут быть сведены к следующему:

- ускорить достижение и расширить границы срочной адаптации, перевести пассивную ее форму в активную, т.е. по возможности максимально сохранить дееспособность организма в условиях экстремальных воздействий (в том числе – гипоксии);
- повысить скорость достижения, выраженность и устойчивость как долговременной адаптации к воздействию отдельных факторов, так и перекрестной;
- улучшить течение восстановительных процессов, предупредить истощение резервов и срыв адаптации, препятствовать развитию синдромов дизадаптации, ускорить реадаптацию организма в реабилитационном периоде.

Действие адаптогена должно быть неспецифично и универсально, то есть под его влиянием должна повышаться устойчивость к действию основных природных (физическая нагрузка, гипоксия, холод и т.д.) и техногенных (кинетозы, вибрации) экстремальных факторов. Положительные эффекты при его применении должны осуществляться за счет оптимизации обменных процессов, защиты тканевых структур от деструкции. Повторные введения адаптогена приводят к формированию «системно-структурного следа адаптации».

По своему происхождению адаптогены могут быть разделены на две группы: природные и синтетические. Источниками природных адаптогенов являются наземные и водные растения, животные и микроорганизмы. К преимуществам природных адаптогенов относятся их малая токсичность, широта терапевтического действия, отсутствие фазы отрицательного последствия и привыкания вследствие длительного применения.

Природные адаптогены могут повышать физическую работоспособность у здоровых людей (считается, что в основном через нервную и гипотиз-адреналовую системы), устойчивость организма к гипоксии,

радиации, жаре и к холоду и другим негативным воздействиям, они снижают ощущение усталости и вызывают хорошее самочувствие.

NB! Под действием адаптогенов мышечная работа характеризуется более экономичным расходом энергетических ресурсов организма, усиливаются окислительные процессы, связанные с фосфорилированием, улучшается энергетический обмен, по-видимому, за счет усиления аэробных реакций и использования в качестве источника энергии не только углеводов, но и липидов.

В основу классификации адаптогенов положен принцип группировки по источнику их получения (растительные, животного происхождения, минеральные, синтетические)

Препараты растительного происхождения.

Монопрепараты – настойка и жидкий экстракт женьшеня; настойка лимонника; жидкий экстракт элеутерококка; жидкий экстракт левзеи; экдистерон; настойка аралии; сапарал; настойка, жидкий экстракт эхинацеи; имунал; настойка стеркулии; настойка заманихи.

Препараты этой группы оказывают мягкое стимулирующее действие, которое проявляется в повышении физической и умственной работоспособности, настроения, общей самооценки состояния, ослаблением утомления и симптомов общей астенизации. В результате активации через геномный аппарат клеток адаптивного синтеза РНК и белков возрастает активность многих ферментов энергетического и пластического обмена, интенсифицируются репарационные и восстановительные процессы.

Комбинированные препараты – Адаптон, Апитонус, Леветон, Фитотон, Элтон, Сафинор, эликсир «Грааль», бальзам «Вигор», сложная настойка «Витасти́м», эликсир «Святогор», эликсир «Антистресс Мен'с формула», «Антистресс Леди'с формула», «Энерготоник», бальзам «Мономах», «Яньшен Хубао», «Женьшень королевское желе» и др.

Немаловажным достоинством растительных адаптогенов является ускорение процессов регенерации, репарации, иммуномодулирующее действие, при нормализующей умеренной стимуляции функции эндокринной системы и стимуляции половой функции.

Препараты животного происхождения – пантокрин, рантарин, пантогематоген (экстракт из неокостенелых рогов марала, изюбря или пятнистого оленя), мускус (секрет мускусной железы кабарги), рог носорога (при истощении и импотенции, как антитоксическое и жаропонижающее средство), порошок из костей тигров и медведя, свежая и консервированная кровь и мышцы змей (особенно японского ужа), кожа и мясо

ежа, экстракт из свежих улиток, порошок из сушеных сверчков, раковины жемчужницы, пауки и скорпионы (как успокаивающее, наркотическое и антиоксическое средство), червяки, пиявки, продукты пчеловодства (перга, цветочная пыльца, маточное молочко, комбинированные препараты из женьшеня и маточного молочка пчел), сотовый мёд из рамок многолетней экспозиции, мёд с препаратами адаптогенов (женьшенем, родиолой розовой, левзеей и другими), препараты из морских и океанических животных (морских львов и других млекопитающих, морских черепах), моллюсков и иглокожих (кукумарий, мидий, морского гребешка) и др.

Препараты минерального происхождения – мумие, лёнкин (нефтяное мумие).

Синтетические препараты – дибазол, бемитил, томерзол.

Прием адаптогенов ведет к перестройке обмена веществ и оптимизации биохимической адаптации организма к широкому кругу неблагоприятных воздействий. Наблюдается ослабление негативных биохимических и функциональных сдвигов, в том числе катаболических сдвигов углеводного, жирового и белкового обменов; улучшение вхождения глюкозы в клетки, мобилизация и окисление липидов, предупреждение истощения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем при чрезвычайных воздействиях.

Адаптация и тренировочный процесс

Адаптация организма к повторным физическим нагрузкам, помимо совершенствования психического и нервного обеспечения двигательных актов, включает [52]:

- а) оптимизацию энергетического обеспечения субстратами окисления;
- б) уменьшение двигательной гипоксии в результате улучшения функционирования систем кровообращения и дыхания;
- в) увеличение числа и пропускной способности мышечных митохондрий – один из основных факторов, лимитирующих выполнение максимальных нагрузок спортсменами высокой квалификации.

Под влиянием нагрузок тренирующего характера в адаптированном организме спортсмена наблюдаются [33]:

- увеличение активности ключевых ферментов гликолиза в скелетных мышцах и миокарде (гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируватдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы), а также ферментов транспорта и

окисления свободных жирных кислот с длинной ацильной цепью, что позволяет ускорить вовлечение в обмен основных источников энергии;

- увеличение активности ключевых ферментов глюконеогенеза в печени и коре почек (пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы) и вовлечение в процессы липолитических ферментов жировой ткани, что приводит к бесперебойному снабжению сокращающихся мышц основными источниками энергии;

- увеличение активности ферментов окисления в цикле трикарбоновых кислот в митохондриях (цитратсинтетазы, изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы, малатдегидрогеназы), в результате чего в 1,5-2 раза увеличивается скорость окисления пирувата, ацильных остатков триглицеридов, сукцината, ускоряется утилизация лактата в скелетных и сердечной мышце;

- увеличение количества миоглобина в скелетных мышцах и миокарде (увеличение тканевых резервов кислорода, облегчение его диффузии через мембраны и клеточные среды);

- увеличение активности митохондриальных ферментов, окисляющих НАДН (НАДН-дегидрогеназы, НАДН-цитохром С-редуктазы), а также цитохромного участка дыхательной цепи (цитохромов С, b и a, цитохромоксидазы), что повышает способность активно работающих скелетных мышц полнее использовать кислород и быстрее окислять различные субстраты. Уменьшается кислородная задолженность, увеличивается доля АТФ, получаемой окислительным фосфорилированием в митохондриях, повышается содержание АТФ и креатинфосфата в тканях;

- увеличение общего количества митохондрий в единице объема мышц, плотности митохондрий, количества в них гребней, содержание в них белка;

- повышение способности мышц экстрагировать из протекающей крови кислород, формирование рабочей гипертрофии мышц, гиперплазии мышечных волокон, увеличение числа капилляров и совершенствование механизмов регуляции местного кровотока;

- увеличение максимального поглощения кислорода, повышение производительности миокарда, снижение степени напряжения функциональных систем организма при нагрузке;

- улучшение функционирования нервных связей, обуславливающих на разных уровнях системной организации организма координацию и осуществление двигательных актов, экономное использование движений и мышечной силы.

Стресс-лимитирующие свойства адаптогенов

Повышение устойчивости организма к стрессу не связано с психоседативным действием, которое не наблюдается при приеме адаптогенов. Например, при стрессе в плазме крови накапливается ингибитор захвата глюкозы и гексокиназной реакции, локализующийся в липопротеинах, а подавляющее влияние ингибитора снимается в результате применения препаратов элеутерококка.

NB! Стресс-лимитирующие свойства адаптогенов и многих других растений проявляются в их способности отдалять стадию истощения и продлевать стадию резистентности общего адаптационного синдрома Г.Селье.

Они вызывают следующие феномены:

- препятствуют гипертрофии надпочечников;
- уменьшают число эрозивных поражений слизистой оболочки желудка, что порой механистически трактуется (преимущественно в литературе, написанной клиницистами, а не физиологами или фармакологами) как «противоязвенное», а не стресспротекторное свойство;
- уменьшают потерю массы вилочковой железы, селезенки.

Следовательно, фитоадаптогены препятствуют развитию триады Селье, характерной для стадии истощения. Одновременно с этим они увеличивают сопротивляемость и дееспособность организма. На примере экстракта элеутерококка это было четко показано И.И.Брехманом (1977).

Banerjee U., Izquierdo J.A. [283] изучали на белых мышах антистрессовые свойства и способность препаратов женьшеня (*P.Ginseng*) снижать выраженность утомления при сравнении с пирацетамом. Оба препарата (женьшеня и пирацетама) вводили в питьевую воду в течение

16-18 дней, а также дополнительно однократно путем инъекции, за 30-60 мин до начала эксперимента. И пирацетам, и женьшень проявляли хорошее противострессовое действие на моделях электрошокового и теплового стресса, по сравнению с контрольными животными. При стрессе усталости во время теста принудительного плавания, применение женьшеня обеспечивало эффективную адаптацию к усталости как самцов, так и самок. Пирацетам в этом исследовании снижал проявления усталости только у мышей-самцов.

Адаптогены и стресс–аналгезия

Противоальтеративное, антидеструктивное действие адаптогенов и ряда других растений не ограничивается влиянием на слизистую оболочку желудка и тимико-лимфатический аппарат. Ограничение объема и тяжести повреждения на их фоне носит не органотропный, тканеспецифичный, а системный характер и реализуется за счет собственных метаболитов, мобилизации каскадов защиты организма. Посредниками их действия являются, например, половые гормоны, инсулин и РНК-полимераза, обеспечивающие анаболический эффект адаптогенов, β -эндорфины, различные цитокины, натуральные киллеры, а также некоторые ферменты (супероксиддисмутаза) и катехоламины [30, 55, 323, 326].

Так, было показано [30], что физическая работа высокой интенсивности уже через 15 минут вызывает у лабораторных животных угнетение включения радиоактивного фосфора в информационную и рибосомальную РНК почек на 70 и 50% соответственно. Спустя 2 часа отдыха скорость синтеза нуклеиновых кислот в почках восстанавливалась почти до исходных значений. Включение ^{14}C -оротовой кислоты в рибосомальную и информационную РНК скелетных мышц угнеталось на 45 и 77% соответственно, активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы в ядрах печени и скелетных мышц угнеталась на 85 и 64%, а восстановление этих показателей происходило только к концу четвертого часа периода отдыха. Применение элеутерозидов и панаксазидов замедляло снижение активности РНК-полимераз ядер скелетных мышц и печени и ускоряло их возвращение к исходному уровню (через 2 часа отдыха) с формированием фазы суперкомпенсации по этому показателю в диапазоне 3-8 часов отдыха.

Эндогенная аналгезия, развивающаяся с участием опиатных систем, является одним из наиболее постоянных компонентов реакции организма на действие таких чрезвычайных раздражителей эмоциональной и физической природы, как иммобилизация, боль, охлаждение и тяжелая физическая работа [110, 112]. Вероятно, вызываемый эндогенными и экзогенными опиатными агонистами обезболивающий эффект реализуется с участием норадрен-, серотонин- и ацетилхолинергических систем [95].

Важное значение имеет взаимодействие опиатных систем организма с образованиями оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Кортикотропин-рилизинг-фактор стимулирует инкрецию не только АКТГ, но и β -эндорфина гипофизом. Развитие гипералгезии, которое наблюдается при продолжительных интенсивных воздействиях, может быть следствием как истощения эндогенных опиатных систем, так и блокирующего влияния АКТГ и фрагментов этого гормона на опиатные рецепторы, а также быть связанным с эффектами глюкокортикоидов, вызывающих уменьшение содержания норадреналина и серотонина в головном мозге.

Мы изучали влияние эмоциональных (иммобилизация, болевое раздражение) и «физических» (вестибулярное раздражение) чрезвычайных воздействий на болевую чувствительность лабораторных животных при помощи теста *tail flick*. Обнаружено, что болевое раздражение (аппликация зажима на лапу крысе) вызывает развитие стресс-аналгезии, характеризующейся максимальным возрастанием порогов перцепции боли на 10-й и 20-й минуте от начала воздействия соответственно до $184,8 \pm 18,2\%$ и $181, \pm 12,4\%$ по сравнению с фоновыми показателями. В условиях более продолжительного болевого воздействия наблюдается постепенное снижение порогов болевой реакции, при длительности его более 3 ч развивается гипералгезия.

Специфические различия эмоционально-болевого стресса и эмоционального стресса без болевого компонента проявились при изучении анальгетического эффекта фентанила, вводимого непосредственно после окончания чрезвычайных воздействий указанных типов. Обнаружено, что обезболивающая активность этого наркотического анальгетика при введении в дозе 25 мг/кг крысам после 30-минутного болевого воздействия резко возрастает. На это указывает увеличение порогов перцепции боли до $195,2 \pm 9,3\%$ ($p < 0,001$) и длительности аналгезии до 2 ч. В контрольных экспериментах (введение фентанила интакт-

ным животным) наиболее значительное увеличение порогов перцепции боли достигало $159,5 \pm 9\%$ ($p < 0,001$), длительность обезболивающего эффекта – 30-40 мин.

В экспериментах на крысах с использованием 30-минутного болевого воздействия мы изучали влияние психотропных средств на параметры стресс-аналгезии. Препараты вводили внутрибрюшинно: мелипрамин, амитриптилин, азафен, пиразидол, ниаламид, седуксен, аминазин, фенамин в дозах 1 и 5 мг/кг, дроперидол в дозах 0,5 и 1 мг/кг, сиднофен в дозе 5 мг/кг. Оказалось, что аминазин, дроперидол, амитриптилин вызывают развитие гипералгезии и подавляют формирование стресс-аналгезии; сиднофен и седуксен препятствуют развитию этого феномена. При применении фенамина, мелипрамина, азафена, пиразидола и ниаламида наблюдается усиление антиноцицептивного эффекта, вызванного болевым раздражением.

Отсутствие специфики влияния препаратов определенных групп может быть связано с различиями не столько в нейрохимических механизмах их действия, сколько в общих механизмах адаптации на их взаимодействие, т.е. психоунитропизма. Так, амитриптилин по сравнению с мелипрамином обладает более выраженными холино-и серотонин-блокирующими свойствами. Не менее важно, вероятно, то, что введение в организм лекарственных средств с психотропной активностью также является чрезвычайным раздражителем, в ответ на который включаются неспецифические компоненты - опиатные пептиды и АКТГ. В данном случае мы сталкиваемся с явлением психоунитропизма в одной из его форм.

Учитывая возможное участие эндогенных опиатных агонистов в развитии симптомов болезни движения [111], мы провели изучение влияния дозированного вестибулярного воздействия, вызывающего развитие у крыс синдрома, квалифицируемого как укачивание, на болевую чувствительность. Обнаружено, что через 30 с после прекращения воздействия комплексных ускорений болевые пороги снижаются, затем развивается аналгезия длительностью до 1 ч с максимальным возрастанием латентных периодов реакции на боль на 10-й и 20-й минуте.

Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно при однократном применении и внутрь - при хроническом, седуксен - в дозах 3 и 15 мг/кг, эфедрина гидрохлорид - в дозах 3 и 15 мг/кг, оксibuтират натрия - в дозах 60 и 300 мг/кг, пирацетам - в дозе 500 мг/кг, β -аланин - в дозах 20 и 100 мг/

кг, глицин - в дозах 200 и 1000 мг/кг, а также пирацетам - в суточной дозе 500 мг/кг, оротат калия - в суточной дозе 250 мг/кг, рибоксин - в суточной дозе 100 мг/кг в течение 7 и 14 дней.

Оказалось, что наиболее значительное подавление анальгезии происходит при однократном и 7-дневном применении пирацетама, введении рибоксина в течение 7 дней, оротата калия в течение 14 дней. Менее выраженный эффект зарегистрирован при курсовом применении скополамина, эфедрина гидрохлорида, оксibuтирата натрия и глицина. Применение седуксена и β -аланина не влекло за собой изменения болевой чувствительности животных на вестибулярное воздействие. Отсутствие влияния седуксена при данном виде стресса может быть связано с тем, что в этих условиях воздействие комплексных ускорений является более значимым фактором, чем эмоциональные реакции [108, 109, 116].

Перекисное окисление и адаптогены

По мнению Воскресенского О.Н. [55], одним из главных объектов для веществ адаптогенного действия должна быть физиологическая антиоксидантная система. Действие адаптогенов может быть связано с:

- активацией антирадикальной цепи (глутатион – аскорбат – токоферол);
- индукцией синтеза и повышением активности пероксидаз (глутатион-пероксидазы, НАДФ-пероксидазы);
- присутствием в составе адаптогенов таких экзогенных доноров водорода, как биофлавоноиды;
- присутствием в составе субстратов дегидрогеназ, продуцирующих НАДФН (фосфоглюконат, сорбит, яблочная и глутаминовая кислоты).

Доказано уменьшение тяжести повреждения органов детоксикации (почки, печень), нарушения биохимического состава ткани печени и снижения ее массы на фоне приема адаптогенов, их панкрео-, вазо-, нейропротективное действие. Классические адаптогены препятствуют снижению массы сердца и образованию зон некроза в миокарде. Последнее подтверждено опытами с введением меченого технеция, накопление которого в миокарде при стрессе у крыс было снижено экстрактом родиолы в 2,6 раза.

Стресс-лимитирующее действие адаптогенов подтверждено и на иммунологическом уровне: отвары корней аралии, элеутерококка, родиолы, левзеи, водные экстракты женьшеня нормализуют продукцию перитонеальными макрофагами интерлейкина-1- β , устраняют стресс-индуцированное снижение чувствительности макрофагов к стимулирующему действию стафилококков, а лимфоцитов — к комитогенному действию цитокинов в реакции бласттрансформации, предупреждают уменьшение продукции антител к эритроцитам барана, количества антителообразующих клеток селезенки. Включением в поликомпонентные индивидуально подобранные сборы элеутерококка, аралии, левзеи, родиолы может полностью нивелировать иммуносупрессорное действие туберкулостатической терапии и туберкулезной интоксикации, а также уменьшать гепатотоксические эффекты у больных туберкулезом легких и сопутствующим гепатитом В и С.

Экономизирующие механизмы адаптогенов

Приобретенная под влиянием адаптогенов резистентность носит активный характер, что в значительной мере определяется экономизацией обмена веществ. Применяют адаптогены длительно (от 10-15 дней до 3-4 месяцев) по 30-40 капель 2-3 раза в день, сапарал – по 0.05 г 2-3 раза в день в течение 15-30 дней. Необходимо отметить, что в этих же дозах препараты умеренно повышают переносимость организмом воздействий вредных факторов (высоких и низких температур, токсинов, ионизирующих излучений). Отмечается повышение скорости развития и напряженности специфического и неспецифического иммунитета, в связи с чем растет устойчивость организма к инфекциям. Применение этих препаратов с профилактической целью в периоды эпидемий способствует сокращению количества заболевших и облегчает течение инфекций.

При введении препаратов женьшеня, элеутерококка на фоне физических нагрузок отмечается уменьшение расходования гликогена и АТФ в мышцах, содержание лактата возрастает в меньшей степени. Эти эффекты связывают с более ранней активацией аэробных окислительных процессов после введения препаратов и нормализующим действием на обмен веществ в случае появления его нарушений [86]. Введение экстракта элеутерококка или препаратов левзеи способствует активации обмена липидов, повышению мышечной работоспособности, что сопровождается меньшими затратами углеводов и ранней мобилизацией липидов. Одним из важных механизмов стимулирующего действия адаптогенов может являться оптимизация энергетического обеспечения процесса внутриклеточного образования аминокислот и их транспорта извне, что создает благоприятные условия для энергетических и пластических процессов в фазу суперкомпенсации, а также активация биосинтеза белков и нуклеиновых кислот [168, 336].

Однако проведенные различными авторами исследования показали, что собственно адаптогенным действием обладают, по крайней мере, лишь 4 извлечения из природного сырья – препараты элеутерококка, женьшеня, пантокрина и рантарина [236]. Для препаратов лимонника, заманихи, аралии, стеркулии, левзеи, родиолы более характерно общетони-

зирующее и психостимулирующее действие, которое может проявляться как при разовом, так и при курсовом применении препаратов. Для многих этих препаратов адаптогенное действие является вторичным [176].

В настоящее время арсенал растительных адаптогенных препаратов представлен выпускаемыми российской фармацевтической промышленностью настойками лимонника, заманихи, аралии, стеркулии, левзеи, экстракта родиолы, для которых более характерно общетонизирующее и психостимулирующее действие, которое может проявляться как при разовом, так и курсовом приеме препаратов. Для экстракта элеутерококка, настойки женьшеня, пантокрина, рантарина, экдистена и сапарала более характерно адаптогенное действие, которое требует более длительного приема препаратов, а достижение выраженного тонизирующего эффекта при однократном приеме требует высоких доз препарата.

Выпускаются и комбинированные адаптогенные препараты (Адаптон, Фитотон, Элтон и Леветон) на основе порошков корней левзеи, родиолы и элеутерококка или семян лимонника. Среди препаратов, выпускаемых зарубежными фирмами, адаптогенными свойствами обладают препараты *Герифорте* (фирма Himalaya, Индия), женьшень (фирма KRKA, Словения), *Леузея* (фирма Slovakofarma, Словацкая республика), *Фитовит* (фирма Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия). Препараты Герифорте и Фитовит являются комбинированными и содержат экстракты более 10 растений с адаптогенным действием. В странах азиатско-тихоокеанского региона с аналогичными целями используются бальзамы, содержащие наряду с экстрактами адаптогенных растений также биологически активные вещества животного происхождения. Относительно близкими к ним могут считаться эликсиры «Алтайский», «Демидовский», «Кедровит».

Из препаратов животного происхождения, обладающих адаптогенным действием, заслуженным признанием пользуется пантокрин, полученный из пантов марала; апилак, выделяемый из пчелиного маточного молочка; рантарин – из пантов северного оленя, а также препараты стекловидного тела и экстракты плаценты. Эффект этих биогенных стимуляторов связан с наличием в них ауксиноподобных веществ, органофосфорных соединений и гормонов.

Химический состав пантов у различных видов оленей исследован многими авторами. Среди биологически активных ингредиентов в рогах обнаружены липиды (фосфолипиды, моно- и диглицериды, стерины, свободные жирные кислоты, триацилглицеролы, эфиры сте-

ринов и другие). В фосфолипидной фракции муки пантов марала обнаружены лецитин и лизолецитин, сфингомиелин, коламинкефалин, цереброзид, кардиолипин и аминокислоты, а также простагландины и другие ингредиенты. Найдены в низких концентрациях также стероидные соединения: эстрон, тестостерон, прогестерон и холестерол. Выявлены и неорганические элементы: Ca, Mg, Fe, Si, P, Na, K, а также следы V, Sr, Mo и B. Среди аминокислот обнаружены глицин, аланин, пролин, глютаминовая кислота и некоторые короткоцепочечные пептиды. Также, как и для растительных адаптогенов, для препаратов пантов была показана способность повышать переносимость стрессорных воздействий [89].

Основные эффекты препаратов с адаптогенным действием связывают с более ранней активацией аэробных окислительных процессов после введения препаратов и нормализующим действием на обмен веществ в случае появления его нарушений, что сопровождается меньшими затратами углеводов и ранней мобилизацией липидов, активацией биосинтеза белков и нуклеиновых кислот [30]. Основным же механизмом стимулирующего действия экстракта элеутерококка может считаться оптимизация энергетического обеспечения процесса внутриклеточного образования аминокислот и их транспорта извне, что создает благоприятные условия для энергетических и пластических процессов в фазу суперкомпенсации после прекращения действия неблагоприятного фактора. Положительное действие препаратов золотого корня при истощающих мышечных нагрузках объясняют их стимулирующим влиянием на пластический обмен, что выражается в возрастании в мышцах содержания РНК [218].

NB! Суммируя данные об адаптогенах, можно считать, что они, прежде всего, тонизируют центральную нервную систему, улучшают процессы обучения, памяти, условнорефлекторную деятельность, улучшают синаптическую передачу в симпатических и парасимпатических волокнах периферической нервной системы; а также формируют фазу резистентности к широкому спектру стресс-факторов, замедляют наступление фазы истощения стресс-реакции организма.

Адаптогены нормализуют функцию эндокринной системы организма (анаболические и катаболические процессы). Влияют на гуморальный и клеточный иммунитет, восстановление иммунологической реактивности. Они облегчают экспрессию в клетках специфических защит-

ных белков – шаперонов (белки теплового шока HSP70, HSP72), предохраняющих внутриклеточные и внутриядерные белки от широкого круга повреждений. Обладают анаболизующими эффектами, которые необходимо поддерживать при интенсивной физической работе (тренировке) во избежание падения массы тела и деструкции белков при превалировании катаболических процессов, а также способствуют сдвигу метаболизма в аэробный диапазон гликолитических реакций, более эффективному окислению жирных кислот.

Адаптогены контролируют процесс образования и расхода энергии в исполнительных клетках (мышц, печени, почек, мозга и других органов). Способствуют антиоксидантному действию в организме, предотвращая токсические эффекты свободнорадикального окисления ненасыщенных жирных кислот. Предотвращают гипоксию, которая почти всегда является спутником интенсивной физической работы и при участии этих механизмов улучшается микроциркуляция сосудов головного мозга и работающих мышц за счёт улучшения реологических свойств крови.

Препаратам растительного и животного происхождения присущ целый ряд недостатков, снижающих их ценность как адаптогенов. Во-первых, их необходимо длительно применять (20-30 суток) и эффект развивается недостаточно прочный, во-вторых, небольшой срок годности и, как правило, неудобная для применения лекарственная форма. Тем не менее, препараты адаптогенов широко применяют в спортивной медицине перед подготовкой к соревнованиям, а также в восстановительном периоде [131, 155, 234].

Базовые механизмы действия адаптогенов

Механизм действия адаптогенов связан с их активирующим влиянием на обменные процессы. Препараты более выражено стимулируют процессы окислительного фосфорилирования, нормализуют при гипоксии и экстремальных ситуациях, неблагоприятных условиях внешней среды показатели энергетического и нуклеинового обмена, обладают антиоксидантным действием (повышая активность факторов антиоксидантной защиты и угнетая перекисное окисление липидов). Препараты проявляют мембранстабилизирующее действие; для большинства из них установлена умеренная антигипоксическая активность.

Адаптогены могут также стимулировать биосинтез катехоламинов. Последнее свойство определяет необходимость назначения адаптогенов утром или при необходимости – 2-3-х разового приема в первой половине дня. Для спортсменов важным является утренний прием, так как он совпадает с их физиологическим утренним подъемом, активацией метаболических процессов в организме и ночным уменьшением активности этих процессов.

Защитное действие адаптогенов может являться результатом как опосредованного их влияния через нейрогуморальные регуляторные механизмы на эффекторные исполнительные органы, так и непосредственного влияния на клеточные структуры. Адаптогены, по мнению некоторых авторов [52, 336], могут действовать на внеклеточные регуляторные системы – ЦНС (путь 1) и эндокринную (путь 2), а также непосредственно взаимодействовать с клеточными рецепторами разного типа и модулировать их чувствительность к нейромедиаторам и гормонам (путь 3). Согласно современным представлениям, передача сигналов клетке с помощью внеклеточных стимулов (нейромедиаторов, гормонов и других трансмисмиттеров) и экзогенных биологически активных веществ осуществляется благодаря специфическому взаимодействию этих стимулов с определенными рецепторами на клеточной мембране. Кроме того, эти вещества способны влиять на состав мембранных компонентов, структуру клеточного цитоскелета, а также на активность ферментных систем, как мембранно-связанных, так и находящихся в цитоплазме [325, 327].

Наряду с указанными путями адаптогены способны непосредственно воздействовать на биомембраны (путь 4), влияя на их селективную проницаемость и активность связанных с ними ферментов. Проникая в клетку, адаптогены непосредственно активизируют различные внутриклеточные системы, например, систему метаболизма ксенобиотиков (путь 5), а также пополняют эндогенный фонд антиокислительной системы (путь 6), поскольку многие адаптогены, являясь редокс-активными соединениями, обладают антиокислительными свойствами. Благодаря этому адаптогены препятствуют развитию патологических состояний, обусловленных накоплением в организме продуктов радикального характера и липидных перекисей.

Молекулярные механизмы действия адаптогенов достаточно детально изучены на примере активных компонентов родиолы [325, 327, 333]. Они включают взаимодействие с системой гипоталамус-гипофиз-надпочечники (снижение уровня кортизола), и контроль над ключевыми

медиаторами стрессовой реакции, такими как стресс-активированная JunN-терминальная протеинкиназа (JNK1), оксид азота, и механизмами защиты белков (шапероны - белки теплового шока HSP-70 и Forkhead-BoxO транскрипционный фактор DAF-16). Ключевым моментом действия компонентов ридиолы является их дорегулирующее и стресс-миметическое воздействие на «стресс-датчик» транскрипции синтеза белка HSP-70, который играет важную роль выживаемости клеток и апоптоза. HSP-70 ингибирует экспрессию гена II NO-синтазы, а также взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами напрямую и через JNK-путь, влияя таким образом на уровни циркулирующего кортизола и NO-синтазы.

Лимитирование стресс-реакций, сопряженных с увеличением NO, и ведущих к уменьшению продукции АТФ, приводит к улучшению работоспособности и выносливости. Адаптоген-индуцированное дорегулирование HSP70 вызывает реакции стресс-индуцированного JNK-1 и DAF-16-опосредованного пути, обеспечивающего повышение устойчивости к стрессу, что приводит к повышению умственной и физической работоспособности, и, возможно, к увеличению продолжительности жизни [327].

Многообразное действие адаптогенов на различные клеточные системы вызывает адаптационную перестройку метаболизма (рис. 68). Она может осуществляться в различных направлениях. Одно из них – более экономное расходование субстратов и появление у организма способности нормально функционировать при меньших затратах энергии, что играет важную роль при адаптации к интенсивной мышечной деятельности. Важным фармакологическим свойством адаптогенов, определяющим их основное биологическое действие – оптимизацию защиты организма от вредных воздействий, следует считать их антистрессорное действие, точнее – регуляцию течения стрессорной реакции организма.

Таким образом, вследствие адаптационных превращений, происходящих на разных уровнях биологической организации в организме, формируется состояние неспецифически повышенной сопротивляемости к разным экстремальным воздействиям. Под влиянием адаптогенов происходит повышение мощности «медленной» ферментной системы и увеличение потока энергии по гликолитическому и анаэробному путям [86]. Активируется биосинтез белков и нуклеиновых кислот. Устраняется влияние ингибитора гексокиназной реакции, накапливающегося в β -липопротеинах плазмы крови при стрессе (в частности, при применении элеутерококка).

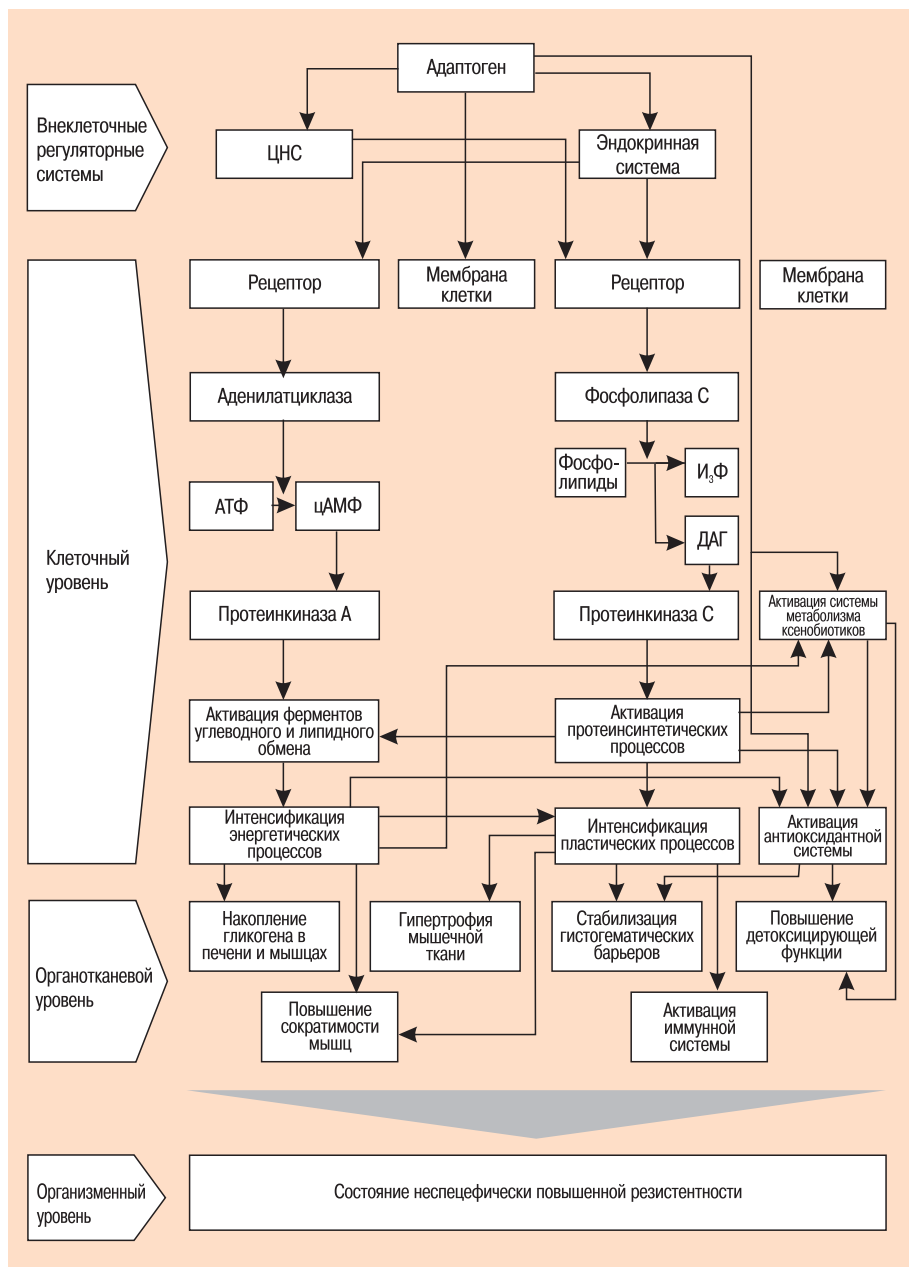


Рис. 68. Схема адаптационной перестройки организма под влиянием адаптогенов [107].

Суммируя изложенные факты, можно прийти к заключению, что основными эффектами адаптогенов являются умеренная стимуляция умственной и физической работоспособности. Данное свойство у растительных адаптогенов в основном реализуется благодаря содержанию алкалоидов. При этом следует отметить, что данный эффект проявляется при приеме адаптогенов в больших дозах (25-50 капель на прием), в то время как препараты в незначительных дозах (2-10 капель на прием) могут обладать преимущественным обратным действием, могут оказывать угнетающее влияние на ЦНС у отдельных индивидуумов, могут вызвать заторможенность, уменьшение активности, постоянную сонливость.

Фармакологическая характеристика растительных адаптогенных препаратов

К классическим фитоадаптогенам относят женьшень (*Panax ginseng*), аралию высокую (*Aralia elata*), аралию сердцевидную (*Aralia cordata*), заманиху высокую (*Oplopanax elatus*), элеутерококк колючий (*Eleuterococcus senticosus*), акантопанакс сидячецветный (*Acantopanax sesseliflorus*), калопанакс семилопастной (*Kalopanax septemlobus*), полисциас папоротниколистную (*Poliscias filicifolia*; семейство аралиевых), левзею сафлоровидную (*Rhaponticum cartaimoides*; «маралий корень» из семейства астровых), родиолу розовую (*Rhodiola rosea*, «золотой корень» из семейства толстянковых) и, наконец, лимонник китайский (*Schizandra sinensis*) из семейства лимонниковых [41, 42, 43, 207, 277].

В последние годы к растениям с адаптогенными свойствами стали относить также девясил высокий, кордицепс китайский, ламинарию, липу сердцевидную, секуринегу полукустарниковую, стеркулию платанолистную, шлемник байкальский, эхинацею пурпурную, и многие другие растения.

Аралия маньчжурская

В медицине используются корни аралии маньчжурской (*Aralia mandschurica* Rupr. et Maxim). В них содержатся арализиды А, В и С, производные олеиновой кислоты, остатки сахаров, эфирное масло, алкалоид аралин, смолы.

По своему биологическому действию аралия близка к женьшеню. Она стимулирует центральную нервную систему, снимает усталость, повышает работоспособность, оказывает благотворное влияние при шизофрении, неврастении, гипотонии и гипертонии, выравнивает артериальное давление, снижает содержание сахара в крови.



Употребляется водная настойка аралии (содержащая 20% спирта). Ее можно приготовить следующим образом: залить измельченные корни дистиллированной водой, поставить на 1-2 дня в холодное место, ежедневно несколько раз взбалтывая, затем добавить такой же объем водки (для предотвращения брожения) и оставить еще на 7-10 дней. Осадок не удалять. На 0,5 л настоя берут 12,5 г сухих корней. Настойку аралии принимают по 30-40 капель 2-3 раза в день.

Аралия выпускается не только в виде настойки, но и таблеток **сапарала**, который представляет собой сумму аммонийных оснований солей тритерпеновых гликозидов (аралозидов), полученных из корней аралии манчжурской. В отличие от настойки аралии, таблетки сапарала не обладают таким сильным сахароснижающим и анаболическим действием. При этом препарат более выраженно возбуждает нервную систему, чем настойка аралии, а также повышает общую работоспособность. Форма выпуска: таблетки по 50 мг. Принимают 1-2 раза в день по 1-2 таблетки.

Выпускается также комбинированный препарат **Сафинор**, содержащий кроме экстракта аралии, фловерин – экстрактивный комплекс вздутоплодника сибирского (*Phyllojodicarpi sibirici*), обладающий свойствами сосудистого спазмолитика и корректора микроциркуляции, а также нестероидные анаболические компоненты инозин и оротат калия – предшественники нуклеотидов пуринового и пиримидинового ряда. В спортивной практике сафинор чаще используют как адаптоген при проведении тренировок спортсменов в среднегорье.

Противопоказания к приему препаратов аралии – повышенная возбудимость, бессонница, гипертоническая болезнь IIБ стадии и выше, эпилепсия, гиперкинезы.

Девясил высокий



Девясил высокий (*Inula helenium* L.) получил широкое применение в официальной и народной медицине разных стран. Корневища и корни девясила высокого содержат эфирное масло, состоящее из геленина, алантола, проазулена и смеси сесквитерпеновых лактонов (алантолактон,

изоалантолактон, дигидроалантолактон). Кроме того, в корнях растения найдены витамин Е, сапонины, смолы, камеди, слизи, пигменты, незначительное количество алкалоидов, а также полисахариды, главным образом инулин, псевдоинулин, инулицин [98, 124].

Препараты из различных частей этого растения используются как жаропонижающие и противовоспалительные, отхаркивающие и противотуберкулёзные, антисептические и ранозаживляющие, мочегонные и потогонные, вяжущие, обволакивающие и противоглистные средства. Известно также желчегонное и желчеобразующее, а также успокаивающее действие препаратов различных видов девясила [133, 178, 190].

Показано, что экстракт девясила содержит ряд флавоноидов, проявляющих существенную антиоксидантную активность [337]. Детальные исследования показали, что три из этих соединений – патулетин, непетин и аксилларин – обладают способностью предотвращать гибель нейронов в первичной культуре коры головного мозга крысы в условиях окислительного стресса, вызванного добавлением глутамата или каиновой кислоты.

Нейропротекторное действие этих соединений наблюдалось при их введении как до, так и после воздействия возбуждающего медиатора, сопровождалось подавлением входа Ca^{2+} в клетку и проявлялось в сохранении уровня восстановленного внутриклеточного глутатиона [58, 221, 306]. Эти флавоноиды препятствовали уменьшению активностей ферментов «второй линии» антиоксидантной защиты клеток мозга – каталазы, глутатион-пероксидазы и супероксид-дисмутазы, не влияя на синтез восстановленного глутатиона.

Водные экстракты цветков девясила в эксперименте способны предотвращать гибель крыс, отравленных четырёххлористым углеродом. Один из компонентов этого экстракта тритерпеноид таракастерил ацетат, обладает выраженной гепатопротекторной активностью как в модели острого гепатита, вызванного четырёххлористым углеродом или D-галактозамином, так и при экспериментальном аутоиммунном поражении печени, вызванного *Propionibacter iumacnes* и липополисахаридом.

При аутоиммунном диабете, индуцированном многократным введением низкой дозы стрептозоцина, водный экстракт цветков девясила, вводимый с питьевой водой в дозе 500 мг/кг/день за 7 дней до первой инъекции, способен существенно ослаблять последующее повышение уровня глюкозы в крови крыс и гистопатологические изменения подже-

лудочной железы [137]. Предполагается, что влияние экстракта девясила на иммунный ответ организма осуществляется за счёт воздействия на дифференциацию Т-лимфоцитов и регуляцию баланса Th1/Th2 [164].

Препараты на основе девясила высокого оказывают ранозаживляющий, обезболивающий, адаптогенный эффект, антистрессорное (иммобилизация, гипоксия); противовоспалительное (острое, хроническое); ранозаживляющее; анальгетическое; гастрозащитное (нейрогенное язвобразование, язвы индуцированные гипоксией); антигипоксическое (гипоксическая, гемическая, тканевая, циркуляторная); антиамнестическое (гипоксическая травма) действие [59, 190].

Наиболее оптимальной лекарственной формой девясила высокого является 10% настойка стеблей девясила.

Женьшень обыкновенный



Женьшень (*Panax ginseng* С.А.Мэй) с древних времен используется в медицине стран Дальнего Востока. Пожалуй, он является самым известным адаптогеном. В корнях женьшеня много биологически активных веществ: панаксозиды А, В и др., гинзенин, панакссапонин, панаксовая кислота, алкалоиды, эфирное масло, витамины, смолы, железо, медь, цинк, рубидий, свободные аминокислоты (всего более 1500 биологически активных соединений, в том числе и минорных). Комплекс действующих веществ женьшеня пока не разделен. Носителем фармакологического действия считаются гликозиды, представляющие собой сложный комплекс близких по свойствам веществ. Их содержание в корне достигает величины 19-21%.

На схеме (рис. 69) представлены основные идентифицированные активные вещества – гинзеноиды [322].

Необходимо отметить, что содержание активных компонентов у женьшеня разных подвидов, а также одного подвида, но выращенного в разных местах, и собранного в разное время, может варьировать от 5 до 295 мг/г (по суммарным фракциям сапонинов), поэтому строго говоря, все препараты женьшеня должны проходить стандартизацию. Подавляющее число препаратов женьшеня содержит водорастворимый экстракт с содержанием гинзеноидов, равным 4%.

К сожалению, на рынке могут встречаться и препараты с другим содержанием суммарных активных компонентов, а также препараты женьшеня с неустановленной биологической активностью. Кроме того, производители не всегда приводят ботаническую идентификацию видов женьшеня, поэтому в некоторых препаратах вместо биологически активных компонентов *Panax ginseng* могут присутствовать компоненты совсем других растений, называемых также женьшенем. Это накладывает определенную сложность при анализе противоречивых данных о полученных в экспериментах или при приеме людьми эффектах применения препаратов женьшеня.

Женьшень обладает очень широким спектром действия, однако основное влияние оказывает на ЦНС. Женьшень обладает противовоспалительным эффектом, влияет на углеводный обмен, сердечно-сосуди-

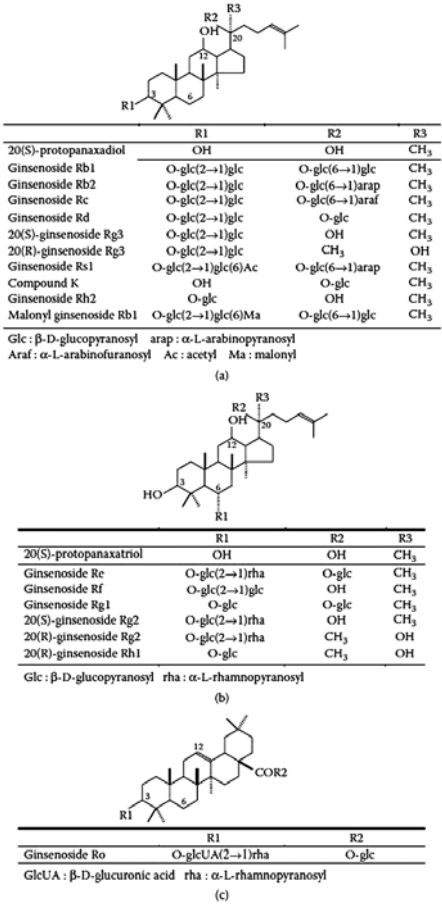


Рис. 69. Строение основных биологически активных компонентов женьшеня.

стую систему, функционирование половых желез, улучшает зрение. Он применяется при неврозах, неврастении, психастении, сахарном диабете, болезни Боткина и т.п. [311].

Препараты женьшеня увеличивают газообмен, стимулируют тканевое дыхание, снижают ЧСС, нормализуют пониженное артериальное давление. При повышенном артериальном давлении активные компоненты женьшеня препятствуют проникновению кальция внутрь гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, ослабляют их спазм, что и приводит к понижению давления.

В последнее время в Китае принята теория о семи эффектах женьшеня:

- Укрепление физической силы всего организма и устранение усталости.
- Лечение анемии, гипотонии, ослабления сердечной деятельности.
- Успокаивающее действие на психику, эффективное лечение неврозов, неврастении, нарушений функции нервной системы.
- Стимуляция секреторной функции, устранение ощущения жажды.
- Улучшение функции легких и успокоение приступов астмы.
- Нормализация работы желудочно-кишечного тракта, повышение аппетита.
- Нейтрализация ядов, улучшение состояния кожи.

Действие женьшеня медленное, что часто затрудняет определение эффективности применения. Он может по-разному действовать на различные организмы при одинаковом диагнозе. Наиболее важным является тонизирующее влияние женьшеня. Оно проявляется при длительном применении препарата и заключается в улучшении общего состояния организма.

При однократном приеме препарата (в двойной-тройной дозе) снижается усталость и повышается работоспособность. Стимулирующее действие женьшеня наиболее ярко проявляется в повышении умственной работоспособности, причем в первую очередь он повышает качество выполнения задания (психологического теста). В отличие от синтетических препаратов, женьшень при стимуляции нервной системы не держит организм длительное время в возбуждении, т.е. его действие отличается большей мягкостью.

Женьшень действует как особый стимулятор на здоровых людей. В отличие от психомоторных стимуляторов, он после периода стимуляции не вызывает неблагоприятных реакций и не истощает естественные ре-

зервы организма. Женьшень помогает при стрессе. Он усиливает образование ферментов и нормализует вызванные стрессом биохимические нарушения.

В критический момент человек, принявший препарат женьшеня, получает дополнительный заряд силы [312]. Клинические исследования применения экстракта женьшеня в лечении необъяснимой хронической усталости неизвестной этиологии показали, что он эффективен в 56% случаях [284].

Наибольшим эффектом обладает 3% настойка женьшеня на водке или 40% спирте. В продаже чаще имеется препарат из женьшеня на 70% спирте в виде 10% настойки, хотя отмечается неполное извлечение в этом случае всех действующих веществ из корня. Возможно применение и водной настойки женьшеня, содержащей 20% спирта. Ее самостоятельное приготовление такое же, как настойки аралии. В случае ее изготовления из сырых корней они берутся в количестве 50 г (сухих 12,5 г). Применяется 3% настойка 2-3 раза в день за 20-30 минут до еды в течение 1-1,5 месяца. Перерыв между курсами составляет 1 месяц. Доза – 30-40 капель, возможна чайная или десертная ложка (по назначению врача). Китайско-тибетская медицина рекомендует принимать женьшень в холодное время года.

Большие дозы настойки женьшеня (50-100 г) опасны. Они вызывают головокружение, затруднение дыхания, озноб, кровотечение и другие нарушения.

Наиболее типичные противопоказания для приема женьшеня:

- молодой возраст (исключение – нервный срыв);
- при беременности (на фоне повышенного тонуса матки можно спровоцировать выкидыш);
- прием других препаратов стимулирующего действия, особенно психомоторных стимуляторов, например, кофеина;
- при острых заболеваниях (ОРЗ, явления аллергии);
- на фоне острых воспалительных процессов (фурункулы и другие гнойничковые заболевания кожи);
- при высоком артериальном давлении;
- при склонности к кровотечениям.

В обширной литературе по изучению и применению препаратов женьшеня в целях повышения физической работоспособности постепенно накапливаются противоречивые данные, сведенные в единый информационный массив [322]. Во многом это связано с отсутствием стандар-

тизации применяемых препаратов женьшеня по содержанию основных биологически активных веществ, доз и схем применения, длительности курсов. Зачастую публикуются наблюдения в малых группах, без контроля и тем более плацебо-групп. Параметры, на основании которых делаются выводы о той или иной эффективности препаратов, зачастую являются косвенными, приводятся в виде одномоментных срезов, без учета их динамики.

Часто по материалам публикации не удается установить спортивную квалификацию, возраст спортсмена, значимые особенности выполняемых ими нагрузок. Исследования, выполненные с участием лабораторных животных, зачастую проводятся на не валидизированных и трудно интерпретируемых методиках.

Представленные в указанном обзоре работы целесообразно сгруппировать, *во-первых*, по объектам исследования (животные, люди), *во-вторых*, по исследуемым схемам применения (однократно перед нагрузкой, в восстановительном периоде, курсовое применение в ходе тренировочного процесса). И, *в-третьих*, по заявляемой в работе оценке эффективности (положительная, нейтральная или отрицательная). Тогда, анализируя общности и особенности представленных в работах разных исследователей материалов, можно будет попытаться дать обобщенную характеристику имеющегося опыта применения препаратов женьшеня в спортивной медицине.

Первая группа исследований, выполненная на лабораторных животных, которые их авторами оцениваются как подтверждающие эффективность препаратов женьшеня. Результаты многих экспериментов на животных свидетельствуют, что препараты женьшеня могут значительно повысить физическую работоспособность. Применение препаратов различного качества из этого растения в разных дозах увеличивает время до изнеможения во время плавания у мышей [287, 299, 304, 339] и крыс [321], и время бега до изнеможения на беговой дорожке у крыс [176, 177, 178, 239, 316, 347, 351].

Авакян Е.В. с соавторами [281, 282] изучали влияние однократного применения экстракта женьшеня на скорость гликогенолиза в белых мышцах и печени крыс при длительной (3 часа плавания) нагрузки у крыс. В работе показано, что экстракт женьшеня препятствует снижению уровня стероидов надпочечников на 21% после нагрузки, не влияет на уровень гликогена в печени, но оказывает выраженное тормозящее действие на эндогенное использование гликогена в белых скелетных

мышцах во время тренировок. Сразу после завершения нагрузки у животных, принимавших женьшень, уровень глюкозы в крови был выше, чем у контрольных крыс, при этом отмечался значительно более низкий уровень концентрации циркулирующих лактата и пирувата. Уровень свободных жирных кислот в плазме был также ниже у подопытных животных, принимавших женьшень за 30 минут до плавания. Эти результаты свидетельствуют о том, что гинзенозиды могут существенно изменить механизмы гомеостаза источников энергии при длительных упражнениях, предположительно, за счет увеличения биохимического потенциала скелетных мышц по окислению свободных жирных кислот по сравнению с глюкозой.

Аналогичные результаты были получены исследовательской группой К.Юнга [304], которая сделала вывод, что экстракт женьшеня повышает способность к предельным физическим нагрузкам у мышей путем увеличения утилизации жира и задержки накопления лактата и аммиака в плазме.

Разные фракции экстрактов, полученных из корня женьшеня (50-200 мг/кг, вводимые сразу после физических упражнений) по-разному влияли на восстановление после истощения (четыре часа интенсивных нагрузок). Водный экстракт значительно ускорял восстановление поисковых движений и повышал ректальную температуру животных. Липофильные фракции значительно ускоряли восстановление от усталости в тестах поискового движения, удержания на вращающемся стержне. Нейтральная фракция сапонинов практически не влияла на процесс восстановления [335].

Краткосрочное (4 дня) курсовое применение комплекса сапонинов женьшеня (10 и 20 мг/кг/сут) значительно увеличивает аэробную выносливость нетренированных крыс при физической нагрузке мощности, соответствующей 70% максимального потребления кислорода [347]. В аналогичных исследованиях [281] было показано, что по сравнению с контролем гинзенозиды значительно увеличивают уровень свободных жирных кислот и поддерживает уровень глюкозы в плазме крови во время физических упражнений. Как в печени, так и в скелетных мышцах уровень гликогена у крыс, получавших сапонины женьшеня, был немного выше, чем у контрольных крыс после изнуряющих физических упражнений.

J.Voces и соавторы [346] установили, что длительный курсовой прием женьшеня защищает скелетные мышцы от окислительного стресса,

вызванного напряженными физическими упражнениями. В своих исследованиях они проанализировали ферментативную активность в камбаловидной, икроножной мышце (красной и белой) и подошвенной мышце самцов крыс вида Wistar, выполнявших напряженные физические упражнения. Экстракт женьшеня (3, 10, 100 или 500 мг/кг) вводили крысам перорально в течение трех месяцев, перед тренировкой, и крысам, не выполнявшим упражнения. У животных контрольной группы после тренировки митохондриальная функция, оцениваемая по активности цитратсинтазы и 3-гидроксиацил-СоА-дегидрогеназы, была снижена в среднем на 20%, физическая активность животных, получавших женьшень дозе 100 мг / кг оставалась неизменной. Уровень глутатиона в обеих группах не имел существенной динамики, в то время как содержание МДА (малонового диальдегида - одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов), был значительно выше во всех мышцах после физических упражнений, а курсовое применение экстракта женьшеня снижало его значения примерно на 74%. Анализируя полученные результаты, авторы пришли к выводу, что введение экстракта женьшеня защищает мышцы от окислительного стресса, вызванного физическими упражнениями, независимо от типа волокон [346].

При длительном курсовом применении 4% стандартизированного экстракта женьшеня было показано [295], что в икроножных мышцах крыс увеличивается плотность капиллярной сети и средний объем митохондрий, что ведет к увеличению аэробного потенциала и окислительных возможностей мышц, подобно эффекту тренировок. Однако при комбинировании тренировок и приема женьшеня этот эффект не потенцировался.

Спортивная практика и реальности женьшеня

Результаты некоторых экспериментальных исследований показывают, что применение женьшеня не всегда оказывает существенное влияние на физическую работоспособность. Это аргументируется тем, что экстракты сапонинов из некоторых видов женьшеня (корейского красного, Кирин красного и Санчи красного, канадского, американского белого и американского красного женьшеня) не влияют на время плавания крыс до изнеможения, а также на содержание в плазме крови молочной кислоты, глюкогона, инсулина или на уровень гликогена в печени при физических упражнениях [314].

Результаты многочисленных исследований с участием спортсменов также очень спорны. Как и в экспериментах на животных, методологические трудности делают интерпретации результатов многих из этих исследований сложными. Например, исследование, проведенное Knapik J.J. [307] показало, что добавки женьшеня не влияли на физическую работоспособность, но в эксперименте был очень маленький объем выборки (5 спортсменов в экспериментальной группе и 6 - в группе плацебо).

Ziembra A.W. с соавт. [352] в исследовании с футболистами установили, что применение женьшеня ведет к улучшению психомоторных функций во время выполнения упражнений, но они использовали неспецифические для этого вида спорта дополнительные нагрузочные тесты на велоэргометре. В работе Pieralisi G. и соавторов [330] продемонстрирован существенный эргогенный эффект адаптогена при длительном применении, но в их исследованиях женьшень использовался в сочетании с битартратом диметиламиноэтанола, витаминами, минералами и микроэлементами.

Kulaputana O. и соавторы [309] установили, что добавки женьшеня не имеют эргогенных свойств и не оказывают влияние на повышение аэробной производительности у хорошо подготовленных спортсменов в исследовании с 60 молодыми мужчинами (30 в экспериментальной и 30 в контрольной группе), но они использовали не стандартизированные препараты женьшеня.

Dorling E и Kirchdorfer AM [290] и McNaughton L, Egan G, Caelli G. [315] отметили, что прием экстракта женьшеня в течение 12 недель улучшает восстановление после выполнения напряженных физических упражнений.

В ходе плацебо-контролируемого исследования, выполненного двойным слепым методом, было показано, что применение в течение 9 недель стандартизированного 4% экстракта женьшеня (по 100 мг дважды в день) во время тренировочного цикла сопровождается значительным увеличением потребления кислорода и объема форсированного выдоха, значительным снижением частоты сердечных сокращений на пике нагрузок, а также повышением скорости сенсомоторных реакции [296]. Некоторые из этих различий сохранялись при повторном тестировании работоспособности через 3 недели после окончания применения женьшеня [297]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании у женщин H.J. Engels и др. [291], выполненном с применением в течение 8 недель 400 мг/сут стандартизированного 4%

экстракта женьшеня, отметили улучшение физической работоспособности и восстановление сердечного ритма лиц, выполняющих повторяющиеся изнурительные физические упражнения.

Другие известные исследования не подтверждают мнение об эффективности женьшеня как средства повышения физической работоспособности. Так, Ping и соавт. [331] сообщили, что однократное применение женьшеня не влияет на выносливость при выполнении бега адаптированными к жаре мужчинами. Morris и соавт. [319] в плацебо-контролируемом перекрестном исследовании обнаружили, что недельное применение двух различных доз женьшеня не дает улучшения любого из исследуемых физиологических показателей (потребление кислорода, уровень свободных жирных кислот, лактата, глюкозы), по сравнению с плацебо. Allen и соавт. [280] сообщают, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 28 здоровых молодых взрослых, что введение экстракта женьшеня 200 мг в течение 21 дня не оказывает существенного влияния на частоту сердечных сокращений или воспринимаемое напряжение нагрузок в 150 и 200 Вт при эргометрических упражнениях; и что он не влияет на потребление кислорода, время тренировки, нагрузку, лактат в плазме, или гематокрит при пиковых уровнях физических упражнений. Engels H.J. с соавторами [293] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 36 здоровых мужчин, не отметили какого-либо влияния 8 недельного применения женьшеня на потребление кислорода, дыхательный коэффициент обмена, минутный объем дыхания, уровень молочной кислоты в крови, частоту сердечных сокращений, или воспринимаемые усилия [293]; и не обнаружили эффект применения в течение 8 недель стандартизированного 4% экстракта женьшеня в дозе 400 мг/сут при сверхмаксимальном усилии выполнения физических упражнений и частоту сердечных сокращений после выполнения упражнений у 19 здоровых женщин [292].

Morris и соавт. [318] не обнаружили влияния короткого (7 дней) применения водно-спиртового экстракта женьшеня (*P. Quinquefolius*) в дозах 8 или 16 мг/кг/день на продолжительность работы до изнеможения и физиологические реакции при нагрузках.

NB! Проведенный анализ данных исследований по препаратам женьшеня позволяет сделать вывод, что описанные разногласия в оценках его эффективности связаны с использованием различных ботанических разновидностей женьшеня, разным содержанием активных компонентов, разными дозами и продол-

жительностью курсов приема препаратов, а также отличиями физического состояния спортсменов, которые участвовали в этих исследованиях.

Повышение физической работоспособности наблюдалось только в исследованиях, когда

- используются более высокие дозы добавок женьшеня (не менее 200 мг/кг/день стандартизированного 4% экстракта),
- проводятся более длительные исследования (не менее 8 недель),
- используется большее количество испытуемых, дающих большой статистический объем,
- испытуемые находятся в более плохом физическом состоянии.

Заманиха высокая (эхинопанакс высокий)

У этого растения (*Oplopanax elatum Nakai*) используются корневища с корнями, которые собирают весной или осенью. Подземные органы заманихи содержат эфирные масла (2,7%), кумарины (0,2%), флавоноиды (11,5%), смолистые вещества. Биологически активный комплекс, составляющий до 6,9 % от массы воздушно-сухих корневищ, представлен суммой сапонинов - эхиноксазидов.



При изучении на кошках влияния 40% спиртовой настойки заманихи высокой, приготовленной методом мацерации в соотношении 1:5, было показано стимулирующее влияние настойки на центральную нервную систему. При внутривенном ее введении кошкам, находящимся в состоянии медикаментозного сна (до 350 мг/кг), амплитуда сердечных сокращений у них увеличивалась на 20-30 %, а число сокращений сердца уменьшалось на 5-10 ударов. Сумма гликозидов заманихи, введенных кошкам в тех же условиях (доза 0,15-2,5 мг/кг), увеличивала амплитуду сердечных сокращений в 1,5-2 раза.

В условиях клиники настойка заманихи применяется перорально. Она малотоксична, оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему, усиливает моторную активность и рефлекторную деятельность, повышает амплитуду и тонус сердечной мышцы.

Заманиху используют в качестве стимулятора деятельности центральной нервной системы при нервных и психических заболеваниях, астениях, астенодепрессивных и астеноипохондрических состояниях, возникших после перенесенных истощающих заболеваний, для поддержания бодрости при физической и умственной усталости, половом бессилии, а также при легких формах сахарного диабета.

Настойку заманихи в соотношении 1:5, приготовленную на 70 % спирте из корней и корневищ, назначают при гипотонии, астенических и депрессивных состояниях по 30-40 капель 2-3 раза в день.

Противопоказаниями для применения заманихи являются гипертония, лихорадочное состояние, нарушение сердечной деятельности, бессонница.

Кордицепс



Это редчайшее сырье (*Cordyceps sinensis*), которое является уникальным естественным соединением представителей флоры (гифа и мицелия гриба вида спорыньи) и фауны (личинки мотылька, на которой паразитирует этот гриб), что не имеет аналогов по своей форме и свойствам в природе. В 80-х годах XX столетия из кордицепса было выделено много специфических компонентов и установлено, что эти вещества эффективно повышают показатели иммунитета, сопротивляемость инфекциям, а также имеют противораковое действие. За последние пятьдесят лет из

кордицепса были выделены такие компоненты, как аденозин, полиоза кордицепса, пептидные соединения, незаменимые аминокислоты, витамины и микроэлементы.

Установлено, что кордицепс может снижать количество липидов в крови, предотвращать развитие атеросклероза, стимулировать процессы кроветворения, регулировать иммунитет, замедлять рост злокачественных опухолей, восстанавливать силы при истощении, предотвращать старение тканей человеческого организма. Кордицепс обладает сильным антиоксидантным действием, лежащим в основе многих его фармакологических свойств.

Производимые в Китае и в России БАДы на основе кордицепса, если верить рекламным проспектам, являются натуральным средством регулирования иммунитета, повышающим резистентность организма к различным заболеваниям. Поскольку у спортсменов часто наблюдаются иммунодефицитные состояния, то такого рода продукты пользуются у них значительной популярностью. Кроме того, кордицепс — это естественный антибиотик, эффективный в отношении многих патогенных микроорганизмов, особенно при легочных заболеваниях.

Детоксицирующее действие кордицепса способствует улучшению функции печени. Он является также хорошим средством для нормализации функции почек. Кордицепс содержит много ненасыщенных жирных кислот, что способствует защите сосудистой стенки от атеросклеротического поражения. БАД на основе кордицепса помогают бороться с усталостью и, кроме того, позволяют улучшать самочувствие людей, которые вынуждены жить или работать в условиях кислородного голодания.

Кордицепс стимулирует активность и распределение Т-лимфоцитов, естественных киллеров (NK-клеток) и клеток системы мононуклеаров — макрофагов, а также стимулирует секрецию лимфы. При этом активность и действие NK-клеток увеличивается в 1,5 раза; фагоцитарная функция мононуклеарных макрофагов увеличивается на 73%, фагоцитарный индекс — на 130%, а активность кислой фосфатазы — на 78%. Прием экстракта кордицепса позволяет организму с 40% нехваткой лейкоцитов на протяжении 7 дней восстановить их количество, а это свидетельствует о стимулировании костномозгового кроветворения, пролиферации мегакариоцитов селезенки, активизации работы гипоталамуса и гипофиза, повышении секреции гормонов, регулировании биохимических процессов в организме.

Кордицепс также имеет разностороннее воздействие на функцию кроветворения, стимулируя образование стволовых кроветворных клеток костного мозга, грануло-мононуклеарных тканевых клеток и фибробластов, пролиферацию мегакариоцитов селезенки. Он снижает дисбаланс иммунной системы организма (при таких болезнях как острые респираторные заболевания, аллергические состояния, стоматит), а также других патологических и предпатологических состояниях, вызванных стрессом (например, синдром хронической усталости, утомление после психоэмоциональных нагрузок, невращения, частые сновидения, анорексия и др.). Кордицепс влияет на энергетический метаболизм клетки посредством воздействия на процессы биосинтеза АТФ [234].

Вероятно, что препараты на основе кордицепса обладают высокой эффективностью. Имеются сведения о том, что китайские спортсменки, принимающие препараты на основе кордицепса на протяжении нескольких дней, устанавливали мировые рекорды на одном турнире, причем соревнуясь почти без отдыха.

Вследствие ингибирующего действия кордицепса на процессы свертывания крови, его препараты не следует комбинировать с антикоагулянтами. Кордицепс может усиливать эффект бронходилататоров. При желчнокаменной болезни применять препараты кордицепса следует под контролем врача.

Ламинария



Концентрат ламинарии (паста промытой водоросли ламинарии) содержит оптимальные концентрации микроэлементов, полисахаридов, жирных кислот, витаминов, хлорофилла, нуклеиновых кислот и других. Этот препарат обладает выраженным активирующим действием на метаболические процессы, кроветворение, синтез ДНК, РНК. С целью неспецифической активации применяют по 15-30 капель от 3 до 6 недель. Обладает свойством иммунокоррекции при первичных или вторичных иммунодефицитных состояниях, повышает потенцию.

Ламинал (ламинария с порошком чеснока) является активным комплексом витаминов, макро- и микроэлементов, аминокислот и полисахаридов. Рекомендуется для профилактики заболеваний, повышения тонуса организма.

Экстракт ламинарии используется для ванн, компрессов, массажа. Он является общеукрепляющим средством, улучшает кровообращение в половом члене, стимулирует обмен веществ через кожу, тонизирует центральную нервную систему, придает бодрость, повышает физическую работоспособность.

Левзея сафлоровидная или маралий корень



Левзея сафлоровидная (*Leuzea carthamoides* D.C.) давно используется в народной медицине Алтая. Ее листья, стебель и, особенно, корневища и корень содержат биологически активные вещества, накапливающиеся к концу вегетации: алкалоиды, экдистерон, сахара, эфирные масла, инулин, соли фосфорной кислоты, дубильные и смолистые вещества, камеди. Их химический состав мало изучен.

Экдистерон (экдистен, ратибол) является стероидным соединением, выделенным из левзеи сафлоровидной. Обладает выраженным анаболическим и тонизирующим действием. Форма выпуска: таблетки по 5 мг. Принимают по 5-10 мг 3 раза в день.

Препараты левзеи оказывают тонизирующее и стимулирующее действие. Основными их фармакологическими свойствами являются повышение силы сокращения и работоспособности мышц, улучшение кровоснабжения мышц и головного мозга. Левзея применяется при функциональных расстройствах ЦНС, упадке сил, умственном и физическом

утомлении, при работе в экстремальных условиях, бессоннице, сахарном диабете, хроническом алкоголизме.

При длительном ее приеме снижается заболеваемость, улучшается самооценка состояния здоровья, снижается ЧСС при физической нагрузке, повышается статическая выносливость и тонкая координация кисти, улучшается умственная работоспособность. После однократного приема экстракта левзеи отмечается стимулирующее действие на ЦНС. При этом также смягчается гемодинамическая реакция на физическую нагрузку и сокращается восстановительный период после нее (меньше, чем при приеме элеутерококка, но больше, чем после приема женьшеня).

Левзея применяется в виде настойки на 70% спирте (1:10 сырого вещества) по столовой ложке 2-3 раза в день до еды. При длительном приеме продолжительность одного курса в ряде случаев достигает до 9 недель.

Противопоказаний у левзеи нет, единственно, кому ее прием может повредить, — это люди, больные шизофренией, во время обострения.

Лимонник китайский



В восточной медицине используются плоды, семена, листья и побеги лимонника (*Schiandra sinensis* (Turcz) Baill), которые обладают тонизирующими свойствами при физической и умственной усталости. В них содержится 5-11% органических кислот, витамины С и Е, микроэлементы (медь, цинк, никель, марганец), эфирные масла, жирные масла,

смолы и ряд веществ фармакологического действия – схизандрин, схизандрол и др. Основным стимулирующим веществом является схизандрин, который содержится в семенах и ягодах лимонника. Поэтому в медицине в основном и применяются препараты из семян и ягод.

В плодах лимонника найдены фенольные (Р-активные – около 100мг на 100г сырья, преимущественно катехины) и минеральные соединения, витамины, органические кислоты, сахара (2-6 %, преимущественно моносахариды), липиды, углеводы и др. В соке плодов лимон-

ника установлено присутствие винной (до 3%), лимонной (до 52%), яблочной (40%), янтарной (до 4%) и щавелевой кислот. Сок также содержит пектины (0,2-4%) и витамин С (до 33 мг/%). Кроме того, в плодах лимонника найдены ненасыщенные жирные кислоты, в частности линолевая и линоленовая.

Считается, что основная биологическая активность лимонника и его стимулирующее действие на организм обусловлены преимущественно наличием алкалоида схизандрина. В спелых семенах больше 5% выпадает на долю фенольной лигнановой фракции, которая является смесью схизандрина и его аналогов (α -, β -, δ -, γ -, псевдо- γ - и нео- γ -схизандрин, дезоксисхизандрин, схизандрол и др.). Структура отдельных соединений (схизандрина, схизандрола, γ -схизандрина, дезоксисхизандрина) установлена, некоторые соединения получены в чистом виде.

Фармакологические исследования на животных показали, что лимонник повышает физическую работоспособность и имеет стресс-защитный эффект против широкого спектра факторов, в том числе - теплового шока, ожога кожи, охлаждения, обморожения, иммобилизации, гипоксии, асептического воспаления, облучения, интоксикации тяжелыми металлами [328]. Фитоадаптоген оказывает влияние на центральную нервную, симпатическую, эндокринную, иммунную, дыхательную, сердечнососудистую, пищеварительную системы, на развитие атеросклероза, содержание сахара в крови и кислотно-щелочной баланс, и на митохондрическую активность матки.

Исследования на отдельных органах, тканях, клетках и ферментах показали, что препараты лимонника обладают сильной антиоксидантной активностью и влияют на гладкую мускулатуру, высвобождение арахидоновой кислоты, биосинтез лейкотриенов в лейкоцитах, фактор активации тромбоцитов, углеводный обмен, формирование белка теплового шока, тканевое дыхание и потребление кислорода, устойчивость организма к кислородной интоксикации. Основные биологические эффекты лимонника связаны с флавонолигнанами и фенилэтаноидными гликозидами (схизандрин).

У здоровых людей лимонник повышает выносливость и точность движения, умственную деятельность и работоспособность, и порождает изменения базальных уровней оксида азота и кортизола в крови и слюне с последующим воздействием на клетки крови, сосуды и ЦНС. Многочисленные клинические испытания продемонстрировали эффективность лимонника при астении, невралгических и психических (не-

вросы, психогенные депрессии, астено-депрессивные состояния, алкоголизм) расстройствах, при нарушении зрительной функции, гипотонии и кардиотоническом расстройстве, как иммуномодулятора при респираторно-вирусных инфекциях, хронических синуситах, отитах, пневмонии, аллергических дерматитах, острых желудочно-кишечных заболеваниях, а также при желудочной гипер-и гипо-секреции, хронических гастритах, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, при заживлении раны трофических язв.

Тонизирующее действие препаратов лимонника на организм обычно весьма медленное (через 2-10 недель приема), но эффективное при общей усталости и слабости, повышенной сонливости. Лимонник нормализует артериальное давление, утоляет жажду, повышает аппетит и кислотность желудочного сока, снимает мышечную усталость и боли. Он используется как профилактическое средство при артериосклерозе и понижении остроты зрения.

Кроме того, учитывая, что применение лимонника китайского в наибольшей степени, сравнительно с другими адаптогенами, усиливает процессы возбуждения в центральной нервной системе, в то же время значительно повышая физическую и умственную работоспособность, его применение в фармакологическом обеспечении подготовки спортсменов, в частности представителей игровых видов спорта, тяжелоатлетов и борцов, является полностью целесообразным.

Лимонник применяется в виде настойки (на 96% спирте) плодов и семян (25%) по 20-40 капель 2-3 раза в день. Его можно применять в виде легкого отвара (20 г лимонника на 200 г воды) по одной столовой ложке 2-3 раза в день (употреблять теплым). Употребляется он и в виде порошка (таблеток) по 0,5 г утром и вечером. Препараты рекомендуется принимать натощак или через 4 часа после еды.

Лимонник малотоксичен. Он не дает никаких отрицательных последствий при разумном употреблении, являясь не только лекарством, но и диетическим продуктом. Однако он противопоказан при нервном возбуждении, бессоннице, выраженной гипертонии и нарушениях сердечной деятельности. Противопоказаниями для приема лимонника также являются повышение температуры тела и беременность. Применение лимонника в чистом виде, особенно в больших дозах, часто провоцирует беспокойство и бессонницу. Переносимость препаратов организмом можно установить с помощью пробной дозы: результат проявляется через 30-40 минут и сохраняется в течение 4-6 часов.

Липа сердцевидная

Комплекс биологически активных веществ цветков липы (*Tilia cordata*): эфирные масла, сапонины, флавоноиды – обладает потогонными свойствами, что приводит к понижению температуры тела. Усиление потоотделения обусловлено расширением поверхностных сосудов кожи, некоторым усилением сердечных сокращений, повышением функции потовых желез. Повышает диурез, усиливает секрецию желудочного сока, увеличивает желчеобразова-



ние, оказывает мягкое седативное действие. Водорастворимый гетерополисахарид из соцветий липы сердцевидной в эксперименте (мыши, крысы, кролики) оказывает пролонгированное антикоагулянтное действие с выраженной антигипоксической и иммунностимулирующей активностью, оказывает сахароснижающее действие (аллоксановый диабет), увеличивает желчеобразование и секрецию желудочного сока, стимулирует диурез [35]. Водорастворимые вещества липы в эксперименте оказывают выраженное ингибирующее действие в отношении вируса гриппа типа А антигенной разновидности H3N2 и H0N1 и вируса инфекционного ларинготрахеита.

Водные, водно-спиртовые и спиртовые извлечения из листьев липы сердцевидной в эксперименте обладают противогипоксическим, фервопротекторным, психотропным, иммунотропным, обезболивающим и противовоспалительным действием.

В народной медицине широко использовали различные части липы сердцевидной. Настои и отвары из цветков с прицветными листьями липы – популярные средства народной медицины в странах Европы [177]. Их применяют при неврозах, судорогах, головной боли, при обмороках, простудных заболеваниях, бронхиальной астме, ревматизме, инфекционных заболеваниях (пневмонии, кори, ангине, паротите), при кровотечениях, бесплодии, мочекаменной болезни, цисто-уретритах, нефритах.

Родиола розовая, или золотой корень



Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.) – давно известное на Востоке (а отчасти и в Европе) лекарственное растение. Используются корневища и корни этого растения. Многочисленными исследованиями в составе корней и корневищ родиолы розовой выявлено более 140 компонентов, в числе которых монотерпеновые спирты и их гликозиды, цианогенные и ариловые гликозиды, фенилэтаноиды, фенилпропаноиды и их гликозиды, флавоноиды, флавонолигнаны, проантоцианиды [333], сахара, дубильные вещества, эфирное масло, органические кислоты, жиры, воск, флавоноиды, танины, белки.

Grace M.H., Yousef G.G. [298] изучали особенности фитохимического состава спиртового экстракта родиолы, в котором определяли фенилэтаноиды и проантоцианиды. Основными компонентами фенилэтаноидной фракции (проявляющей психостимулирующее действие) были гетеродонтозид, тирозол и его метиловый эфир, салидрозид, виридозид, монгрозид и циарогенный гликозид родиоцианозида. На их долю приходилось суммарно 17% всего сухого остатка спиртового экстракта. Группа проантоцианидов (проявляющих антиоксидантное действие) была представлена олигомерами эпигалокатехина и эпигалокатехин-галлата. Суммарно проантоцианиды составляли 1,75% сухого остатка спиртового экстракта.

Препараты родиолы, особенно при повторном приеме, вызывают адаптогенные эффекты, включающие нейропротекторные, кардиопротекторные, снижающие усталость, антидепрессивные, анксиолитические, ноотропные (особенно способность концентрироваться у здоровых испытуемых на фоне хронического утомления) эффекты, увеличивающие жизненный период и стимулирующие активность ЦНС [308, 325, 327].

В исследованиях на животных [301, 302] были изучены особенности перестройки метаболизма в ответ на голодовой и иммобилизационный стресс, гипоксию. Установлено, что экстракт родиолы в дозе 100 мг/кг у крыс при однократном и 5-кратном введении усиливает утилизацию свободных жирных кислот, замедляет рост лактата крови, лучше сохраняет гликоген ткани и активность ферментов углеводного обмена (гексокиназы, фосфофруктокиназы, и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в крови, печени и мышцах), смещает метаболизм в аэробный диапазон как непосредственно во время стрессового воздействия, так и во время периода постстрессового восстановления.

Препараты родиолы розовой обладают тонизирующим и стимулирующим действием и применяются при лечении простуды, неврозе, астенических состояниях, гипотонии; они снимают сердечную боль, усталость, повышают физическую работоспособность.

Стимулирующее действие экстракта родиолы розовой на мышечную работоспособность является одним из наиболее выраженных (наряду с элеутерококком). Отмечается, что при длительном применении он повышает мышечную силу. Золотой корень нормализует деятельность сердечно-сосудистой системы (повышает диастолическое артериальное давление при гипотензии и снижает повышенное систолическое артериальное давление, преимущественно снижает высокую частоту сердечных сокращений и повышает – низкую). Он стимулирует также и умственную работоспособность. Отмечается, что центральное действие золотого корня не связано с прямым влиянием на кору больших полушарий, а обусловлено воздействием на ядра гипоталамуса.

Систематическое изучение фармакологических эффектов родиолы розовой показало, что малые и средние дозы имели стимулирующий эффект (удлинение времени плавания мышей и пребывание в вертикальной позиции до предела их возможностей). И наоборот, большие дозы имели более седативный, антистрессовый, эффект [286]. Малые дозы увеличивали биоэлектрическую активность головного мозга, предположительно прямым воздействием на ствол мозга восходящей и нисходящей ретикулярной формации. В малых и средних дозах родиола розовая стимулирует воздействие норадреналина, дофамина, серотонина, никотиновой кислоты и холинергические эффекты на центральную нервную систему. Она также улучшает действие этих медиаторов на мозг, увеличивая проницаемость барьера крови мозга к предшественникам и дофамина, и серотонина. Начиная со ствола мозга, родиола розовая способствует освобождению

норадреналина, серотонина и дофамина в восходящих путях, которые активизируют кору головного мозга и лимбическую систему [132]. Следовательно, когнитивные (мышление, анализ, оценка, расчет и планирование) функции коры головного мозга, а также внимание, память и функции обучения префронтальной и лобной доли коры головного мозга усиливаются. Это подтверждается многочисленными контролируемыми исследованиями по противоастеническому действию препаратов родиолы (прием от 10 до 120 дней в дозе 50 мг экстракта 3 раза в день).

В условиях напряженной умственной деятельности прием настойки родиолы по 10 капель (эквивалентно 100-150 мг экстракта) один или 2 раза в день препятствовал ухудшению работоспособности из-за утомления. При использовании в дозах 170-200 мг/сутки родиола увеличивала интеллектуальный потенциал (улучшение восприятия, скорости и точности обработки информации), препятствуя появлению усталости и поддерживая активность нервной системы при монотонии. Препараты, созданные на основе экстракта родиолы розовой, улучшают показатели велоэргометрической нагрузки, улучшают кинестетическую чувствительность и снижают показатели утомления.

Показаниями к применению препаратов родиолы розовой у здоровых людей и спортсменов являются их стимулирующее действие при переутомлении в реабилитационный период после соматических и инфекционных заболеваний, а также перетренированности.

Прием здоровыми людьми с склонностью к астенизации, при работе, требующей повышенной умственной нагрузки, а также с целью профилактики препарат рекомендуется за несколько дней до предстоящей работы. Препараты родиолы розовой необходимы для поддержания работоспособности в процессе выполнения и ее восстановления после длительной интенсивной физической нагрузки.

Принимается родиола в виде настойки (экстракта) (1:1) на 40% спирте по 20 - 25 капель 2 - 3 раза в день до еды. Возможно как применение разовых доз, так и длительный (несколько недель) курс приема препарата. Можно также самостоятельно приготовить водную настойку золотого корня (так же как из женьшеня, только настаивать 10-15 дней). Ее следует принимать 2-3 раза в день по столовой ложке до еды.

Родиола розовая при пероральном приеме малотоксична. Препараты родиолы розовой не следует применять при высоком артериальном давлении, повышенной температуре тела, а также при эмоциональном возбуждении.

Секуринега полукустарниковая



Секуринега полукустарниковая (*Securinega suffruticosa* (Pall) Rehd) в диком виде произрастает в Корее, Северо-Восточном Китае, Восточной Сибири, Дальнем Востоке, а также культивируется. В качестве адаптогена используются молодые неодревеневшие побеги и листья. В них содержится большое число алкалоидов: секуринин, аллосекуринин, секуринол А, В и С, суфрутикодин, суфрутикодинин, дигидросекурин. Верхушки побегов содержат до 0,2% алкалоидов, листья – до 0,8% [165]. Основным изученным алкалоидом является секуринин, преимущественно определяющий фармакологическую активность секуринеги.

Тонизирующие свойства секуринеги используются при ослаблении сердечной деятельности, общей слабости, половом бессилии, заболеваниях тройничного и лицевого нервов, при поражениях ЦНС и периферической нервной системы и т.п.

Принимается секуринега в виде 0,4% настойки свежих листьев по 10 - 20 капель 2-3 раза в день. Продолжительность курса 20 дней.

Секуринега противопоказана при гипертонии, стенокардии, артериосклерозе, болезнях почек со снижением экскреторной функции.

Стеркулия платанолистная

Стеркулия платанолистная (*Sterculia platanifolia* L.), подобно элеутерококку и женьшеню, стимулирует работоспособность и анаболические процессы. Она не содержит сильнодействующих веществ, поэтому препараты стеркулии считаются мягкими психостимуляторами.

В листьях стеркулии содержатся: эфирное масло (до 0,1%), смолы (около 5%), органические кислоты (2,5%), следы алкалоидов. В семенах



стеркулии найдены кофеин, теобромин, органические кислоты (около 6%), жирное масло (до 26%) и следы алкалоидов.

Настойку стеркулии применяют в качестве возбуждающего средства при физической и умственной усталости, переутомлении, астенических состояниях, после перенесенных истощающих заболеваний. На ночь принимать не рекомендуется.

Шлемник байкальский



В корнях и корневищах шлемника (*Scutellaria baicalensis* Ceorgi) обнаружены флавоноиды (байкалин, вогонин), до 2,5% пирокатехинов, гликозид скутелларин (8,4—10,3%), сапонины, эфирное масло, дубильные и смолистые вещества. Применяют шлемник в виде спиртового экстракта корней, который обладает седативными (успокаивающими), гипотензивными (снижающими артериальное давление) и противосудорожными свойствами, оказывают сосудорасширяющее действие при повышенном тоне сосудов. По силе успокаивающего действия пре-

параты растения превосходят валериану [70]. Токсические и побочные явления при употреблении различных лекарственных форм шлемника неизвестны.

Экспериментально установлено, что препараты шлемника нейтрализуют действие стрихнина при отравлении им животных [185]. В экспериментах на животных показано, что настойка шлемника, применяемая совместно с циклофосфаном при опухолевых заболеваниях, регулирует стрессорную реакцию и уровень лейкоцитов в крови, одновременно ингибирует образование метастазов.

При изучении свойств экстракта травы шлемника байкальского было выявлено сочетание нейротекторных, антигипоксических, противотревожных и седативных свойств [92], типичных для адаптогенных препаратов.

Исследования бурятских ученых выявили способность препаратов шлемника стимулировать рост нервных клеток-нейритов, что объясняет его интенсивное использование в восточной геронтологии, как в древней, так и в современной. Терапевтическое лечебное действие препаратов корней шлемника аналогично действию, достигаемому методиками стимуляции активных точек (иглоукалыванию и др.).

Официально рекомендован Бурятским научным центром сотрудникам МЧС к использованию в экстремальных ситуациях для снятия шоковых состояний и увеличения работоспособности персонала в экстремальных ситуациях

Настой корней назначают при усиленном сердцебиении, миокардите, остром суставном ревматизме, воспалении легких; используют его и как кровоостанавливающее средство. В китайской медицине корневище шлемника применяется в качестве общеукрепляющего, седативного и жаропонижающего средства.

Его используют также при функциональных расстройствах центральной нервной системы, головной боли, повышенной возбудимости, эпилепсии, аллергических дерматозах, диспепсии, потере аппетита, гепатите и других болезнях печени, сахарном диабете, гипертиреозе, таких заболеваниях сердца, как острый ревмокардит, миокардит, как жаропонижающее, успокаивающее кашель средство при пневмонии, бронхите, коклюше, вирусной и хронической пневмонии, туберкулезе легких и других легочных болезнях, менингите, гриппе, холере, сибирской язве, эпидемическом паротите и других острых и хронических инфекционных заболеваниях, для профилактики бешенства.

Элеутерококк колючий



В настоящее время препараты элеутерококка (*Eleuterococcus senticosus Maxim*) получили значительное распространение и являются одним из наиболее широко применяемых адаптогенов в спорте и при различных экстремальных условиях (в том числе, и при работе в условиях Крайнего Севера, высокогорья, повышенной температуры и влажности воздуха). В корнях элеутерококка содержатся 7 гликозидов (элеутерозидов), а также глюкоза, сахароза, крахмал, воск и другие вещества.

Тонизирующее действие элеутерококка проявляется при длительном применении, и состоит в улучшении общего состояния здоровья. Он улучшает основной обмен, повышает адаптационные свойства организма (в том числе и устойчивость к гипоксии), регулирует содержание сахара в крови, нормализует состояние организма при стрессе.

У лиц, продолжительно принимающих препараты элеутерококка в экстремальных условиях, по сравнению с контрольной группой отмечается снижение заболеваемости, улучшение самооценки состояния здоровья, рост жизненной емкости легких, более быстрое восстановление исходных величин гемодинамических параметров и частоты дыхания после выполнения физической нагрузки, некоторое увеличение мышечной силы и статической выносливости [39]. Элеутерококк успешно используется для профилактики ухудшения самочувствия у метеозависимых людей.

Разовое применение элеутерококка имеет стимулирующий эффект – снижается усталость, сонливость и повышается физическая работоспособность. Элеутерококк улучшает также умственную работоспособность, причем на длительное время и не вызывая отрицательных последствий. При этом в отличие от женьшеня, элеутерококк в первую очередь повышает скорость выполнения психологических тестов и мало влияет на

точность их выполнения. Отмечается, что под его действием происходит некоторое ослабление иррадиации возбуждения и усиливается внешнее торможение [285].

Элеутерококк является одним из наиболее ценных растительных стимуляторов физической работоспособности. При действии его в разовой дозе происходит укорочение (по сравнению не только контрольной группой, но и с группами спортсменов, принимавшими женьшень и левзею) периода восстановления параметров сердечнососудистой системы, несколько повышается устойчивость к гипоксемии, работа выполняется с меньшим усилием, в меньшей степени повышается остаточный тонус мышц [65].

Как и в случае с другими адаптогенами, стимулирующее действие элеутерококка не является существенным при выполнении нагрузки максимальной мощности, а проявляется в основном на фоне предыдущего утомления [85].

Применяется элеутерококк в виде спиртовой настойки (экстракта) по 15-30 капель на ложку воды за 0,5 часа до еды 1-3 раза в день. Рекомендуются профилактический прием в течение 3-5 дней каждый месяц. При профилактическом приеме экстракта элеутерококка во вредных производственных условиях курс приема составляет 1 месяц и повторяется с месячным интервалом.

Препараты элеутерококка не рекомендуются при высокой температуре, в остром периоде инфекционных и соматических заболеваний, при гипертонической болезни II-Б ст. и выше. Высокие дозы экстракта элеутерококка могут вызвать у людей бессонницу, раздражительность и чувство тревоги.

Эхинацея пурпурная

У препаратов эхинацеи (*Echinacea purpurea* L.), сравнительно с другими адаптогенами, больше выражены иммуномодулирующие свойства, а также отмечено противовоспалительное, противомикробное, противовирусное влияние.

Все части растения содержат полисахариды, эфирное масло (цветки – до 0,5%, трава – до 0,35%, корни от



0,05 до 0,25%). Главная составная часть эфирного масла – нециклические сесквитерпены. В корнях обнаружены гликозид эхинакозид, бетаин (0,1%), смолы (около 2%), органические кислоты (пальмитиновая, линолевая, церотиновая), а также фитостерины. Основными действующими веществами, обладающими иммуностимулирующей активностью, являются полисахариды эхинацеи.

Препараты эхинацеи оказывают лечебное действие при различных патологических состояниях за счет повышения естественных защитных сил организма. В результате фармакологических исследований показано стимулирующее действие эхинацеи на клеточный и гуморальный иммунитет. Это действие проявляется не только у взрослых, но и у детей с неустановившейся иммунной системой, а также у лиц преклонного возраста, у которых функции этой системы в связи с общим старением организма снижены [241].

Препараты эхинацеи используются при заболеваниях, связанных с ослаблением функционального состояния иммунной системы, вызванных хроническими воспалительными заболеваниями, воздействием ионизирующей радиации, ультрафиолетовых лучей, химиотерапевтических препаратов, длительной терапией антибиотиками. При приеме препаратов эхинацеи, связанном с нарушением обмена веществ (сахарный диабет, заболевания печени), воздействием различных химических соединений токсической природы, содержащихся в воздухе и продуктах питания (тяжелые металлы, пестициды, инсектициды, фунгициды), наблюдается стимуляция иммунной системы.

Препаратам эхинацеи присущи также антибактериальные, противовирусные и противомикотические свойства. Экстракты эхинацеи угнетают рост и размножение стрептококка, стафилококка, кишечной палочки, вирусов гриппа, герпеса, стоматитов.

В настоящее время в ряде стран выпускают настойки эхинацеи пурпурной. Рекомендуемая доза: 10-30 капель утром и днем в течение 3-8 недель. Существуют также таблетированные препараты из эхинацеи.

Препараты эхинацеи нетоксичны. В больших дозах иногда повышается слюноотделение. Сок из свежих соцветий ускоряет свертываемость крови.

Иммуностропное действие препаратов Эхинацеи пурпурной подробно освещено в главе 23 «Средства стимуляции неспецифического иммунитета» 2 тома Очерков («Векторы фармакопротекции»).

Фармакологическая характеристика адаптогенов животного происхождения

Традиционно к этой группе препаратов относят очень разноплановые по своему происхождению средства, включая экзотические средства народной и региональной медицины, для которых отсутствуют объективные данные об их эффективности. Так, например, адаптогенные свойства приписываются рогу носорога (при истощении и импотенции, как антитоксическое и жаропонижающее средство), порошку из костей или мяса тигров и медведя, свежей и консервированной крови и мышцам змей (особенно японского ужа), коже и мясу ежа, экстрактам из свежих улиток, порошкам из сушеных сверчков, пауков и скорпионов (как успокаивающее, наркотическое и антитоксическое средство), червяков, пиявок, раковин жемчужницы, препараты из морских и океанических животных (морских львов и других млекопитающих, морских черепах).

В то же время, некоторые адаптогенные препараты животного происхождения введены в научную медицину. К таким средствам относятся:

- экстракты из неокостенелых рогов марала, изюбря или пятнистого оленя - пантокрин, ранторин, пантогематоген
- секрет мускусной железы кабарги (мускус)
- продукты пчеловодства (перга, цветочная пыльца, маточное молочко, комбинированные препараты из женьшеня и маточного молочка пчел), сотовый мёд из рамок многолетней экспозиции, мёд с препаратами адаптогенов (женьшенем, родиолой розовой, левзеей и другими)
- экстракты из гидробионтов - моллюсков и иглокожих (кукумарий, голотурий, мидий, морского гребешка, актиний, медуз, кораллов).

Препараты из пантов и рогов



Панты – растущие (неокостеневшие) рога пантовых оленей (марала, изюбря, пятнистого оленя) снятые на определенной стадии их роста и развития. Состав пантов до сих пор детально не исследован. В медицине стран Восточной Азии панты используются как в чистом виде, так и составе других лечебных средств. Их применяют при анемии, истощении, общем ослаблении организма после инфекционных заболеваний, недостаточности сердечнососудистой системы, медленном заживлении ран и т.п. [123]. Препараты из пантов – адаптогены широкого спектра действия [71].

В современной медицине обычно используется **пантокрин** – 10% экстракт порошка пантов в 50% спирте. Этот препарат способствует улучшению функциональных способностей периферической нервно-мышечной системы, улучшает обмен веществ в мышцах, восстанавливает работоспособность скелетной мускулатуры и миокарда. Малые дозы пантокрина не влияют на артериальное давление, а большие угнетают деятельность сердца, расширяют сосуды и тем самым снижают артериальное давление. Пантокрин в первую очередь действует на вегетативную нервную систему, через которую распространяет свое влияние на различные функциональные системы и органы, оказывая тонизирующее влияние на весь организм. Экстракт из пантов поднимает тонус и усиливает моторику желудка и кишечника, стимулирует обмен аминокислот, увеличивает количество азота, мочевины и сахара в крови, влияет на водный обмен. Пантокрин стимулирует деятельность половых желез. Пантокрин значительно ускоряет заживление ран, термических и химических ожогов [187].

Выделяется 3 основных свойства пантокрина и пантогематогена [187, 235]:

1. Тонизирующее действие.
2. Стимуляция половой функции.
3. Ускорение заживления ткани.

Тонизирующее действие пантокрина используется в самых различных случаях: при лечении неврозов, для нормализации сна, улучшения общего самочувствия, повышения работоспособности, нормализации функции сердечно-сосудистой системы (при гипотонии артериальное давление растёт, при климактерических неврозах снижается), при лечении язвенной болезни и т.п.

Пантокрин принимают по 30 капель 2-3 раза в день. Его применяют и в виде подкожных инъекций по 1 мл раз в день.

Противопоказаниями к применению пантокрина являются выраженный артериосклероз, органические заболевания сердца, стенокардия, повышенная свертываемость крови, диарея, тяжелые формы нефрита.

Особенности состава и применения продуктов, содержащих сухую кровь пантов марала представлены в главе 7 «Регуляторные пептиды периферических тканей» настоящего тома Очерков.

Рога сайги. Рога сайги издавна находят применение в медицине стран Восточной Азии. Биологической активностью обладают чехлы рогов. Центральная часть рога не содержит биологически активных веществ, хотя и применяется в восточной медицине. Известно, что препараты из них являются адаптогенами.

В современной медицине известен жидкий экстракт (1:1) из чехлов рогов сайги на 50% спирте. Отмечается, что в умеренных дозах (оптимальная доза 0,075 мл/кг) он вызывает повышение работоспособности [272]. Большие дозы препарата дозы отрицательно действуют на организм (погашение безусловных рефлексов, снижение температуры тела и т.п.).

Рога северного оленя. Среди препаратов, полученных из рогов северного оленя, достаточно изучен на сегодня рантарин (жидкий экстракт 1:1 из пантов, полученный путём реперколяции на 40% этиловом спирте), который широко используется в клинике как адаптоген широкого профиля. Одна таблетка содержит извлечение из 0,5 г пантов.

Особое место в ряду препаратов из пант занимает пантогематоген – высушенная кровь, выделенная из пантов марала. В ней содержатся различные ростковые факторы (инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, трансформирующие факторы роста альфа и бета, эпидермальный фактор роста, фактор роста нервов, цилиарный нейротрофический фактор, костный морфогенетический протеин-4), стероидные гормоны (тестостерон, дигидроэпианолостенолон, эстрадиол), интерлейкины 2 и 6, различные пептиды. Особенности состава и действия препаратов пантогематогена подробно описаны в главе 7 настоящего тома Очерков.

Благодаря своему составу, пантогематоген [231]:

- повышает умственную и физическую работоспособность после перенесенных тяжелых заболеваний, травм и хирургического вмешательства, при астенических состояниях в период межсезонья, резких изменениях погоды, при смене климатических условий;
- замедляет процесс старения, улучшая состояние больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, нарушениями периферического кровообращения, возрастными изменениями мышц, костей и суставов, активизирует энергетический обмен в стареющем организме;
- ускоряет процесс заживления ран, срастания костей и соединительной ткани;
- улучшает работоспособность, снижает проявление соревновательного стресса, уменьшает последствия повреждений мышц, костей и суставов, вызванные физическими нагрузками, активизирует рост и развитие мышц;
- активизирует защитные силы организма и иммунную систему, повышая устойчивость к простудным и инфекционным заболеваниям; улучшает состояние больных стресс-зависимыми заболеваниями (неврозы, неврастении, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сердечно-сосудистые заболевания, сексневрозы, болезни печени и почек), нормализует сон;
- улучшает половую функцию мужчин и женщин;

Противопоказания к применению пантогематогена: гипертоническая болезнь, индивидуальная непереносимость компонентов продукта. Кроме того, его не рекомендуется применять беременным и кормящим женщинам, детям до 12 лет.

Секрет мускусной железы кабарги

Кабарга (*Moschus moschiferus*) – небольшое похожее на оленя животное, населяющее крутые, поросшие хвойным лесом скалистые склоны гор. Кабарга характеризуется стенофагией (узкоспециализированное питание животных) и преобладанием в ее рационе лишайников, доля которых очень высока и может достигать 95%. У кабарги нет рогов, их отсутствие компенсируют длинные (до 6 см) клыки-са-



бельки, торчащие у самца кабарги из-под верхней губы. Кроме клыков у самцов на брюхе есть особая железа, выделяющая сильно пахнущий секрет – мускус. Из-за неконтролируемого промысла и повсеместного браконьерства численность кабарги на территории нашей страны стремительно падает. Из четырех подвидов, обитающих на территории России, сахалинский включен в Красную книгу России, а дальневосточный и верховянский имеют критически низкую численность, что также требует принятия срочных мер по их спасению. Почти полностью истреблены за последние 10 лет и некоторые другие уникальные популяции более многочисленного сибирского подвида.

Кабарга включена в списки Международной Красной книги со статусом уязвимого (*vulnerable*) вида. Торговля кабарожьим мускусом контролируется Конвенцией по международной торговле исчезающими видами фауны и флоры (CITES). Как считают специалисты WWF, из России ежегодно вывозится около 0,5 т кабарожьей струи, что соответствует 17—20 тысячам «струйников» - самцов или 50—60 тысячам особей общей браконьерской добычи. Квота добычи в современный период – 3500. Даже если учесть, что в России нелегально добывается 50–60 тыс. особей, что составляет половину официальной численности (126,6 тыс.), следовательно, всё население кабарги эксплуатируется на пределе возможности популяции. Ресурсы во многих местах подорваны перепромыслом [94].

Преупуциальная (мускусная) железа начинает секретировать мускус, когда самцы кабарги достигают половозрелости (т.е. с двухлетнего возраста), и активно функционирует до 11 лет. Секрет мускусной железы представляет собой творогообразную массу темно-коричневого или черного цвета. По мере накопления в мешочке железы мускус может приобретать структуру уплотненных гранул размером до ореха лещины. Такой мускус ценится выше всего, поскольку обладает наибольшим лечебным эффектом. Мускус пополняется в железе в основном с мая по июль. Несмотря на то, что существуют технологии органосохраняющего забора мускуса (известны в арабских странах с середины 20 века, используются при вольерном содержании кабарги), в России мускусная железа добывается охотничьим методом (с



гибелью животного). Отбор мускуса может проводиться не чаще одного раза в год, и желательно в августе-сентябре, когда заканчивается его секретирование и относительное усыхание в мешочке железы. От одного самца кабарги можно ежегодно получать 5-11 г чистого натурального мускуса, что эквивалентно весу железы от убитого зверя.

Мускус (выделение особой железы) кабарги является одним из наиболее ценных природных биостимуляторов, применение которых в арабской, тибетской, китайской и индийской медицине известно с середины IV века. Он применяется или как монокомпонентный препарат, или как обязательный базисный компонент различных комплексов поддержания жизнедеятельности и долголетия. Представленные в литературе по народной и региональной медицине данные свидетельствуют о его эффективности при инфекционных заболеваниях (иммуностимулирующее действие), вялом заживлении ран (регенерационное действие), нарушениях кроветворения (противоанемическое действие), состояниях хронического утомления, астении, последствиях черепно-мозговых травм, нарушений мозгового кровообращения, нейроинфекций (нейропротекторное, ноотропное, психоэнергизирующее действие), онкологических заболеваниях (иммунный контроль над опухолевым ростом, повышение эффективности и переносимости лучевой и химиотерапии опухолей, ускоренное восстановление после хирургического лечения), а также для борьбы с импотенцией и бесплодием [104].

Такая широкая сфера его показаний к применению позволяет предположить, что в его составе могут присутствовать регуляторные соединения пептидной природы, гормонально активные комплексы и ростковые факторы, в том числе – активирующие жизненный цикл стволовых клеток [232].

Представленные в литературе данные о эффективности применения мускуса кабарги, в том числе при инфекционных заболеваниях, вялом заживлении ран, нарушениях кроветворения, заболеваниях нервной системы, онкологических заболеваниях, импотенции и бесплодии носят разрозненный, чаще всего – описательный характер. Они не введены в научный оборот, так как не соответствуют требованиям доказательной медицины. Каких-либо контролируемых доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности препаратов мускуса кабарги не проводилось. Однако перспективность для современной медицины новых биогенных стимуляторов, полученных из мускуса кабарги, основанная на многовековом опыте их применения в арабской, тибетской, китайской и индийской медицине, не вызывает сомнений.

Несмотря на столь обширный период применения, состав активных компонентов мускуса кабарги остается не идентифицированным. Известно, что в состав мускуса входят жирные кислоты, воски, ароматические и стероидные соединения, сложные эфиры холестерина. Основным носителем мускусного запаха - макроциклический кетон мускон. Однако, ни с одним из этих компонентов известные биологические эффекты не могут быть связаны. Более того, известно, что различные пробы мускуса по своей биологической активности не являются эквивалентными, и их эффективность варьирует от умеренной до очень высокой.

Продукты пчеловодства



Продукты пчеловодства используются для профилактики перенапряжений при тренировках и повышения спортивной работоспособности спортсменов высокой квалификации без применения допингов. Они хорошо комбинируются с витаминами, микроэлементами, адаптогенами и другими недопинговыми биологически активными веществами.

Мед является углеводным продуктом питания пчел в неблагоприятный период (осенью, зимой). Образуется он посредством очистки нектара цветов от излишней пыльцы, воды, инверсии сахарозы. За счет кислой реакции и запечатывания в ячейки сот мед может храниться долгое время. Усваивается этот уникальный природный продукт очень легко: клетки организма практически не нуждаются в затратах энергии на его переваривание. Цветочный мед содержит около 40 углеводов (в основном фруктоза и глюкоза), около 20 аминокислот, витамины B₂, PP, C, B₆, K, E и C, органические кислоты, минеральные вещества.

Главная особенность меда – его большая энергетическая емкость, так как он является углеводным продуктом (в 100 г содержится 315–335 ккал). Углеводы меда представлены простыми моносахаридами

(фруктозой и глюкозой), которые без предварительных стадий переработки поступают в кровь, пополняя энергетические запасы спортсмена. Поэтому мед быстро утоляет голод и восстанавливает физические силы. Особенно полезен мед спортсменам, тренирующимся на развитие выносливости, альпинистам, а также военнослужащим спецподразделений. Достаточно принять 20-25 г меда в стакане воды, как умственная и физическая усталость проходят.

Оптимальная доза меда – 100 (до 200) г в сутки (1,5 г на килограмм массы тела). Увеличение дозы ведет к перенасыщению организма углеводами. Следует помнить, что мед может вызывать у некоторых лиц аллергию.

Считают, что прием меда по 1,0 г/кг массы тела спортсмена повышает общую спортивную работоспособность на 16,3%, показатель кистевой динамометрии – на 14%, а становой – на 7,8%.

Более выраженные эффекты влияния меда на физическую работоспособность и ее восстановление происходит при комбинированном применении его с пыльцой-обножкой (0,1 г/кг), маточным молочком (100—150 мг в день), прополисом или пергой.

Особую ценность представляет сотовый мед, так как содержит множество полезных биологически активных веществ. Сотовый воск адсорбирует токсичные продукты и выводит их организма.

Мед пополняет углеводные депо в организме человека в виде гликогена, который обеспечивает сократительную способность мышц и движение здорового человека.

Для восстановления сниженной физической работоспособности спортсменов мед можно применять сам по себе, а можно комбинировать с адаптогенами, витаминами (особенно с Е, С и А), а также и другими лекарственными препаратами [122]. В этом случае мед несет двойную пользу: помимо того, что он доставляет в организм находящиеся в нем самом полезные вещества, он за счет своего свойства повышать проницаемость гистогематических барьеров и клеточных мембран помогает усвоению принятых с ним одновременно лекарственных средств [102].

Некоторые спортивные врачи изготавливают на основе меда различные продукты повышенной биологической ценности:

- мед + грецкие орехи + курага + лимонный сок;
- мед + грецкие орехи + фейхоа + лимонный сок;
- мед + цветочная пыльца + маточное молочко + чернослив + лимонный сок;
- сотовый мед + грецкие или земляные орехи + сок грейпфрута.

Следует опасаться аллергических реакций, которые могут появляться при употреблении меда: во-первых, качественного, но в слишком больших дозах, а во-вторых — токсического (с таких нектароносов, как азалія, аконит, багульник, рододендрон, бирючина, андромеда). При употреблении ядовитого меда появляются головокружение, тошнота, рвота, судороги. Необходимо промывание желудка и применение противосудорожных и седативных средств.

Маточкино молочко (Royal Jelly). Маточкино молочко представляет собой пастообразное вещество кремово-белого цвета, которым пчелы выкармливают пчелиную матку. Оно является мощным адаптогеном, вызывает прилив энергии, устраняет недомогание. Маточкино молочко нормализует обмен веществ, стимулирует кроветворение, защищает организм от инфекций, лечит артериосклероз и коронарную недостаточность. Оно повышает умственную и физическую работоспособность, особенно в смеси с медом (1:100).

В экспериментальных исследованиях [229] осуществлена сравнительная оценка актопротекторного и антистрессового действия препаратов на основе нативного маточного молочка, и его комплексов с фитоадаптогенами Апитонус, Апифитотонус-2. В результате исследований было показано, что у всех препаратов проявляется актопротекторное действие в плавательном тесте (повышение работоспособности). При курсовом введении препараты проявляли антистрессовую активность.

Применяется маточкино молочко подъязычно (кладется стеклянной лопаточкой) либо капается в виде раствора на язык. Дозировка индивидуальна, в зависимости от применяемой лекарственной формы. Часто предлагаемая дозировка: принимать по 1 чайной ложке 2 раза в сутки (держат в рту до полного рассасывания) за час до еды курсами по 2 недели. В течение года можно провести 3-4 курса

Противопоказания маточного молочка: болезнь Аддисона, аллергическая реакция на продукты пчеловодства.

Пчелиный яд. Пчелиный яд, попав в организм, мобилизует его защитные свойства. Поэтому он в принципе может использоваться как адаптоген. Пчелиный яд эффективен при заболеваниях суставов, воспалениях нервов и гипертонии I-II степени, как составная часть входит в состав ряда мазей.

Пыльца и перга. Цветочная пыльца, собранная пчелами, и перга обладает тонизирующим, стимулирующим и лечебным эффектом при многих заболеваниях. Она содержит большое количество микроэлементов.

тов, витаминов группы В, каротиноидов и других веществ. Перга содержит также до 34% сахаров.

Эффективная доза перги ~ 10 грамм в сутки. Такая дозировка рекомендуется при туберкулёзе; при острой форме вирусных заболеваний (грипп, вирусный гепатит, СПИД). Приём перги следует увеличить вдвое на весь период обострения болезни. Длительная передозировка ведёт к гипервитаминозу, вредит печени, почкам, селезёнке.

При применении пыльцы следует помнить, что она собирается с разных растений и может вызывать аллергию.

В настоящее время в качестве самостоятельных продуктов пчеловодства, обладающих адаптогенной активностью, также рассматриваются экстракты трутневой массы, однако данные об их научном исследовании в литературе отсутствуют.

Гидробионты



В океанах, морях, реках и озерах сконцентрированы огромные запасы лекарственного сырья в виде водорослей, моллюсков, рыб, млекопитающих и других животных, которые содержат весьма активные биологические вещества, влияющие на физическую и сексуальную активность человека [248, 348]. Они богаты витаминами, микроэлементами, металлами, белками, углеводами, нуклеиновыми кислотами и другими компонентами, которые весьма активно действуют на обмен веществ, особенно при патологических состояниях. Во всех странах эти продукты считаются деликатесами и рекомендуются для повышения работоспособности спортсменов (крабы, раки, лобстеры, лангусты, кальмары, осьминоги, икра морских ежей, мясо и икра осетровых и лососевых, а также других пород рыб, мясо моллюсков, тюленей, моржей и других млекопитающих, морские водоросли и многие другие).

Мумие

Мумие – древний «чудотворный бальзам», это «сок скал» или как его называют в народе «кровь горы». Это вещество с незапамятных времен применяется для лечения различных недугов. Его находят в скалах, пещерах, в виде натеков, скоплений сосулек, чаще всего оно вытекает из трещин на потолке



пещер. Очищенное мумие – темно-коричневая, вязкая клейкая масса, размягчаемая теплотой рук, имеющая специфический запах и горький вкус, растворяющаяся в воде с небольшим осадком. Мумие в своем составе содержит около 28 химических элементов, 30 макро- и микроэлементов, 10 окисей металлов, 6 аминокислот, ряд витаминов, эфирные масла, пчелиный яд, смолоподобные вещества. Вопрос о происхождении мумие до сих пор окончательно не выяснен. Существуют гипотезы о его происхождении из природных битумов, выделений животных, продуктов выделений диких пчел, лишайников и грибов, сока арчи и тутовника.

Мумие из-за сложного состава, наличия большого количества химических соединений удачно биологически сочетающихся в одном веществе, лечебно действует при множестве заболеваний. Каждый из компонентов мумие способен повлиять на соответствующие обменные процессы организма, усиливать регенерационные процессы в тканях, может оказывать противовоспалительное, антиоксическое, общеукрепляющее действие. Отмечается, что мумие способствует восстановлению пониженной функции периферических нервных стволов и анализаторных центров головного мозга, участвует в биосинтезе ДНК.

Механизм действия мумие на организм представляется весьма сложным, это вещество многосторонне влияет на всю жизнедеятельность организма. Оно обладает некоторым симпатомитическим действием. В тоже время оно не обладает холиномиметическим и серотониноподобным действием. Выявлены адренопозитивные и антисеротониновые свойства мумие.

Отмечается, что мумие обладает значительными защитно-адаптогенными свойствами. Его действие на сердечно-сосудистую систему имеет типичный для адаптогенов характер – в малых дозах оно вызывает умеренное усиление сердечной деятельности и сужение сосудов, а с

увеличением дозы наблюдается обратный эффект. Мумие существенно повышает устойчивость к гипоксии, облучению, гипертензии, снимает чувство усталости, действует на организм общеукрепляющее, способствует прибавлению и восстановлению утраченной силы, энергии.

В народной медицине мумие дозируют величиной пшеничного зерна (0,15-0,2 г) и назначают 1-2 раза в сутки, чаще перед сном. Курс приема мумие внутрь составляет 25-28 (30) дней и обычно повторяется через 10 дней. Мумие малотоксично. Токсичными являются дозы мумие 2000-3000 мг/кг. Выявлено, что наибольшее стимулирующее действие на кроветворение оно оказывает при концентрации в крови 500 мл/л (при внутривенных инъекциях) При дозе 5 мг/кг мумие вызывает некоторое кратковременное повышение артериального давления (на 3-5%), а дозы 25-1000 мг/кг кратковременное его снижение (увеличивающееся с ростом дозы). При дозах 25-1000 мг/кг мумие вызывает рост частоты сердечных сокращений, в то время как при больших дозах сердечный ритм урежается.

Противопоказаний по применению в умеренных дозах мумие не имеет.

Комбинированные адаптогенные препараты

Комбинированные препараты адаптогенов представляют бальзамы, эликсиры, капли. Препараты используют с профилактической и лечебной целью. Бальзамы добавляют также в кофе.

Бальзам «Грааль» содержит биологически активные вещества листьев алоэ, ежевики, грецкого ореха, винограда, хурмы, рододендрона, цветков лимона, маслины душистой, плодов фейхоа, корня элеутерококка, родиолы розовой, женьшеня, чая зеленого, кора дуба, пантов оленя, мумие, цветочную пыльцу, мед пчелиный, прополис, лимонную кислоту, красное вино, яблочный сок, спирт этиловый.

Фармакологический спектр – адаптогенное, антистрессовое, радиопротекторное, антитоксическое, противовоспалительное, слабое анальгезирующее, антисептическое, ангиопротекторное действие.

Бальзам «Мономах» включает сок рябины обыкновенной, черноплодной, сок яблочный, вытяжки из корней и корневищ солодки, корневищ аира, травы зверобоя, травы душицы, листьев мяты перечной, травы тысячелистника, почек сосновых.

Бальзам «Вигор» – водно-спиртовой экстракт аира, липы, левзеи, тысячелистника, мяты, укропа, полыни, дуба, вахты, апельсина.

Сложная настойка «Витастил» включает извлечение травы тысячелистника, листьев крапивы, мяты, корня цикория, корневищ с корнями эхинацеи, элеутерококка, плодов шиповника.

Эликсир «Святогор» – содержит жидкий экстракт корневищ аира, лапчатки, корневищ с корнями элеутерококка, эхинацеи, девясила, корней солодки, травы мяты перечной, полыни, донника, плодов боярышника, шиповника, укропа пахучего.

«Антистресс Леди's формула» и **«Антистресс Мен's формула»** содержат комплекс витаминов групп В, микро, макроэлементы. В «Антистресс Мен's формула» содержится спиртовая вытяжка из растений: женьшень, зверобой, валериана, пажитник, хмель. В «Антистресс Леди's формула» – вытяжки частей растений: женьшеня, хмеля, крапивы, шлемника, валерианы, страстоцвета, ромашки, клопогона, красного стручкового перца.

«Энерготоник» выпускают в капсулах, содержащих хрома пиколинат, орех колы, экстракт листьев овса, ягоды лимонника, корень элеутерококка, экстракт корней имбиря, корень женьшеня, зеленый чай.

«Яньшен Хубао» – комбинированный препарат производства Фармацевтической кампании «Фей Лун» (КНР), представляет собой спиртовой экстракт из смеси измельченного растительного и животного сырья, всего содержит 14 компонентов. Фармакологическая активность препарата обусловлена наличием в его составе тритерпеновых гликозидов (А-Г), сапониновых гликозидов – гинсеноидов, эфирных масел, стеролов, пептидов, провитаминов группы В и минеральных веществ. Оказывает стимулирующее действие на ЦНС, имеет тонизирующий, адаптогенный эффект. Усиливает процессы возбуждения в нейронах коры и в стволовых отделах головного мозга, улучшает рефлекторную деятельность, активизирует обмен веществ, улучшает работоспособность, регулирует работу желез внутренней секреции, активизирует деятельность надпочечников.

Препарат уменьшает угнетение нервной системы, оказывает влияние на мозговое вещество надпочечников, увеличивает количество адреналина, что может вызвать симпатомиметический эффект. Повышает уровень половых гормонов. Оптимизирует обмен веществ.

Применяется при простатите, гипертрофии простаты, нарушениях мочеиспускания; нефрите, почечной недостаточности; нарушениях половой функции; скудных менструациях; остеохондрозе; ревматизме.

Противопоказаниями к применению препарата являются гиперчувствительность к его компонентам, сахарный диабет, тяжелые сердечнососудистые заболевания, беременность, лактация, детский возраст до 12 лет.

Следует помнить, что “Яньшен Хубао” усиливает действие психомоторных стимуляторов и аналептиков (в том числе кофеина, камфоры, фенамина); проявляет антагонизм при взаимодействии с препаратами, угнетающими ЦНС (барбитураты, транквилизаторы, противосудорожные препараты); усиливает действие варфарина; повышает риск развития толерантности к петлевым диуретикам.

«Женьшень королевское желе» – также комбинированный препарат (производитель “Фон Фон” ЛТД, КНР), в состав которого входят корень женьшеня, маточное молочко пчел, лимонник китайский. Является одним из самых популярных тонизирующих, общеукрепляющих и иммуностимулирующих препаратов в традиционной китайской медицине. Используется главным образом как профилактическое средство, но в то же время обладает выраженным лечебным действием.

Препарат повышает работоспособность, снимает утомление, усиливает половую функцию, гармонизирует деятельность нервной системы, положительно влияет на работу головного мозга, усиливает процессы как возбуждения, так и торможения коры головного мозга, способствует улучшению памяти и концентрации внимания, обладает выраженным адаптогенным действием (усиливает иммунитет и сопротивляемость организма, повышает устойчивость к стрессам, холоду и т.д.), оказывает мягкое десенсибилизирующее действие, улучшает обмен веществ, обладает химио- и радиопротекторным действием, усиливает сердечную деятельность, оказывает профилактическое и лечебное действие при лучевой болезни, препятствует развитию онкологических заболеваний.

Препарат применяется при истощении организма после различных заболеваний, травм, оперативных вмешательств и родов, физическом и нервно-психическом переутомлении. С успехом используется при бессоннице, неврастении, анемии на фоне общего переутомления. Эффективно при лечении хронического гастрита с пониженной секрецией, язвенной болезни желудка, коронарного атеросклероза. Применяется для профилактики развития лейкопении при химиолучевой терапии, в комплексном лечении эндокринных заболеваний, в том числе - сахарного диабета (оптимизирует работу гипофиза), а также для лечения многих заболеваний, связанных с функциональной слабостью различных органов и систем.

Все комбинированные препараты значительно восстанавливают работоспособность при астеническом синдроме, повышенных нагрузках, после перенесенных заболеваний.

Синтетические адаптогены

Особую группу адаптогенов составляют синтетические химические соединения. К их числу относится дибазол, адаптогенную активность которого впервые открыл Н.В.Лазарев [134]. Свойствами адаптогенов обладают и другие производные бензимидазолов – бемитил, томерзол, являющиеся структурными аналогами адениловых нуклеотидов, а также некоторые производные пиримидинов (оротат калия, метилурацил) и пуринов (инозин, рибоксин).

В рамках спортивной фармакологии синтетические адаптогены обычно фигурируют как представители класса актопротекторов (веществ, защищающих физическую деятельность человека в осложненных условиях). В этом качестве типичные актопротекторы (и синтетические адаптогены) бемитил, томерзол и яктон описаны в главе 8 «Актопротекторы как стимуляторы работоспособности не истощающего действия» тома 2 «Векторы фармакопротекции» Очерков.

Синтетические адаптогены срочного действия

Интересную концепцию «быстродействующих адаптогенов» развивает в своих работах А.Т.Гречко [77, 78]. Исходя из представлений о зависимости механизмов индивидуальной адаптации от онто- и филогенетической памяти организма, фазности формирования адаптивного следа, имеющих ряд общих черт с реакцией стресса, автор в качестве быстродействующих адаптогенов предлагает использовать регуляторы метаболических процессов и репаративного синтеза РНК и белков в головном мозге и органах-мишенях. При этом необходимы такие препараты, для которых регуляторный эффект сочетается с оптимизацией биоэнергетики клеток и сильной стимуляцией синтеза нуклеиновых кислот и белков именно в тех органах, тканях и клетках, где происходят приспособительные процессы при адаптации к конкретным факторам. В наибольшей степени такие свойства присущи ноотропам и психоэнергизаторам (пирацетаму, этимизолу, мефексамиду, ацефену, актебралу и их аналогам),

актопротекторам – производным тиобензимидазола (бемитилу, томерзолу), низкомолекулярным пептидам, фрагментам и аналогам эндорфинов и энкефалинов (даларгин), суммарным тканевым экстрактам с поливалентным регуляторным действием (цитомедиам), комплексам РНК и (или) белков, полученных из тканей животных, проходящих адаптацию к экстремальному фактору.

NB! Повышение эффективности адаптогенов экстренного действия достигается их комбинацией с симптоматическими корректорами стресса, защитно-восстановительных и адаптивных реакций (стресс-протекторами, антиоксидантами, антигипоксантами, иммуномодуляторами, субстратами и кофакторами энергетического и пластического обмена).

Бемитил

Бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромид) является производным бензимидазола– соединения, близкого по строению к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот–аденину и гуанину (Рис. 70).

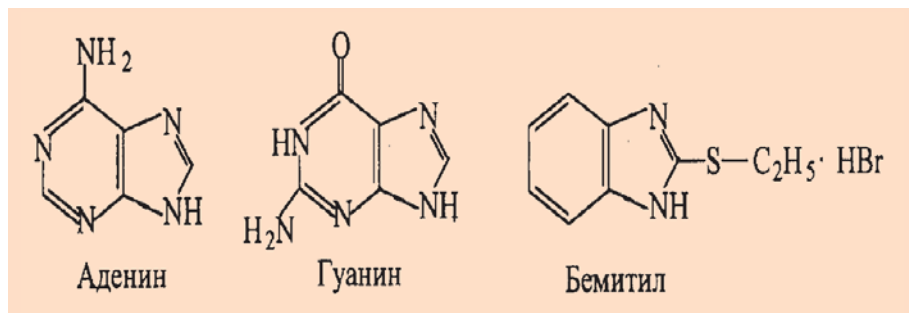


Рис. 70. Химическая структура пуриновых оснований и бемитила.

Вероятно, вследствие такой близости химической структуры бемитил способен взаимодействовать с клеточным геномом и активировать синтез РНК, а, следовательно, и белков. Наиболее активно стимуляция синтеза белка отмечается в печени, почках, тонком кишечнике, скелетных мышцах, миокарде, клетках головного мозга. Процесс наиболее выражен в органах, где белковый обмен интенсифицирован и эта интенсивность детерминирована или генетически, или ситуационно вследствие воздействия неблагоприятных факторов. Предполагается, что адаптоген

не сам индуцирует синтез РНК и белка, а оказывает позитивное модулирующее действие на естественно протекающие процессы протеинсинтеза, что может свидетельствовать о достаточной физиологичности и безопасности действия [34, 217].

Можно предположить, что препараты этой группы способны модулировать активность такого важного ядерного фермента как протенкиназа СК2 (ПКСК2), участвующего в регуляции фосфорилирования белков хроматина, так как известно, что некоторые производные имидазола (к которым принадлежат бемитил, этомерзол и дибазол) являются положительными регуляторами активности данного фермента [196].

В результате действия бемитила происходит ускорение процессов репаративной и физиологической регенерации, адаптации к новым условиям существования; ресинтеза глюкозы из пировиноградной и молочной кислот, глицерина и аминокислот в реакциях глюконеогенеза, что находит свое отражение в снижении степени ацидоза, лактацидемии, кислородного долга и быстрой нормализацией работоспособности [52].

Бемитил способствует оптимизации гормональной регуляции обменных процессов, активирует пластический обмен, экономизирует расходование кислорода и макроэргов. Он обладает антиоксидантной активностью [189] повышает резистентность к гипоксии, гипертермии, интоксикациям. У препарата выявлена иммуномодулирующая активность, проявляющаяся в повышении неспецифической резистентности организма к различным инфекциям (рис. 71).

Наиболее выраженный активирующий эффект препарата в органах с короткоживущими белками (печени и почках) позволил предположить, что влияние именно на эти органы составляет ключевое звено в механизме повышения физической работоспособности бемитилом. Активация глюконеогенеза бемитилом наблюдается как во время физической деятельности, так и в периоде восстановления. Анализ эффектов препарата при физических нагрузках и после них позволил выявить экономизирующее и восстановительное влияние бемитила на углеводный и энергетический обмен. Так, при стандартной нагрузке наблюдалось меньшее снижение содержания гликогена, АТФ и креатинфосфата в органах, глюкозы в крови, меньшее накопление лактата в организме, меньший прирост теплопродукции и потребления кислорода. После нагрузки происходило ускоренное восстановление изученных показателей с явлениями суперкомпенсации некоторых из них [139, 218].



Рис. 71. Основные эффекты синтетических адаптогенов (на примере актопротектора бемитила).

Важным эффектом бемитила при экстремальных и повреждающих воздействиях на клетку, в частности при гипоксии и ишемии, является его благоприятное влияние на митохондриальное окисление. Влияние на митохондрии, подробно изученное также у томерзола – очень близкого по строению и фармакологическим свойствам аналога бемитила – заключается в ослаблении торможения НАД-зависимого дыхания и активности сукцинатдегидрогеназы, уменьшении разобщения окисления с фосфорилированием, предотвращении глубокого низкоэнергетического сдвига. Вероятно, это также может быть связано с активацией препаратом синтеза митохондриальных белков [219].

Благодаря восстановительно-репаративному действию, бемитил получил широкое применение в лечебной практике. Он вызывает выраженный противоастенический эффект. Так, применение бемитила при астенических синдромах различного происхождения уже через 3–5 дней приводит к уменьшению слабости и утомляемости, улучшению самочувствия и настроения, исчезновению апатичности и заторможенности, появлению ощущения бодрости, повышению активности, умственной и физической работоспособности. Такой эффект обуславливает ускоренную реабилитацию больных, сокращение сроков их лечения в клинике, более быстрое возвращение к трудовой деятельности. К настоящему времени выраженный противоастенический эффект бемитила установлен при следующей патологии: неврозах (особенно неврастении), органических поражениях мозга травматического и инфекционного генеза с ведущими астеническими проявлениями, лучевой болезни, инфекциях (вирусном гепатите, брюшном тифе), интоксикациях (фосфорорганическими инсектицидами, холинолитиками и др.), после различных хирургических операций.

Вследствие усиления синтеза энергопродуцирующих, антиоксидантных и других ферментов, структурных белков нейроэндокринной и иммунной систем, данный препарат эффективен в качестве лечебно-реабилитационного средства при различной патологии, сопровождающейся гипоксическими и ишемическими расстройствами или другими нарушениями энергетического и пластического обмена, а также при угнетении иммунитета. У бемитила установлено и антимуtagenное действие. Он оказался эффективным средством лечения в неврологии, психиатрии, кардиологии, кардиохирургии, токсикологии, отоларингологии, в лекарственной терапии хирургической патологии кишечника и заболеваний дыхательных путей.

При заболеваниях, характеризующихся повышением проницаемости мембран клеток с выходом в кровь креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, а также активацией процессов ПОЛ, бемитил снижал ферментемию и содержание в крови продуктов липопероксидации [139].

Активация энергопродуцирующих и репаративных процессов, подавление реакций свободнорадикального окисления [214] благодаря усилению синтеза ферментов и структурных белков, наличие у бемитила выраженного противоишемического действия обусловили его применение при ишемической болезни сердца. Применение бемитила на фоне обычной терапии привело к улучшению самочувствия больных стенокардией напряжения 2 и 3 функциональных классов, повышению их психической и физической активности, а также толерантности к физическим нагрузкам [75].

Благоприятное влияние бемитила на метаболизм миокарда, его выраженное антиастеническое и репаративное действие, а также иммуностимулирующий эффект послужили основанием для применения данного препарата в кардиохирургии (при аортокоронарном шунтировании), в качестве средства подготовки больных к операциям на сердце, кардиопротекторного средства во время операции, репаративно-реабилитационного средства в послеоперационном периоде и, наконец, иммуномодулирующего средства, предотвращающего развитие инфекционных осложнений после операций [258].

Предпосылками применения бемитила в инфектологии стало наличие у данного препарата: а) иммуномодулирующего действия; б) противоастенического эффекта; в) репаративной активности. К настоящему времени эффекты применения бемитила изучены при вирусном гепатите А, брюшном тифе, острых респираторных вирусных инфекциях, рецидивирующем рожистом воспалении и пиодермиях. При гепатите препарат существенно сокращал сроки купирования цитолитического синдрома, что свидетельствовало об ускорении нормализации структуры гепатоцитов. Быстрее также исчезали слабость, утомляемость и другие проявления астении, восстанавливалась физическая работоспособность, сокращались сроки лечения в клинике и возвращения к трудовой деятельности. Сходный лечебно-реабилитационный эффект бемитила наблюдался и при брюшном тифе. Здесь наряду с более быстрым купированием астении и восстановлением работоспособности происходила и

ускоренная нормализация различных вегетативных и психофизиологических показателей, которые были существенно нарушены при данном заболевании.

У больных с часто повторяющимися респираторными вирусными инфекциями, рецидивирующей розей и пиодермиях на первый план выдвинулся иммуномодулирующий эффект бемитила. Эффект обуславливался способностью препарата активировать синтез белков и энергопродукцию в клетках иммунной системы. Поскольку иммунные реакции (образование антител, бласттрансформация лимфоцитов, появление рецепторов на иммунокомпетентных клетках и др.), как известно, неразрывно связаны с процессами протеинсинтеза, применение бемитила усиливало образование иммуноглобулинов, Т-зависимые иммунные ответы, активировало систему неспецифической иммунорезистентности, особенно функции макрофагов.

В акушерской практике бемитил нашел применение для профилактики и лечения внутриутробной гипоксии плода, в ЛОР-практике – как средство лечения сенсорной тугоухости у лиц, подвергающихся длительному воздействию интенсивных шумов и вибраций, а также для повышения вестибулярной устойчивости у больных с меньеровским синдромом [67].

Новым направлением в применении бемитила в неврологии стало его включение в схемы комплексного лечения больных с эпилепсией, устойчивой к действию других препаратов. Эти и многие другие показания к клиническому применению бемитила (и родственного ему актопротектора томерзола) связаны со способностью препарата существенно устранять дисбаланс внутриклеточных макроэргов.

Важно отметить, что бемитил может использоваться у здоровых лиц при утомлении и для повышения работоспособности, особенно физической в экстремальных условиях (гипоксия, перегревание и др.). Действие препарата неистощающего типа характеризуется экономизацией расходования энергетических ресурсов, уменьшением накопления метаболических «шлаков» (лактата, мочевины, аммиака и др.), стимуляции функций дыхательной и сердечнососудистой систем при нагрузках, активации ПОЛ, предотвращением угнетения антиоксидантной системы и ускорением восстановления функциональных и метаболических показателей после работы.

Благодаря активации протеинсинтеза бемитил, кроме того, ускоряет и усиливает процессы адаптации организма к действию различных неблагоприятных факторов [63, 161].

В настоящее время на фармацевтическом рынке из группы бемитила и его аналогов присутствует препарат **Метанпрол**.

Действующее вещество - этилтиобензимидазола гидробромид (в форме моногидрата). Лекарственная форма - капсулы по 50, 125 и 250 мг.

Фармакологическое действие: Препарат с адаптогенным действием. Обладает ноотропной, антигипоксической, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью. Механизм действия заключается в активации синтеза РНК, а затем белков, в т.ч. ферментных и имеющих отношение к иммунной системе. Происходит активация синтеза ферментов глюконеогенеза, которые обеспечивают утилизацию лактата (фактора, ограничивающего работоспособность) и ресинтез углеводов - источника энергии при интенсивных нагрузках, что ведет к повышению физической работоспособности. Усиление синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий обеспечивает увеличение энергопродукции и поддержание высокой степени сопряженности окисления с фосфорилированием. Сохранение высокого уровня синтеза АТФ при дефиците кислорода способствует выраженной антигипоксической и противоишемической активности.

Усиливает синтез антиоксидантных ферментов и обладает выраженной антиоксидантной активностью. Повышает устойчивость организма к воздействию экстремальных факторов - физической нагрузке, стрессу, гипоксии, гипертермии. Повышает работоспособность при физической нагрузке. Обладает выраженным антиастеническим действием, ускоряет процессы восстановления после экстремальных воздействий.

Максимальный эффект достигается через 1-2 ч после приема препарата, продолжительность действия - 4-6 ч. На фоне курсового приема эффект обычно нарастает в первые 3-5 дней, затем устойчиво поддерживается на достигнутом уровне.

Фармакокинетика: После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. После однократного приема обнаруживается в крови через 30 мин. При длительном курсовом непрерывном приеме, особенно в высоких дозах, может отмечаться тенденция к кумуляции препарата с повышением его концентрации в крови к 10-12 дню применения. Активно метаболизируется в печени.

Дозировка: Препарат назначают внутрь, после еды. Взрослым назначают по 250 мг 2 раза/сут. При необходимости суточную дозу повышают до 750 мг (500 мг утром и 250 мг - после обеда), а пациентам с массой

тела выше 80 кг - до 1 г (по 500 мг 2 раза/сут). Курс лечения - 5 дней с 2-дневными перерывами между ними во избежание кумуляции препарата. Количество курсов зависит от эффекта и в среднем составляет 2-3 (реже 1 или 4-6) курсов.

Для *повышения работоспособности в экстремальных условиях* препарат принимают за 40-60 мин до предстоящей деятельности в дозе 500 - 750 мг. При продолжении работы повторный прием производят через 68 ч в дозе 250 мг. Максимальная суточная доза - 1.5 г, а в последующие сутки - 1 г.

Для *поддержания высокого уровня работоспособности в течение длительного времени* (несколько недель) и для *активации адаптационных процессов* препарат назначают по схеме: 5-дневные курсы приема с 2-дневными перерывами в дозе 250 мг 2 раза/сут.

Передозировка: *Симптомы:* повышенная возбудимость, нарушение ночного сна. *Лечение:* промывание желудка, прием активированного угля, при необходимости - симптоматическая терапия.

Лекарственное взаимодействие: Ингибиторы микросомальных ферментов печени CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (например, циметидин) могут повышать концентрацию препарата в крови. Метапрот усиливает положительные эффекты метаболических лекарственных средств (в т.ч. инозина), ноотропных препаратов (в т.ч. пирацетам), антигипоксических средств (в т.ч. триметазидин), калия и магния аспарагината, глутаминовой кислоты, витаминов (в т.ч. α -токоферола), а также антиангинальных средств (нитраты, бета-адреноблокаторы).

Беременность и лактация: Применение препарата Метапрот противопоказано при беременности и в период лактации.

Побочные действия: *Со стороны пищеварительной системы:* неприятные ощущения в области желудка и печени; редко - тошнота, рвота. *Аллергические реакции:* гиперемия кожи лица, ринит. *Со стороны ЦНС:* головная боль.

Показания:

- повышение и восстановление работоспособности, в т.ч. в экстремальных условиях (тяжелые физические нагрузки, гипоксия, перегревание);
- адаптация к воздействию различных экстремальных факторов;
- астенические расстройства различной природы (при неврастении, соматических заболеваниях, после перенесенных тяжелых инфек-

ций и интоксикаций, в пред- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах);

- в составе комплексной терапии перенесенной черепно-мозговой травмы, менингита, энцефалита, нарушений мозгового кровообращения, когнитивных расстройств.

Противопоказания:

- гипогликемия;
- выраженные нарушения функции печени;
- эпилепсия;
- артериальная гипертензия;
- глаукома;
- ишемическая болезнь сердца;
- аритмии;
- лактазная недостаточность, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Особые указания

Препарат не следует принимать в вечернее время (возможно нарушение засыпания). При появлении побочных реакций необходимо уменьшить дозу или прекратить прием препарата. Во время лечения рекомендуется диета, богатая углеводами.

Применение при нарушении функции печени: Противопоказание: выраженные нарушения функции печени.

Условия отпуска из аптек: Препарат отпускается по рецепту.

Томерзол

Томерзол также является производным меркаптобензимидазолов и во многом имеет сходство с бемитилом. На модели ишемии мозга показано положительное влияние препарата на процессы энергопродукции. Томерзол препятствует ослаблению НАД-зависимого дыхания и разобщению окисления с фосфорилированием. Препарат проявляет также антиоксидантные свойства, снижая содержание диеновых конъюгатов, шиффовых оснований и малонового диальдегида

в тканях при ишемии мозга. Томерзол проявляет свойства церебрального вазодилататора за счет блокады потенциалзависимых и, отчасти, рецептор-управляемых кальциевых каналов. Кроме того, выявлено благоприятное влияние томерзола на реологические свойства крови. Так, блокируя кальциевые каналы тромбоцитарных мембран, томерзол препятствует их активации под действием индукторов агрегации тромбоцитов и, следовательно, ограничивает процессы тромбообразования. Препарат предупреждает снижение деформируемости эритроцитов при ишемии, вероятно, за счет улучшения микровязкости эритроцитарных мембран. Томерзол уменьшает сродство гемоглобина к кислороду, и, следовательно, увеличивает количество кислорода, отдаваемого тканям.

Экспериментальными исследованиями на моделях шока, вызванного острой ишемией тонкого кишечника, установлено, что томерзол оказался эффективнее применяемых в хирургии средств, в том числе производных ГАМК, антиоксидантов, ингибиторов циклооксигеназы и др. Изучение влияния томерзола при экспериментальном геморрагическом шоке показало, что препарат обладает кардиотоническим действием, улучшает периферическое кровообращение.

Ультраструктурные сдвиги в регенерирующей печени на фоне действия томерзола указывают на активацию синтеза нуклеиновых кислот и белка и увеличение энергетических ресурсов (запасов гликогена) в гепатоцитах. Препарат также обладает антиоксидантной активностью при поражениях печени [56].

Эффекты природных и синтетических адаптогенов

Анализируя описанные в литературе основные фармакологические эффекты женьшеня, дибазола и бемитила, представленные в таблице 23, легко заметить практически полное их совпадение. Причем практически всегда бемитил проявлял себя как более эффективный препарат.

Таким образом, представляется возможным отнести препараты класса актопротекторов бемитил и этомерзол (томерзол) к группе синтетических адаптогенов [180].

Таблица 23

**Сравнительный спектр фармакологической активности
дибазола, бемитила и женьшеня**

№ п/п	Фармакологическая активность (патологические состояния, при которых обнаружен эффект)	Дибазол	Бемитил	Женьшень
1	Повышение физической работоспособности	+	+++	++
2	Ускорение восстановления после поражений центральной нервной системы, при нервно- мышечных заболеваниях	+	+++	+++
3	Иммуностимулирующее действие	++	++	+++
4	Повышение устойчивости к операционной травме, шоку различного генеза	+	+++	+
5	Повышение устойчивости к инфекционным заболеваниям	++	+++	+++
6	Повышение устойчивости к гипоксии (антигипоксическое действие)	+	+++	++
7	Антиоксидантное действие	+	+++	++
8	Повышение устойчивости к повреждающим и неблагоприятным факторам внешней среды	+	+++	++
9	Повышение устойчивости к действию токсикантов	+	+++	++
10	Репаративно-восстановительное действие	+	+++	++
11	Психотропное действие	+	+++	++
12	Противовоспалительное действие	+	++	++
13	Патология вестибулярного и слухового анализаторов	+	+++	++
14	Ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда	+	+++	+
15	Патология дыхательной системы	+	++	++
16	Антимутагенное, антиканцерогенное действие	+	++	++
17	Активация синтеза нуклеиновых кислот, протеинсинтеза	+	+++	++

Опыт и перспективы применения адаптогенов в спортивной и военной медицине

Ощутимый эффект препаратов (повышение работоспособности и адаптации) проявляется в результате длительного и регулярного (обычно 4-х-недельного) приема препаратов. Монопрепараты адаптогенов не следует принимать при сочетании симптомов слабости, повышенной утомляемости с выраженной эмоциональной лабильностью, раздражительностью, нарушением сна. В подобных ситуациях показаны комплексные препараты (бальзамы, эликсиры, сложные настойки), содержащие наряду с адаптогенными растениями препараты седативного действия. Следует также учесть, что наибольший эффект адаптогены реализуют в осенне-зимнее время, а прием в весенне-летнее время требует корректировки доз и схем применения.

Адаптогены в спортивной медицине

В основном в практике спорта в восстановительном периоде препараты адаптогенов взаимозаменяемы. При подготовке следует применять препараты с более выраженными общетонизирующими эффектами растений - женьшеня, родиолы, лимонника, эхинацеи. Обладая сочетанным анаболическим, антиоксидантным, антигипоксическим, антистрессовым действием адаптогены являются одной из групп препаратов, которые увеличивают скорость восстановления после истощающих физических нагрузках и приспособливают организм к постоянно возрастающей нагрузке. Восстановление зависит от дозы препаратов, цикла тренировочного или соревновательного процессов.

Следует учесть, что анаболическое действие растительных адаптогенов реализуется лишь на фоне тренировочного воздействия, поэтому применять их нужно при адекватных физических нагрузках. Поскольку все названные выше препараты обладают свойствами усиливать процессы возбуждения и торможения в ЦНС, очень важно уметь соблюдать их правильную дозировку, а также соблюдать временные интервалы приема.

Рекомендуются [131] следующие схемы применения адаптогенов спортсменами (табл. 24):

Таблица 24

**Применение наиболее распространенных адаптогенов
спортсменами (цит.по: [131])**

Препарат	Суточные дозы, взрослые	Суточные дозы, подростки	Курс
Адаптон П (леuzeя, родиола, лимонник, цветочная пыльца, витамины С и Е)	2 таблетки 3 раза в день		20 дней
Апитонус П (цветочная пыльца, маточное молочко, дигидроквертицин, витамины С и Е)	2 таблетки 3 раза в день		2-3 недели
Аралии настойка	30-40 капель, 2 раза в день		10-14 дней
Геримакс (женьшень, витамины, минералы и микроэменты)	1 капсула	1 капсула (старше 15 лет)	5-10 дней
Гинсана	1-2 капсулы	1 капсула	5-10 дней
Женьшеня экстракт	1 г		10 дней
Гербион женьшень	1 капсула	1 капсула (старше 15 лет)	5-10 дней
Заманихи настойка	30-40 капель, 2 раза в день		10-14 дней
Кропанол (пантогематоген)	1 капсула 2-3 раза в день	1 капсула	10-14 дней
Леветон П (леuzeя, цветочная пыльца, витамины С и Е)	2 таблетки	1 таблетка	3-4 дня
Леuzeя П	3 драже 2-3 раза в день	2 драже 2 раза в день	2-3 дня
Леuzeя	10-15 капель	5-10 капель	10-14 дней
Лимонника настойка	20-25 капель 2 раза в день	20-25 капель	10-14 дней
Лимонника порошок	0,5 г 2 раза в день	0,5 г	10-14 дней
Мелаксен (мелатонин)	1 таблетка		Однократно
Милайф (гриба фузариум биомасса)	100 мг		2-3 дня
Пантокрин	30-40 капель 2 раза в день		2-3 дня
Ревайтл гинсенг плюс	1 капсула	1 капсула (старше 12 лет)	5-10 дней
Родиолы экстракт	10-40 капель 2 раза в день	10-40 капель	10-20 дней
Сапарал (аралия)	0,05 г 2 раза в день	0,05 г	10-14 дней или однократно
Сафинор (аралия + вздутоплодник + инозин + калия оротат)	2-3 таблетки	1 таблетка	10-14 дней
Стеркулии настойка	10-40 капель 2 раза в день		2-3 недели
Фитолон (родиола, лимонник, цветочная пыльца, витамины С и Е)	2 таблетки 3 раза в день		3 недели
Элтон П (элеутерококк, цветочная пыльца, витамины С и Е)	3-4 таблетки	1-2 таблетки	20-30 дней
Элеутерококк П	2 драже 2 раза в день	1 драже 2 раза в день	3-4 недели

При назначении растительных адаптогенов необходимо учитывать динамику суточных биоритмов, и тогда будет возможным усиление (синхронизация) последних. Неправильное назначение препаратов может вызвать нарушение суточных биоритмов (десинхронизацию). За ориентир необходимо брать суточную экскрецию катехоламинов, которая усиливается утром и достигает максимума в первой половине дня.

В межсоревновательный период для поддержания хорошего состояния здоровья и высокой функциональной готовности основных жизненно важных систем организма необходимо в качестве профилактических, тонизирующих средств применять «мягкие» адаптогены широкого спектра действия, в первую очередь женьшень, лимонник [91, 105, 199, 210, 234, 326].

Их применение должно быть длительным (курс в 1-1,5 месяца, с перерывами между курсами в 1 месяц), а дозы сравнительно небольшие (20-40 капель за прием). Женьшень следует применять за 30 минут до еды (2-3 раза в день) в виде 3% настойки, а лимонник в виде 25% настойки плодов и семян на 96% спирте (также 2-3 раза в день). Следует иметь в виду, что эти препараты противопоказаны при нервном возбуждении, бессоннице, выраженных гипертонии и нарушениях сердечной деятельности и специфических аллергических реакциях.

В ближайший период *перед началом соревнований* (за 1-2 недели) для стимуляции физической и умственной работоспособности и сохранения нормального состояния организма следует так же, как в межсоревновательный период, принимать природные адаптогены. Однако в этом случае следует расширить их спектр. Кроме женьшеня и лимонника следует назначить прием экстракта элеутерококка (30 капель на ложку воды за 0,5 часа до еды 3 раза в день) – наиболее ценного растительного стимулятора физической работоспособности.

Эффективным стимулятором мышечной работоспособности и сильным профилактическим средством против астенизации является экстракт родиолы розовой (золотого корня) на 40% спирту. Его желательно начинать принимать за 4-5 суток до соревнований по 20-25 капель 2-3 раза в день до еды. Как тонизирующее и стимулирующее средство можно назначить настойку левзеи на 70% спирте (принимать по столовой ложке 2-3 раза в день до еды). Для проявления стиму-

лирующего действия женьшеня и лимонника перед началом соревнований их дозы женьшеня и лимонника следует удвоить или даже утроить.

В этот же период при отсутствии противопоказаний следует назначать препараты седативного и укрепляющего сердечно-сосудистую систему действия: настойку (30-40 капель 2-3 раза в день) и чай из плодов и цветов боярышника, чай из мелисы, капли и чай из валерианы и др. Необходимо продолжать принимать различные витаминные и общеукрепляющие чаи.

Непосредственно *во время соревнований*, в связи с малой изученностью возможного действия в этих условиях, прием большинства природных биологически активных препаратов (в первую очередь растительных адаптогенов) спортсменами следует ограничить. В этих условиях вероятно можно принимать мумие – природный адаптоген, обладающий наряду с тонизирующими свойствами выраженным антиоксидантным действием. С этой же целью следует пить чай из бада-на толстолистного, который также является антиоксидантом. Прием различных общеукрепляющих и витаминных чаев также целесообразен в этих условиях.

Во время реабилитации *после соревнований* с целью ее укорочения следует применять максимально широкий спектр различных биологически активных природных препаратов. Особенно эффективное воздействие они должны оказывать на организм непосредственно после соревнования, когда функциональные сдвиги в организме наиболее значительные. В этот период необходимо принимать адаптогены, действие которых в наибольшей степени проявляется на фоне усталости и ослабления организма. Это, в первую очередь, экстракт родиолы розовой – мощного средства против астенизации организма, прием которого в обычных дозах можно проводить на протяжении достаточно длительного периода. В первые 2-3 дня следует принимать стимулирующие дозы (двойные-тройные) элеутерококка, женьшеня, лимонника, левзеи. При отсутствии противопоказаний и желании прием этих адаптогенов можно продолжить еще некоторое время, но в обычной дозировке.

Кроме адаптогенов растительного происхождения *в начальный период реабилитации* целесообразно использовать (при отсутствии противопоказаний) мощные адаптогены животного происхождения, действие которых особенно эффективно на фоне усталости и упадка сил. Это пан-

токрин (принимать по 30 капель 2-3 раза в день или в виде подкожных инъекций по 1 мл раз в день) и маточкино молочко (применяется подъязычно).

При реабилитации (особенно в начальный ее период), также как и перед соревнованиями, следует принимать седативные и укрепляющие систему кровообращения средства (в обычных дозах, при отсутствии противопоказаний) - боярышник, мелису и т.п.

С целью стимулирования физической работоспособности легкоатлетов-метателей Я.И.Ивашквичене с соавторами [102] провела исследование, в ходе которого группа спортсменов в течение 20 дней 2 раза в день (утром и вечером) получала пчелиные продукты: смесь меда с пергой в соотношении 2:1 по 5 г, маточкино молочко по 70 мкг в виде таблеток под язык, цветочную пыльцу по 10 г. Спортсмены тренировались по 3 часа в день 6 дней в неделю в режиме субмаксимальных нагрузок. В работе была показана более высокая переносимость нагрузок, повышение МПК, снижение лактата и мочевины в крови, повышение уровня гемоглобина.

Опыт применения препаратов женьшеня в спортивной практике отражен в таблице 25.

Экстракт элеутерококка включен в комплекс восстановительных мероприятий стрелков из лука (по 0,2 мл после соревнований; 0,3 мл – между этапами соревнований) вместе с поливитаминами и спортивным напитком [99]. В посттренировочные комплексы срочного восстановления спортсменов, специализирующихся в метании, также включен экстракт элеутерококка (1 чайная ложка) вместе нестероидными анаболиками (инозин, оротат калия), витаминами и протеином [125]. Причем в отдельные дни тренировочного цикла, связанные с повышенными нагрузками, экстракт элеутерококка в той же дозе (1 чайная ложка) рекомендуется за 3 часа до тренировок вместе с лецитином и поливитаминами.

Сотрудниками лаборатории биологически активных веществ ВНИИФК Р.Д.Сейфулла, Л.Г.Бочаровой, Н.М.Поповой и И.И.Кондратьевой были апробированы в спортивной практике комплексные адаптогенные препараты ЛЕВЕТОН и ЭЛТОН. Леветон представляет собой комплекс цветочной пыльцы, порошок из корней левзеи, витамины Е и С. Элтон представляет собой аналогичный комплекс с заменой левзеи на элеутерококк. Эти адаптогенные комплексы рекомендованы легкоатлетам, при занятиях тяжелой атлетикой и бодибилдингом. Схема приема препаратов – по 3-4 таблетки в день, на протяжении 20-30 дней, 4 курса в год [209].

Таблица 25

**Результаты применения препаратов женьшеня спортсменами
разных видов спорта**

Вид спорта, категория спортсменов	Доза женьшеня, мг, стандартизация	Курс применения	Основные результаты	Авторы публикаций, год издания
Легкоатлеты юниоры	200 мг, 4% или 7%	9 недель	Улучшение аэробной способности, снижение продукции лактата, снижение ЧСС. Не выявлена разница между 4% и 7% препаратами	Forgo, Kirchdorfer, 1982
Легкоатлеты взрослые	200 мг, 4%	9 недель	Увеличение потребления кислорода, максимальной легочной вентиляции, объема форсированного выдоха, снижение продукции лактата, ЧСС. Улучшение скорости сенсомоторных реакций. НЕ выявлены различия в уровне тестостерона, кортизола, лютеинизирующего гормона	Forgo, 1983 Forgo, Schimert, 1985
Марафонцы	2000 мг, 1,5 %	4 недели	НЕ выявлены различия для времени бега до изнеможения, аэробной мощности, уровней глюкозы, лактата, СЖК, инсулина и СТГ	Knapik, Wridht, 1983 Teves, Wright, 1983
Велосипедисты	1000 мг, не стандартизирован	30 дней	Увеличение времени максимальной работы, МПК, аэробного порога. Не выявлена разница для лактата	Gribando, 1991
Триатлонисты	400 мг, 4 %	20 недель	Профилактика снижения спортивной выносливости после 10 недель приема	v.Schepdael, 1993
Футболисты	350 мг, не стандартизирован	6 недель	Улучшение переносимости дополнительных велоэргометрических нагрузок	Ziemba, Chmura, 1999
Бегуны, адаптированные к жаре	200 мг, не стандартизирован	Однократное применение за 1 час до бега	Не выявлено различий между группами	Ping, Keong, 2011
Тяжелотлеты	?	?	Улучшение показателей физической работоспособности	Брехман, 1977

В литературе по спортивной медицине встречаются указания о способности сухого экстракта родиолы при однократном приеме в дозе 150 мг достоверно повышать (в среднем на 9%) время предельно выполняемой велоэргометрической нагрузки. Экстракт элеутерококка (в дозе 2 мл) по этому показателю был несколько менее эффективен (+6% к плацебо). Скорость восстановления физической работоспособности также была несколько больше.

Положительные результаты применения препаратов родиолы отмечены у лыжников и биатлонистов, что проявлялось увеличением точности стрельбы, улучшением координации движений, меньшим тремором рук, скоростью восстановления реакций сердечнососудистой системы на нагрузку [333].

Изучению действия бемитила на функциональное состояние и спортивную работоспособность, а также течение восстановительных процессов у лыжников-гонщиков были посвящены исследования Н.Глазовой и Н.Чибисова. Оказалось, что однократный прием бемитила в дозе 0,5 г повышает спортивную работоспособность при повторном тестировании на 7-9%. Ежедневный прием бемитила в дозе 0,5 г в течение 20 дней при равном напряжении восстановительных систем по данным ЭКГ и периферической крови, позволяет увеличить объем тренировочной нагрузки на 14,6% и повысить работоспособность на 33% [155]. У велосипедистов-шоссейников применение бемитила в ходе тренировочного процесса отмечались достоверные положительные изменения в силовых и скоростных качествах спортсменов [48].

При изучении составов различных специализированных средств спортивного питания обращает на себя внимание тот факт, что многие поликомпонентные комплексы нутриентов содержат в своем составе компоненты с адаптогенным действием (табл. 26). Наиболее популярными из них являются женьшень, сарсапарилла, гуарана, лакричник, желтокорень канадский, цветочная пыльца. Часть комплексных средств спортивного питания содержит несколько растительных компонентов, в том числе, адаптогенного действия (Genesis Formula, Natural Sterol Complex, Anabolic Sterol Complex, Hard Fast, Pro Diet, Diet Fast и другие).

Таблица 26

**Содержание адаптогенных компонентов в составе
специализированных комплексов спортивного питания**

Адаптогенный компонент	Комплекс спортивного питания
Женьшень (экстракт, порошок)	Animal Pak, Genesis Formula, Energy Pak, Get-Big-Quick-Formula, Hard Fast, Berners, Pro Diet, Natural Sterol Complex, Anabolic Sterol Complex, Natural Sterol Capsules, Kwik Energy, Men Pro, Carni Tech, Opti Vites, Opti-Lean Bar, Anabolic Activator, Yochimbe max
Сарсапарилла (корень, экстракт)	Genesis Formula, Get-Big-Quick-Formula, Hard Fast, Metal Blast, Power Pro, Power Shake, Natural Sterol Complex, Natural Sterol Capsules, Hot Sauce, Animal Pak, Pro Diet, Diet Fast, Opti Vites
Гуарана (экстракт)	Genesis Formula, Energy Pak, Hard Fast, Diet Fast, Natural Sterol Complex, Natural Sterol Capsules, Kwik Energy, Carni Tech, Opti-Lean Bar, Thermo Xelerator
Цветочная пыльца	Genesis Formula, Hard Fast, Pro Diet, Diet Fast, Natural Sterol Complex, Anabolic Sterol Complex, Natural Sterol Capsules, Kwik Energy
Йохимбе экстракт	Hard Fast, Power Chews, Man Pro, Hot Sauce, Anabolic Activator II, Anabolic Activator Pak, Yochimbe Max
Лакричника корень	Genesis Formula, Natural Sterol Complex, Anabolic Sterol Complex, Natural Sterol Capsules
Желтокорня канадского корень	Get-Big-Quick-Formula, Hard Fast, Kwik Energy, Hot Sauce
Ямса мексиканского корень	Genesis Formula, Natural Sterol Complex, Natural Sterol Capsules
Элеутерококка корень	Animal Pak, Hot Sauce
Эхинацеи экстракт	Hard Fast
Алтея корня экстракт	Power Mass
Королевское желе	Anabolic Sterol Complex

Адаптогены в военной медицине

В военной медицине адаптогенные препараты также достаточно хорошо изучены.

Еще в прошлом веке применение военнослужащими СССР растительных адаптогенных препаратов было регламентировано Руководством по фармакологической коррекции боеспособности и трудоспособности личного состава Вооруженных Сил СССР (1989). В качестве средств коррекции астенических состояний и депрессивных реакций рекомендовалось применение настоек женьшеня, элеутерококка, заманихи, таблеток «Сапарал». Экстракт элеутерококка в разовой дозе 5 мл был рекомендован для коррекции состояния острого утомления.

Наиболее детально влияние экстракта элеутерококка и левзеи изучалось на моряках [31, 169, 205], в том числе – в условиях адаптации к плаванию в высоких и низких широтах, герметизации на подводных лодках, а также в авиации [49, 69, 171]. Так, в условиях 80-суточной герметизации у 126 здоровых мужчин в возрасте от 19 до 32 лет изучалась активность экстрактов левзеи в сравнении с экстрактом элеутерококка и синтетического адаптогена дибазола, применяемых с целью повышения резистентности организма. Было показано, что в таких условиях экстракт левзеи в большей степени поддерживал как работоспособность моряков (объем выполняемой работы до утомления на 10-20% выше, чем у контрольной группы), так и факторы неспецифической иммунорезистентности (по показателям микрофлоры кожи, поглотительной и переваривающей способности лейкоцитов) при отсутствии каких-либо неблагоприятных проявлений [176].

В плацебо контролируемом исследовании [349] с участием 480 новобранцев-военнослужащих в условиях высокогорных учений на различных высотах (2900, 3200, 3700 и 4400 м над уровнем моря) изучена эффективность фармакологической профилактики острой горной болезни. Показано, что препараты традиционной китайской медицины (родиола и *Astragalus Codonopsis*) при разовом приеме (за 24 часа до подъема на высокогорье) улучшали адаптацию к высокогорью (снижали частоту возникновения острой респираторной недостаточности и острой горной болезни). Сделано заключение о том, что данные препараты могут быть применены для защиты солдат в высокогорных районах.

Поиск новых адаптогенов

Одно из принципиальных направлений поиска новых адаптогенов связано с изучением свойств новых растительных компонентов и дженериков, ранее не использовавшихся с этой целью.

В работе Xu Xia с соавт. [329], представлены данные экспериментальных исследований, показавших, что курсовое введение **экстракта опунции** в дозе 400мг/кг увеличивало длительность физической деятельности (плавания) и выживания животных в условиях аноксии.

В работе Пчеленко Л.Д. [193] представлены данные экспериментальных исследований, по результатам которых автор заключил, что наличие в субстанции из **серпухи венценосной** экдистероида делает это растение

ценным растительным источником природных адаптогенов и позволяет рассматривать его в качестве перспективного лекарственного растения.

При изучении адаптогенного действия лиофилизированного водного экстракта из *листьев облепихи* [334] на модели воздействия холода, гипоксии и иммобилизационного стресса была показана его высокая эффективность в дозе 100 мг/кг в отношении ключевых ферментов метаболизма (гексокиназы, фосфофруктокиназы, цитрат-синтазы и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы) с тенденцией к переводу анаэробного метаболизма в аэробную зону.

Адаптогенные и стресс-протекторные свойства выявлены у порошка из измельченной травы *циперуса* [329] при приеме его в суточной дозе 600 мг.

Растительное средство «Сок *каллизии душистой*» оказывает выраженное адаптогенное действие, повышая неспецифическую резистентность организма к действию стрессорных факторов различной природы. Профилактическое введение «Сока каллизии душистой» оказывает фармакотерапевтическое действие при интенсивных физических нагрузках, иммобилизационном стрессе, иммунодефицитных состояниях. Адаптогенный эффект обусловлен ограничением активации стресс-реализующих систем и оптимизацией энергетического баланса клеток. Базисным молекулярно-клеточным механизмом стресс-протективного действия «Сока каллизии душистой» является его способность ингибировать процессы свободно-радикального окисления и тем самым стабилизировать мембранные структуры клеток при экстремальных воздействиях различной природы [194].

Адаптация к экстремальным воздействиям

Для оценки выраженности адаптационных изменений под влиянием различных фармакологических средств у лабораторных животных был реализован следующий алгоритм:

- изучена переносимость неадаптированными животными конкретного экстремального фактора, на основании кривых «длительность воздействия – эффект» определены критерии базового уровня устойчивости исходной популяции животных;
- проведено несколько серий с разной продолжительностью (от одного до пяти дней) и разными схемами (непрерывная или импульсно-прерывистая) адаптации к исследуемому экстремальному фактору;
- проведена оценка уровня устойчивости адаптированных животных на следующие сутки после завершения адаптирующего воздействия, а для оценки стойкости выявленных адаптационных изменений устойчивости она повторно тестировалась через 5 суток после завершения адаптации;
- проведен сравнительный анализ эффективности исследуемых схем адаптации и наиболее оптимальная выбрана для проведения исследований адаптогенной активности фармакологических средств;
- в соответствии с выбранной схемой адаптации на каждую дозу исследуемого препарата выполнялось по две серии исследований (одна - с введением препарата за час до начала адаптирующего воздействия, вторая - с введением препарата после его завершения), в параллельных группах контрольным животным вводили эквивалентное количество физиологического раствора. После завершения адаптационного воздействия на следующий день и через пять суток проводилась оценка уровня устойчивости адаптированных животных к исследуемому экстремальному фактору, изменение устойчивости по отношению к группе параллельного адаптированного контроля позволяло судить о выраженности адаптогенного действия препарата.

Для исключения ложной оценки адаптогенного действия из-за прямой протекторной активности препарата проводилась дополнительная контрольная серия с введением исследуемого препарата животным по

такой же схеме, но без адаптации, и последующей оценкой влияния на устойчивость к экстремальному фактору.

Сравнение различных схем адаптации позволило остановиться на импульсно-прерывистом режиме с введением исследуемых препаратов сразу после завершения суточного цикла адаптирующих воздействий как наиболее эффективным.

Адаптация к гипертермии

При разработке метода адаптации к высокой температуре за основу были приняты трехдневные «импульсные» режимы тренировок в термокамере, обеспечивающие ускоренное получение адаптивного эффекта. Мы исходили из сложившейся за последние годы концепции, согласно которой условием начала адаптационного процесса является смена старой структуры гомеостатического регулирования новой, более адекватной. В этом случае прерывистое и более интенсивное воздействие экстремального фактора приводит к более быстрой «ломке» прежней структуры гомеостаза и к более эффективной «раскачке» механизмов адаптации, чем довольно длительное воздействие фактора меньшей интенсивности.

Белые крысы (весом 180-220 г.) помещались в термостат с температурой +40°C и относительной влажностью 35-37%. Различные группы животных помещались в термостат трехкратно на 20 минут с интервалом 40 минут в течение 1, 2, 3 или 5 суток. Установлено, что трехдневная адаптация лабораторных животных к условиям гипертермии обеспечивает достижение достоверного выраженного эффекта повышения тепловой устойчивости. Исследуемые препараты вводили внутривентрально в оптимальной дозе, установленной опытным путем, ежедневно на протяжении трех дней сразу после окончания однодневного цикла «импульсно-прерывистой» тренировки в термокамере.

Тепловую устойчивость животных оценивали по двум показателям: выживаемости в условиях непрерывного воздействия температуры воздуха +40°C и предельной физической работоспособности (плавание в воде с температурой +40°C и грузом 5% от массы животного).

В результате проведения трехдневной импульсно - прерывистой адаптации среднее время жизни животных в условиях гипертермии увеличилось на 16%, а выживаемость при экспозиции 95 минут увеличилась с 8 до 38%. Физическая работоспособность животных по тесту предельного плавания увеличилась практически в 1.5 раза. Бемитил в

дозе 50 мг/кг достоверно повышал эффективность термоадаптации, что проявлялось как в отношении теста выживаемости животных в условиях гипертермии, так и в отношении физической работоспособности в этих условиях (табл. 27). Его применение дополнительно увеличивало среднее время жизни животных на 15% с достоверным улучшением структуры выживаемости. Влияние препарата на устойчивость физической работоспособности в условиях гипертермии было выражено в большей степени (более чем в 2,5 раза по сравнению с неадаптированными животными). Полученные результаты послужили основанием для проведения исследований термоадаптационного действия бемитила на здоровых добровольцах.

Таблица 27

Результаты влияния бемитила на адаптацию животных к гипертермии

Исследуемый показатель	Интактные животные	Термоадаптированные	Термоадаптированные с бемитилом	Влияние бемитила на термоадаптацию (%)
Среднее время жизни при температуре +40 °С (мин)	78±1 (100%)	91±4 (116%)*	102±4 (131%)	+15%**
Выживаемость животных на 75 минуте (%)	32	50*	81	+31**
Выживаемость животных на 95 минуте (%)	8	38*	55	+17**
Среднее время плавания в воде с температурой +40 °С и грузом 5% (мин)	9±1 (100%)	13±1 (148%)*	24±4 (267%)	+119**
Доля животных, сохранивших работоспособность через 9 минут (%)	35	64*	78	+14
Доля животных, сохранивших работоспособность через 12 минут (%)	27	41	73	+32**
Доля животных, сохранивших работоспособность через 15 минут (%)	17	23	73	+50**
Доля животных, сохранивших работоспособность через 18 минут (%)	5	18	47	+29**

Примечания:

- 1)* отличия от уровня интактных достоверны, $p < 0.05$ ** отличия от уровня термоадаптированных достоверны, $p < 0.05$;
- 2) среднее время жизни животных в условиях гипертермии при трехдневном введении бемитила без термоадаптации 83 ± 4 мин (103% от контроля); среднее время плавания животных 9 ± 2 мин (102 %).

Исследование адаптогенной активности фармакологических средств с участием добровольцев проводилось по следующему алгоритму. Оценивалось исходное функциональное состояние испытуемых в обычных условиях повседневной деятельности, затем те же показатели определялись при воздействии высокой температуры ($+50^{\circ}\text{C}$, влажность 30%, скорость движения воздуха 0,5-1 м/с). Степень воздействия экстремального фактора подбиралась таким образом, чтобы она обеспечивала выраженные изменения функционального состояния и работоспособности испытуемых, при этом предельное время переносимости воздействия было не меньше одного часа. На этом этапе исследования определялись наиболее чувствительные к воздействию показатели функционального состояния, определяющие показания и направления необходимой коррекции резистентности организма. По результатам оценки исходного уровня устойчивости испытуемых к воздействию данного экстремального фактора, они разбивались на группы низко- высоко- и среднеустойчивых и равномерно распределялись в опытные и контрольные группы.

Через неделю после определения исходного уровня устойчивости начинался этап адаптивного воздействия. Он представлял из себя трехдневную импульсно-прерывистую термоадаптацию в режиме повышения внешней температуры и дозированной физической нагрузки. Каждый день адаптации состоял из пяти фаз тепловой нагрузки. В первый день адаптации тепловая нагрузка проводилась при температуре воздуха $+60^{\circ}\text{C}$, продолжительность каждой фазы гипертермии - 30 минут, интервал отдыха между фазами воздействия высокой внешней температуры - 20 минут. Первая фаза проводилась без физической нагрузки, во время второй фазы испытуемые выполняли трехминутную дозированную физическую нагрузку мощностью 50 Вт, на третьей фазе - 60 Вт, четвертой - 75 Вт, пятая фаза проводилась без физической нагрузки. Второй день термоадаптации отличался увеличением температуры воздуха до 65°C , при этом продолжительность каждой фазы гипертермии и интервала отдыха между ними составляла 25 минут. Третий день термоадаптации проводили при температуре $+70^{\circ}\text{C}$, с продолжительностью каждой фазы гипертермии 20 минут и интервалом между фазами 30 минут.

Через сутки после завершения термоадаптации проводилось исследование функционального состояния и работоспособности испытуемых при температуре $+50^{\circ}\text{C}$, в объеме фонового исследования. Для оценки

устойчивости термоадаптации проводили дополнительное исследование переносимости высокой внешней температуры на пятые сутки после ее завершения.

Исследование выполнено с участием 24 здоровых мужчин в возрасте 20-25 лет, которые по рандомизированной методике распределялись в опытную и контрольные группы. В ходе исследования испытуемые опытной группы после завершения суточного цикла термоадаптации принимали перорально бемитил в дозе 500 мг. Лица первой контрольной группы принимали плацебо, второй контрольной группы - экстракт элеутерококка в дозе 1 мл. Исследование проводилось двойным слепым методом.

В качестве критерия порога переносимости гипертермии использовались принятые в исследовательском институте военной гигиены США в качестве пределов толерантности военнослужащих, работающих в условиях высоких температур, значения ректальной температуры 39,5°C и ЧСС 180 уд./мин [324].

Термочувствительность испытуемых оценивалась по динамике ректальной температуры, темпу влагопотерь, индексу теплового напряжения (U) и термочувствительности (ИТЧ) по формулам:

$$\text{ИТЧ} = U/T,$$

где ИТЧ-индекс термочувствительности, U-индекс теплового напряжения

$$U = 0,012 \cdot P_s + 2,5 \cdot T_p + 0,125 \cdot W,$$

P_s -прирост пульса (уд/мин), T_p -прирост ректальной температуры (град), W - влагопотери (кг), T -время переносимости (час)

Для оценки психофизиологического состояния испытуемых использовались тесты «Перекодировка», САН (самочувствие, активность, настроение), Спилбергера-Ханина, Люшера. Исследование гемодинамики проводилось путем измерения артериального давления и регистрации ЭКГ с последующим расчетом ударного и минутного объемов кровообращения. Физическая работоспособность определяли с помощью велоэргометрии в варианте двухступенчатого теста PWC_{170} . Мощности нагрузок подбирались индивидуально в соответствии с массой тела и величиной ЧСС при первой нагрузке. Во время пробы регистрировалась ЭКГ в D-S отведении.

Трехдневная импульсно-прерывистая термоадаптация ведет к улучшению переносимости человеком гипертермии. Этот эффект в основном проявился в увеличении длительности переносимости гипертермии в 1.5 раза, среднее время прироста ректальной температуры на 1 градус увеличилось на 33%, индекс термочувствительности снижается на 25% (табл. 28). Поскольку оценивалась в основном динамика показателей вплоть до достижения предельно переносимой гипертермии, то субъективные показатели переносимости (самочувствие, активность, настроение, тревожность, жалобы на состояние здоровья), так же как и характеристики операторской (перцептивное внимание, скорость переработки информации при выполнении теста «Перекодировка», латентный период простой сенсомоторной реакции) и физической работоспособности (кистевая динамометрия, PWC_{170}) не имели достоверных отличий от соответствующих значений в условиях гипертермии до термоадаптации.

Таблица 28

**Влияние бемитила и экстракта элеутерококка на
терморезистентность здоровых добровольцев при трехдневной
импульсно-прерывистой термоадаптации**

Показатель (ед. изм.)	Этап исследования	Плацебо	Экстракт элеутерококка	Бемитил
Время переносимости гипертермии (мин)	До адаптации	74±4 (100%)	74±5 (100%)	73±4 (100%)
	Через сутки	112±5 (151%)*	110±5 (149%)*	98±6 (134%)*
	после адаптации			
Время прироста ректальной температуры на один градус (мин)	Через 5 суток	98±6 (132%)*	101±4 (136%)*	106±9 (145%)*
	после адаптации			
Индекс теплового напряжения (усл.ед.)	До адаптации	61±3 (100%)	64±3 (100%)	62±3 (100%)
	Через сутки	85±11 (139%)*	87±11 (136%)*	84±12 (135%)*
	после адаптации			
Индекс термочувст- вительности (ед/час)	Через 5 суток	69±12 (113%)	71±11 (111%)	77±6 (124%)*
	после адаптации			
Индекс термочувст- вительности (ед/час)	До адаптации	5.3±0.3 (100%)	5.4±0.3 (100%)	5.2±0.3 (100%)
	Через сутки	6.2±0.2 (117%)*	6.2±0.3 (115%)*	5.6±0.5 (108%)
	после адаптации			
Индекс термочувст- вительности (ед/час)	Через 5 суток	6.7±0.4 (126%)*	6.6±0.4 (122%)*	6.0±0.5 (115%)**
	после адаптации			
Индекс термочувст- вительности (ед/час)	До адаптации	4.3±0.2 (100%)	4.4±0.3 (100%)	4.3±0.2 (100%)
	Через сутки	3.3±0.4 (78%)*	3.4±0.3 (77%)*	3.4±0.4 (79%)*
	после адаптации			
Индекс термочувст- вительности (ед/час)	Через 5 суток	4.1±0.6 (95%)	3.9±0.5 (89%)	3.3±0.2 (77%)*, **
	после адаптации			

Примечания: * отличия от исходного уровня достоверны, $p < 0.05$ ** отличия от уровня термоадаптированных при приеме плацебо достоверны, $p < 0.05$;

Более высокая длительность переносимого теплового воздействия закономерно сопровождалась и более высокими значениями индекса теплового напряжения. Однако индекс термочувствительности, отражающий скорость роста индекса теплового напряжения, снизился на 25%, что достоверно отражает повышение терморезистентности после трехдневной импульсно-прерывистой термоадаптации. Отмеченная в этих условиях термоадаптация была нестойкой, и через 5 суток после завершения термоадаптации индекс термочувствительности (как и другие показатели, отражающие адаптацию) вернулись практически к уровню неадаптированных испытуемых.

Применение экстракта элеутерококка в этих условиях не выявило достоверных отличий от терморезистентности контрольной группы. Следовательно, трехдневное применение исследованной дозы экстракта элеутерококка было неэффективным для дополнительного повышения терморезистентности. Применение бемитила в разовой дозе 0.5 г. практически не повлияло на степень термоадаптированности при её тестировании на следующий день, но способствовало усилению термоадаптированности при отсроченном тестировании. Следовательно, бемитил способствовал формированию более стойких (завершенных) адаптационных изменений в организме человека, и может быть рекомендован в качестве адаптогена экстренного действия. Его адаптогенный эффект в этих условиях существенно превышает соответствующий эффект экстракта элеутерококка.

Адаптация к гипоксии

Для проверки неспецифичности адаптогенного действия проведено исследование влияния бемитила на адаптацию к гипоксии. Из 13 испытуемых - добровольцев были сформированы две группы, которые ежедневно в течение трех дней подвергались импульсно-прерывистой гипоксии. Опытная группа после окончания дневной тренировки принимала препарат бемитил в дозе 0.5. Тестирование высотной устойчивости проведено до, через 1 и 5 сут после тренировки путем подъема на высоту 5000 м.

При исследовании исходной реакции организма на гипоксическое воздействие было установлено, что, при неизменности показателей артериального давления, отмечается нарастание частоты сердечных

сокращений (на 19–41%) и увеличение индекса утомления миокарда (на 32–33%). Минутный объем кровообращения возрастал на 12–23% исключительно за счет тахикардии при снижении сердечного выброса на 14%. Незначительное увеличение (на 6–7%) минутного объема дыхания происходило в основном за счет его учащения. При этом существенно снижалось потребление организмом кислорода (на 33–39%). По сравнению с нормоксическими условиями выполнение дозированной физической работы мощностью 150 Вт в условиях гипоксии сопровождалось снижением толерантности миокарда к нагрузке на 20–21% и уменьшением физической работоспособности (PWC_{170}) испытуемых на 27–30 %.

Высотные тренировки оказали положительное влияние на функциональное состояние и работоспособность испытуемых (табл. 29). Через 1 сутки после тренировки отмечено урежение сердечных сокращений и связанное с этим снижение индекса утомления миокарда на 18% при поддержании минутного объема кровообращения, равного исходному уровню. Изменения в системе дыхания характеризовались незначительным увеличением (на 7%) легочной вентиляции и таким же уменьшением частоты дыхания. Такая перестройка сопровождалась возрастанием (на 22%) коэффициента утилизации кислорода и потребления кислорода (на 8%), что свидетельствует об улучшении метаболизма и увеличении эффективности функционирования кислород-транспортных систем организма.

Через 5 суток после тренировки минутный объем кровообращения соответствовал величине, зарегистрированной через 1 сутки после ее окончания. При этом стабилизация МОК происходила при сохранении посттренировочного уровня ударного объема (у лиц, принимавших плацебо, МОК стабилизировался в основном за счет учащения сокращений сердца при снижении ударного объема на 11%). Минутный объем дыхания в обеих группах добровольцев был одинаковым по сравнению с исходными данными. Однако у лиц, принимавших бемитил, частота дыхания была ниже исходной на 20% (в группе плацебо она вернулась к прежнему значению), а коэффициент использования кислорода - выше на 17% (в группе плацебо на 3 %). Эффект бемитила через 5 суток после тренировки проявлялся в достоверном возрастании потребления организмом кислорода, в то время как в группе плацебо-контроля величина этого показателя вернулась к исходному уровню. Показатели физической работоспособности (PWC_{170}) у испытуемых

Таблица 29

**Влияние бемитила на процесс адаптации
к импульсно-прерывистому гипоксическому воздействию**

Показатель	Группа	Исходные данные (5000 м)	% к исходным данным	
			через 1 сут после тренировки (5000 м)	через 5 сут после тренировки (5000 м)
СОСТОЯНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО ПОКОЯ				
ЧСС, уд./мин	плацебо	83±2	-6	+8*
	бемитил	100±6	-20*	-19*
УО, мл	плацебо	69±6	+2	-9
	бемитил	56±5	+24*	+24*
МОК, л/мин	плацебо	5,7±0,6	-3	-6
	бемитил	5,7±0,6	+12	+12
ЧД, цикл/мин	плацебо	17±0,6	-7	0
	бемитил	18±1,3	-27*	-20*
Коэффициент использования кислорода, отн.ед.	плацебо	28,1±2,4	+22**	+25*
	бемитил	29,7±1,1	+11	+28**
VO ₂ , мл/мин	плацебо	98±12	+8	-2
	бемитил	99±7	+7	+17*
Дыхательный коэффициент, отн.ед.	плацебо	0,96±0,03	+6	-4
	бемитил	0,96±0,02	-1	-14*
Цереброваскулярная реактивность, %	плацебо	46±1	+3	+14***
	бемитил	54±2	+26***	+24***
ДОЗИРОВАННАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА (150 Вт)				
Коэффициент использования кислорода, отн.ед.	плацебо	33,7±2,3	+4	+12
	бемитил	31,5±1,2	+3	+13*
VO ₂ , мл/мин	плацебо	363±18	+0	+10
	бемитил	328±9	+3	+15***
Дыхательный коэффициент, отн.ед.	плацебо	1,18±0,09	0	-14
	бемитил	1,15±0,01	+1	-18***
Индекс толерантности миокарда к физической нагрузке, усл.ед.	плацебо	13,4±1,2	-3	+3
	бемитил	11,9±1,2	+21*	+19*
PWC ₁₇₀ , Вт	плацебо	196±22	+11	+5
	бемитил	182±12	+23*	+7

Примечания: отличия от исходных данных достоверны, * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

сравниваемых групп не отличались, но переносимость стандартной физической нагрузки в условиях гипоксии была значительно выше у обследуемых, принимавших бемитил, поскольку индекс толерантности миокарда к нагрузке у них достоверно превышал свое исходное значение на 19 %.

Полученные результаты показывают принципиальную возможность потенцирования эффекта повышения гипоксической резистентности человека путем сочетанного применения методики специфической импульсно-прерывистой адаптации и адаптогена экстренного действия бемитила.

Влияние однократного применения адаптогенов на физическую работоспособность лабораторных животных

Исходя из свойств растительных адаптогенов, описанных в главе 12 «Фармакологическая характеристика растительных адаптогенных препаратов», в ходе сравнительного исследования изучались стандартные дозы промышленно выпускаемых сухих экстрактов следующих адаптогенных растений и растительных стимуляторов (гуарана, йохимбе), взятых в качестве препаратов сравнения (табл. 30).

Таблица 30

Используемые в работе дозировки экстрактов

Компонент	Обозначение	Доза, мг/кг		
		малая (1)	средняя (2)	большая (3)
Родиола	Р	1	2	3
Элеутерококк	Э	5	10	15
Лимонник	Л	10	20	30
Женьшень	Ж	3	5	10
Гуарана	Г	5	10	15
Йохимбе	Й	0,2	0,5	1
Аралия	А	4	6	8
Шлемник	Ш	15	25	40
Девясил+липа	Д	15 + 10	25 + 15	35 + 20

Исследуемые препараты вводились лабораторным животным – белым крысам зондом внутрижелудочно, в 0,5 мл физиологического раствора. Контрольные животные получали эквивалентное количество физиологического раствора. Оценка физической работоспособности животных проводилась через 1 час после введения препаратов.

Для оценки физической работоспособности был использован тест предельного плавания животных с утяжелением (груз 7,5% от массы

тела) в воде термокомфортной температуры. Методика выполнения теста предельного плавания подробно описана в главе 6 «Оценка физической работоспособности животных и ее экстраполяция» тома 1 «Векторы экстраполяции» Очерков.

Все животные после прохождения карантина проходили обучение плаванию. В случае, если после обучения время плавания животного отличалось от среднегруппового уровня более чем на 30%, такое животное исключалось из дальнейшего исследования. Рандомизация животных по опытным и контрольной группе проводилась блочным методом. В каждой опытной группе (получающей одинаковую дозу одного и того же препарата) было по 10 животных, в контрольной группе – 30 животных. С учетом большой массы животных и длительности проводимого исследования, организация исследования строилась по принципу греко-латинского квадрата с повторениями, так что в каждый день исследования проводилось изучение различных препаратов. Такая организация исследований позволяет в последующем, при статистической обработке данных, нивелировать возможные влияния разных дней исследования.

На втором этапе исследования проводилась оценка влияния на физическую работоспособность животных совместного применения нескольких адаптогенных компонентов.

Для оценки влияния адаптогенов на базовые показатели поведения животных использовался тест «Открытое поле», позволяющий охарактеризовать их ориентировочную активность (ОА), поисковую активность (ПА), эмоциональную лабильность (ЭЛ) и агрессивность (Аг). Кроме этих, базовых показателей, в тесте открытого поля также регистрировалась общая двигательная активность (ОДА) и дополнительный показатель психологического комфорта животных – груминг (количество умывательных движений) [182].

Моноэкстракты

Отличия во времени предельного плавания лабораторных животных при введении им перорально водных растворов исследуемых экстрактов лекарственных растений от группы плацебо-контроля и их достоверность оценивались методом однофакторного дисперсионного анализа, применимого к малым группам наблюдений, и не зависящего от характера статистического распределения анализируемых величин (анализируемый фактор – введение препарата).

Результаты дисперсионного анализа отличий от плацебо представлены в таблице 31.

Таблица 31

Влияние перорального введения экстрактов растений на время предельного плавления лабораторных животных

Препарат	Доза, мг/кг	n	M	m	средний прирост (мин)	Эффект (% к плацебо)	p *
Плацебо		30	9,84	0,92	0	0	
Родиола	1	10	13,99	3,21	4,15	42	0,058
Родиола	2	10	11,26	1,74	1,42	14	
Родиола	3	10	14,26	2,47	4,42	45	0,052
Элеутерококк	5	10	9,67	1,85	-0,17	-2	
Элеутерококк	10	10	13,8	2,63	3,96	40	0,07
Элеутерококк	15	10	13,2	3,92	3,36	24	
Лимонник	10	10	12,0	1,84	2,16	22	
Лимонник	20	10	13,23	2,08	3,39	34	0,05
Лимонник	30	10	15,81	1,4	5,97	61	0,002
Женьшень	5	10	13,28	2,51	3,44	35	0,1
Женьшень	10	10	7,41	0,8	-2,43	-25	
Гуарана	10	10	12,58	1,89	2,74	28	
Йохимбе	0,2	10	11,43	1,64	1,59	16	
Йохимбе	0,5	10	13,35	1,66	3,51	36	0,1
Аралия	6	10	11,06	2,16	1,22	12	
Шлемник	25	10	11,3	0,72	1,46	15	
Девясил+Липа	25+15	10	12,13	1,59	2,29	23	

*Уровень значимости (p), отражающий отсутствие достоверных отличий от группы плацебо-контроля ($p > 0.1$), не приводится

Представленные данные свидетельствуют, что ряд экстрактов лекарственных растений (родиола, лимонник, элеутерококк) имеют несколько активных доз, в связи с чем результаты их исследования могут быть подвергнуты дальнейшему статистическому анализу с целью выявления зависимости «Доза-эффект».

Анализ кривых «Доза-Эффект» (рис. 72) показывает, что только для экстракта лимонника в исследуемом диапазоне доз отмечается относительно линейное нарастание степени эффекта от дозы введенного препарата, в диапазоне высокой дозы обеспечивающее максимально высокую эффективность (+61% к уровню плацебо).

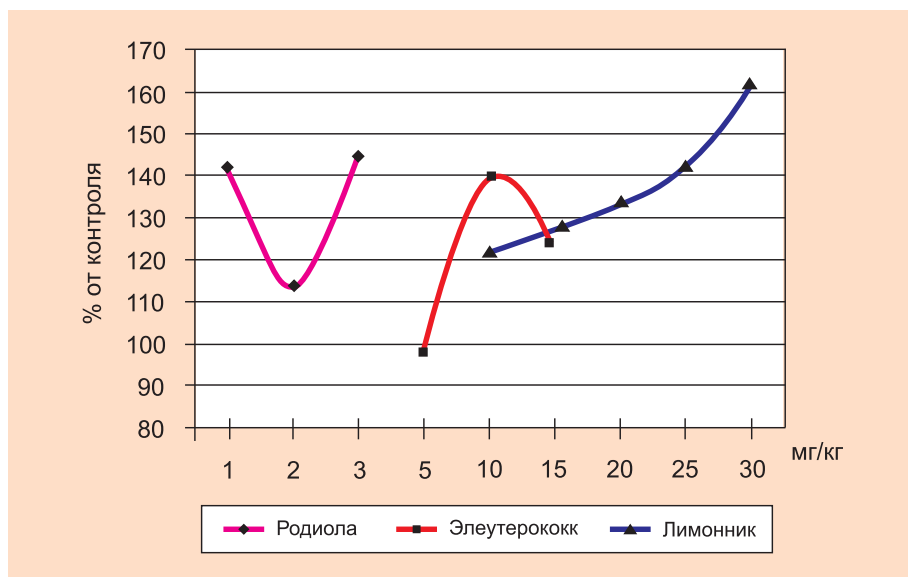


Рис. 72. Кривые «Доза-Эффект» для однократного введения экстрактов родиолы, элеутерококка, лимонника

Для экстракта элеутерококка кривая «Доза-Эффект» имеет куполообразный характер с узким диапазоном умеренного по выраженности эффекта в средней исследуемой дозе.

Для экстракта родиолы анализируемая кривая отражает две зоны умеренно эффективных доз – малую и большую, что может отражать наличие 2 разных механизмов влияния активных компонентов экстракта родиолы на физическую работоспособность (первый – высокочувствительный, специфический, реализуемый в диапазоне малых доз, второй – менее специфический, низкочувствительный к активным компонентам экстракта родиолы, оказывающий эффект в более высоком диапазоне доз). При этом в среднем диапазоне доз может реализовываться конкуренция компонентов экстракта за точки приложения и их возможные эффекты.

Исходя из анализа кривых «Доза-Эффект», более перспективными для формирования поликомпонентных рецептур являются экстракты лимонника и родиолы, причем в рецептурах может быть более целесообразным использование средних диапазонов доз, оставляющих возможность для позитивного взаимодействия компонентов.

Оценка влияния фактора дозы препарата также проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа, результаты которого показали, что только для лимонника фактор дозы препарата имел существенное (коэффициент детерминации 17%) и достоверное ($p=0,017$) влияние на физическую работоспособность животных. Для родиолы коэффициент детерминации был равен 9% ($p=0,17$), а для элеутерококка он был еще менее значим (коэффициент детерминации был равен 6%, $p=0,37$).

Дисперсионный анализ показал, что при применении экстракта лимонника фактор «Доза препарата» играет существенное и достоверное значение. Доза принятого препарата определяет 17% всей вариации значений времени предельного плавания животных, что открывает возможность для получения нужной степени эффекта за счет вариации дозы препарата. Эта статистическая закономерность в действии экстракта лимонника позволяет выбрать именно этот препарат в основу формирования поликомпонентных рецептур.

В силу меньшей значимости фактора дозы, при формировании поликомпонентных рецептур экстракт родиолы может входить в них либо малой (1 мг/кг), либо большой (3 мг/кг) дозой, а элеутерококк может входить в них только в одной – средней дозе (10 мг/кг).

Поликомпонентные комплексы адаптогенов

Так как при анализе монокомпонентных комплексов наиболее эффективными были экстракты лимонника и родиолы, то именно они легли в основу разрабатываемых двухкомпонентных (бинарных) комплексов. Результаты влияния двухкомпонентных комплексов на основе экстрактов лимонника и родиолы представлены в таблице 32, а комплексов на основе других компонентов – в таблице 33.

Из исследованных сочетаний доз лимонника и родиолы только один двухкомпонентный комплекс (лимонник 20 мг/кг + родиола 2 мг/кг) имел достоверные отличия от плацебо.

Таблица 32

**Влияние разных доз перорального введения экстрактов лимонника
и родиолы на время предельного плавания лабораторных
животных**

Родиола, доза, мг/кг	Лимонник, доза, мг/кг	n	M	m	средний прирост (мин)	Эффект (% к плацебо)	p
1	20	10	12	2	2,16	22	
1	30	10	9,27	1,57	-0,57	-6	
2	20	10	20,23	2,81	10,39	106	0,00001
2	30	10	12,22	3,5	2,38	24	
3	10	10	9,27	2,09	-0,57	-6	
3	30	10	9,53	2,48	-0,31	-3	
плацебо		30	9,84	0,92	0	0	

Для оценки возможного влияния дозы экстрактов родиолы и лимонника в эффекте двухкомпонентной рецептуры на их основе выполнен факторный дисперсионный анализ.

Его результаты показывают, что в составе двухкомпонентной рецептуры, содержащей экстракты лимонника и родиолы, дозы этих компонентов играют достоверную ($p=0,022$ и $0,017$ соответственно) и значимую (коэффициент детерминации D показывает, что 23% дисперсии времени плавания животных при приеме двухкомпонентных рецептов определяется дозой лимонника, и 24 % - дозой родиолы) роль. Анализ центроидов распределения показывает, что оптимальной является средняя доза анализируемых компонентов, а ее повышение или снижение по отношению оптимума ведет к снижению эффективности рецептуры не только по отношению к плацебо, но и эффекту монокомпонентного растительного средства.

В графическом варианте распределение центроидов групп представлено на рисунке 73.

С учетом проведенного анализа взаимодействия компонентов в составе комплекса на основе экстрактов родиолы и лимонника, для дальнейшего экспериментального изучения могут быть рекомендованы двухкомпонентные сочетания других экстрактов лекарственных растений, взятые в средних исследуемых дозировках.

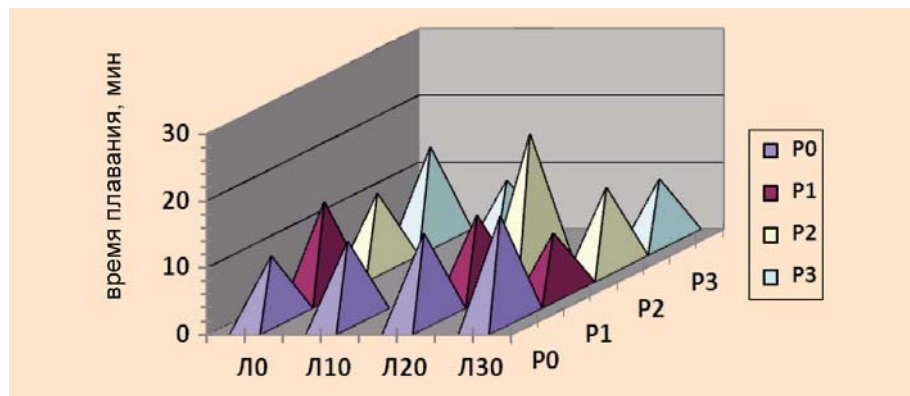


Рис. 73. Распределение центроидов экспериментальных групп в зависимости от дозы экстракта лимонника (Л, мг/кг) и родиолы (Р, мг/кг)

В рамках настоящего исследования выполнен анализ влияния на время предельного плавания лабораторных животных при пероральном введении средних доз следующих экстрактов: родиола + элеутерококк, родиола + аралия, лимонник + элеутерококк, лимонник + аралия, аралия + элеутерококк. Таким образом, с учетом ранее выполненного анализа комплексов на основе родиолы и лимонника, выполнено исследование полного набора вариантов двухкомпонентных комплексов этих адаптогенных растений.

Оценка достоверности отличий результатов опытных групп от плацебо-контроля выполнена методом однофакторного дисперсионного анализа и представлена в таблице 33.

Таблица 33

Влияние двухкомпонентных рецептов экстрактов адаптогенных растений на время предельного плавания лабораторных животных

Компонент 1, доза, мг/кг	Компонент 2, доза, мг/кг	N	M	m	средний прирост (мин)	Эффект (% к плацебо)	p
Родиола, 2	Лимонник, 20	10	20,23	2,81	10,39	206	0,00001
Родиола, 2	Элеутерококк, 10	10	16,93	2,26	7,09	172	0,002
Родиола, 2	Аралия, 6	10	10,82	1,22	0,98	110	
Лимонник, 20	Элеутерококк, 10	10	19,1	2,62	9,26	194	0,0002
Лимонник, 20	Аралия, 6	10	14,87	1,63	5,03	149	0,03
Аралия, 6	Элеутерококк, 10	10	12,01	2,12	2,17	122	
плацебо		30	9,84	0,92	0	100	

Таким образом, кроме сочетания «лимонник + родиола», достоверное и значимое влияние на физическую работоспособность лабораторных животных оказали следующие двухкомпонентные рецептуры: «лимонник + элеутерококк», «родиола + элеутерококк», менее значимое достоверное влияние было зарегистрировано для комбинации «лимонник + аралия». Для других сочетаний аралии (с родиолой и элеутерококком) позитивного влияния на время предельного плавания лабораторных животных выявлено не было.

Усредненная характеристика выраженности эффекта комплексов (в % от уровня плацебо) представлена в следующей матрице (табл. 34).

Таблица 34

Матрица взаимодействия компонентов в двухкомпонентных рецептурах (эффекты комплексного применения, % к плацебо)

Компонент, доза (мг/кг)	Лимонник, 20	Родиола, 2	Элеутерококк, 10	Аралия, 6	Усредненный эффект
Лимонник, 20		206 ***	294 ***	149 *	183
Родиола, 2	206 ***		172 **	110	163
Элеутерококк, 10	194 ***	172 **		122	163
Аралия, 6	149 *	110	122		127
Усредненный эффект	183	163	163	127	

Примечания: отличия от уровня плацебо достоверны
*** $p < 0.001$ ** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

Таким образом, для дальнейшего наращивания поликомпонентного комплекса могут быть рекомендованы рецептуры на основе средних доз лимонника, родиолы и элеутерококка, для которых выявлен потенцирующий (супрааддитивный) эффект взаимодействия.

Трехкомпонентные рецептуры были получены добавлением к базовому комплексу (двухкомпонентных рецептов с супрааддитивным взаимодействием) третьего, модифицирующего компонента, в роли которого могут выступать экстракты аралии, женьшеня, гуараны, йохимбе, шлемника или комплекса экстракта девясила с экстрактом липы.

Оценка влияния трехкомпонентных рецептов, содержащих в качестве базовой части (компонент 1) комплекс «лимонник 20 мг/кг +

родиола 2 мг/кг», и модифицирующий компонент, на время предельного плавания лабораторных животных, проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа. Его результаты отражены в таблице 35.

Анализ полученных данных показывает, что дополнительное присоединение к базовому комплексу, содержащему экстракты лимонника 20 мг/кг + родиолы 2 мг/кг, других адаптогенных растительных экстрактов ведет не только к ухудшению показателя физической работоспособности по отношению к уровню базового комплекса, но и уровню плацебо (не достоверно).

Таблица 35

Влияние комплексного применения растительных экстрактов на время предельного плавания лабораторных животных

Компонент 1	Компонент 2, доза, мг/кг	n	M	m	средний прирост (мин)	Эффект (% к плацебо)	p
ЛР (лимонник + родиола, 20+2)		10	20,23	2,81	10,39	+106	0,00001
ЛР	элеутерококк, 10	10	9,00	1,18	-0,84	-9	
ЛР	гуарана, 10	10	12,39	4,63	2,55	+26	
ЛР	женьшень, 5	10	10,46	2,16	0,62	+6	
ЛР	женьшень, 10	10	6,54	1,36	-3,3	-33	
ЛР	девясил+липа, 25+15	10	7,06	1,66	-2,78	-28	
ЛР	девясил+липа, 35+25	10	7,47	0,49	-2,37	-24	
ЛР	шлемник, 25	10	7,38	1,4	-2,46	-25	
ЛР	девясил, липа, шлемник, 25+15+25	10	7,15	1,5	-2,69	-27	
плацебо		30	9,84	0,92	0	0	

Аналогичные результаты были получены и для других исследованных базовых комбинаций адаптогенных препаратов (лимонник + элеутерококк, родиола + лимонник, родиола + элеутерококк, аралия + лимонник, аралия + элеутерококк).

Единственной трехкомпонентной рецептурой, эффект которой (+34%) превышал уровень эффекта базового комплекса (+22%) , была рецептура «элеутерококк 10 мг/кг + аралия 6 мг/кг + женьшень 5 мг/кг», но даже такое усиление эффекта не приводило к повышению уровня значимости различий до уровня статистических тенденций.

NB! Экспериментальные исследования не подтверждают точку зрения многих спортсменов и специалистов по спортивной медицине, что различные поликомпонентные растительные препараты лучше, чем адаптогенные и тонизирующие средства по отдельности.

Интересные результаты были получены при сопоставлении усредненной относительной эффективностью модифицирующих компонентов и эффекта базового комплекса (табл. 36): чем выше эффективность базового комплекса, тем выше степень антагонистического взаимодействия дают модифицирующие компоненты. Следовательно, при использовании базовых двухкомпонентных комплексов с умеренной и низкой эффективностью, она может быть повышена за счет использования дополнительных модифицирующих компонентов с адаптогенной активностью.

Таблица 36

Оценка эффекта модифицирующего компонента в зависимости от эффективности базового комплекса рецептуры

Базовый комплекс	Эффект базового комплекса (прирост к плацебо, %)	Эффект модифицирующих компонентов (прирост к базовому комплексу, %)
РЛ	106	-14,3
ЛЭ	94	-6,3
РЭ	72	3,5
ЛА	49	6
ЭА	22	14

Графически эта закономерность (рис. 74) выглядит практически как линейная обратная зависимость с коэффициентом корреляции – 0,97.

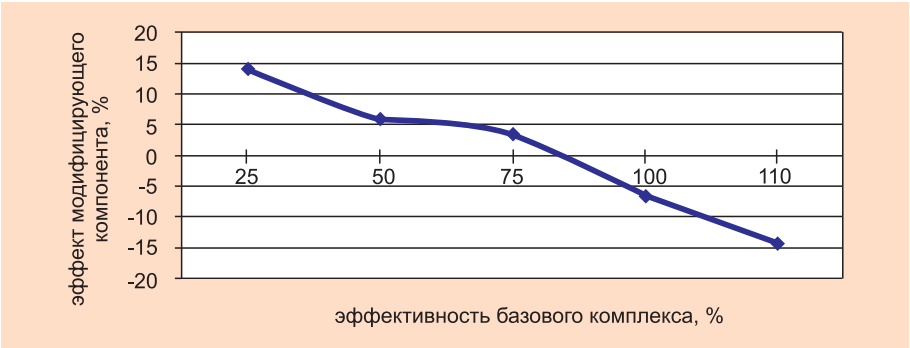


Рис. 74. Эффект модифицирующего компонента в зависимости от эффективности базового двухкомпонентного комплекса

Влияние адаптогенов на поведенческую активность животных

Отобранные по результатам скрининговых исследований в тесте предельного плавания адаптогенные препараты и их комбинации были исследованы с точки зрения возможного негативного влияния на поведенческую активность лабораторных животных.

В тесте открытого поля на лабораторных животных (белых мышах) оценивалось влияние препаратов на спонтанную поведенческую реакцию «на неожиданность» (внезапное помещение в центр освещенного открытого пространства). При этом анализировались такие поведенческие характеристики, как общая двигательная активность, ориентировочная активность, поисковая активность, эмоциональная лабильность и агрессивность. Анализ результатов, полученных в группе плацебо-контроля, не выявил какого-либо отклонения контрольных животных от их популяционной нормы (сбалансированность и достаточная выраженность основных видов активности, относительно низкие проявления агрессивности и эмоциональной лабильности).

Результаты, отражающие влияние адаптогенов по сравнению с группой плацебо-контроля представлены в таблице 37.

Таблица 37

Влияние адаптогенов на поведенческую активность животных (в сравнении с плацебо)

Препарат	ОДА	ОА	ПА	ЭЛ	Аг
Родиола	-	-	+++	0	0
Элеутерококк	0	0	-	-	---
Лимонник	-	-	0	0	0
Аралия	0	0	0	0	-
РЛ	-	--	-	+++	+
ЛЭ	0	0	-	0	0
АЛ	0	-	--	0	+

Примечание:

- 1) 0 – отсутствие эффекта по сравнению с плацебо
- 2) знаки «+» или «-» отражают направленность эффекта, а их количество – его выраженность

Так, основным поведенческим эффектом приема родиолы был резкий рост поисковой активности животных при умеренном снижении общей двигательной и ориентировочной активности. Эти данные можно рассматривать как проявление известных эффектов влияния активных компонентов этого растения на восходящие пути мозга, его способности повышать интеллектуальную эффективность человека. Основным эффектом элеутерококка можно считать снижение агрессивности при его приеме.

Комбинация, содержащая родиолу с лимонником, характеризуется выраженным усилением эмоциональной лабильности животных, что может ограничивать возможность применения такого комплекса (особенно при курсовом применении) на фоне эмоционального стресса, астенических реакций, интенсивных физических нагрузок на грани вегетативного срыва.

Лимонник, аралия, а также сочетания лимонника с элеутерококком и аралией не проявили негативного влияния на показатели поведенческой активности животных.

Резюмируя изложенные в этом томе данные, можно оценить как перспективные для спортивной медицины направления оптимизации функционального состояния спортсменов в процессе тренировочной и соревновательной деятельности. Использование пептидных препаратов и адаптогенов обеспечивает единство повышения работоспособности и восстановления после предельных нагрузок. Перспективы развития спортивной фармакологии безусловно связаны с системным использованием препаратов регуляторного действия, метаболических корректоров и фармнутриентов, представленных в соответствующих томах Очерков.

1. Агаджанян Н.А. Физиологическое обоснование «экологического портрета» человека и пути оптимизации адаптации // Эколого-физиологические проблемы адаптации. - М., 1994. - С.5-8.
2. Айдаралиев А. А. Прогнозирование функциональных систем // Физиология трудовой деятельности. - С-Пб: Наука, 1993. - С. 493 - 514.
3. Акрас А. Церебролизин: общие сведения. - В кн.: 3-й международный симпозиум по церебролизину. - М., 1991. – С. 5 - 16.
4. Аксенов И.В., Бахтин М.Ю., Ихалайнен А.А., Шустов Е.Б. Влияние беми-тила и этомерзола на физическую работоспособность и показатели гемо-динамики в условиях утомления при длительных физических нагрузках // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы / Материалы Рос-сийской научной конференции.- СПб.: Б.И., 1994.- Вып.4.- С. 173.
5. Аксенова Н.Н., Слепцова Л.А., Цикаришвилли Т.Н. и др. Методика выде-ления экзогенных РНК из тканей органов животных // Цитология. 1974. Т. 16.№ 7. С. 886 – 892.
6. Актоинвит. Нейропептиды при занятиях спортом. 2012. Электронный ре-сурс <http://recupero.ru/?p=906>.
7. Александрова А.Е. Влияние гутимина на некоторые показатели углеводного обмена / Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972. – С. 123-126.
8. Алексеева Е.Д. Эффективность применения комплексного воздействия ги-поксической тренировки, импульсного электрического тока и нейропепти-дов на центральную нервную систему гимнастов // Ученые записки универ-ситета имени П.Ф.Лесгафта. – 2013. - №3 (97). – С. 11 – 14.
9. Альперович Д.В. Механизмы расширения адаптивных возможностей орга-низма в экстремальных условиях с помощью эндогенных нейропептидов. Автореф дис. ... доктора биологических наук. Москва, 1999. – 36 с.
10. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В., Хавинсон В.Х. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. - СПб.: Наука. 1996.- 93 с.
11. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Лукина Е.Е. Применение комплекса пепти-дов предстательной железы упрост у больных с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. Электронный ресурс <http://ecuro.ru/article/primenenie-kompleksa-peptidov-predstatelnoi-zhelezy-uoprost-u-bolnykh-s-narusheniem-ottoka->
12. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Шабанов П.Д. Белки стресса (белки теплово-го шока). Методические подходы к изучению и применению: Методические рекомендации. СПб.: ВМедА, 2002. – 24 с.

13. Анисимов В.Н. Эпифиз (шишковидная железа) и опухолевый рост // Вопр. онкологии. 1980. Т. 20. № 8. С. 97 – 105.
14. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х. Применение пептидных препаратов эпифиза (шишковидной железы) в онкологии: двадцатилетний опыт исследования эпиталамина // Вопр. онкологии. – 1993. – Т.39, № 4-6. – С. 131 – 142.
15. Анохин П. К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. - М., 1979. - 453 с.
16. Арефьева И.А. Изучение действия аналога АКТГ и тафцина на клетки нервной системы млекопитающих. Дисс. кандидата биол. наук. - М., 1992. – 168 с.
17. Архипов В.В., Привалов А.Н., Шестаков П.А. Опыт ранней физической реабилитации пациентов после ОНМК с использованием методики SET-терапии на фоне применения нейропептидов // Русский медицинский журнал, 2011. Электронный ресурс http://www.rmj.ru/articles_7365.htm
18. Афанасьева Р.Ф., Горшкова Р.И., Окунева С.Г. Теплообразование, теплоотдача и дефицит тепла в организме человека в зависимости от интенсивности холодового воздействия // Адаптация организма человека и животных к экстремальным природным факторам: Матер. симпозиума 12-17 октября 1970 года. Новосибирск. 1970. С. 38 – 41.
19. Афанасьева Р.Ф., Деденко И.И., Окунева С.Г. О некоторых показателях, характеризующих предел переносимости человеком тепловых нагрузок // Космич. биол. и медицина.- 1970. Т.4. № 4. С. 48 – 52.
20. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ярдошвили А.Э., Усманова Э.М., Штейнердт С.В., Каркищенко Н.Н., Пятенко В.В., Куршев В.В., Маркина М.М. Организационные особенности медико-биологического обеспечения в спортивных клубах высокого уровня игровых видов спорта. – Спортивная медицина: наука и практика. – 2011, №2(3) – С. 7-10.
21. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторые фундаментальные исследования малых регуляторных пептидов // Вопр. мед. химии. 1984. Т. 30. Вып. 3. С.2 – 7.
22. Ашмарин И.П. Регуляторные пептиды сильного и быстрого действия // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1988. Вып. 3. С. 3 – 8.
23. Ашмарин И.П. Регуляторные пептиды: происхождение и иерархия // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 1982. Т. 18. № 1. С. 3 – 10.
24. Ашмарин И.П., Каменская М.А., Нейропептиды в синаптической передаче: Итоги науки и техники: Сер. “Физиология человека и животных”. М.: ВИНТИ, 1988. Т. 34. 180 с.
25. Ашмарин И.П., Кулашев А.П., Чепурнов С.А. Каскадные однонаправленные регуляторные процессы, осуществляемые короткоживущими пептидами (тиролиберин) // Физиол. журн. СССР. 1989. Т. 75. № 5. С. 627 – 632.

26. Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А., Гривенников И.А., Пономарева-Степная М.А., Андреева Л.А., Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Рясина Т.В. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4-10-Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) // Журнал ВНД, 1997, т. 47, вып. 3, с.420-430.
27. Ашмарин И.П. Обухова М.Ф. Современное состояние гипотезы о функциональном континууме регуляторных пептидов // Вестник РАМН, 1994. - № 10. - С. 28 – 34.
28. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. М.: Изд-во Инст Биомед химии РАМН, 1996. – 220 с.
29. Башарин В.А. Нейропептиды и субстраты энергетического обмена в терапии тяжелых отравлений депримирующими веществами (экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... доктора мед.наук. СПб., 2011. – 30 с.
30. Бездетко Г.Н. Фармакологическая регуляция биосинтеза нуклеиновых кислот при стрессе // Адаптация и адаптогены. Владивосток. – 1977. – С.112 – 115.
31. Бердышев В. В. Применение элеутерококка в целях нормализации организма матросов в тропиках // Адаптогены и адаптация. - Владивосток, 1977. - С. 119-124.
32. Блехман Г. И. Синтез белка в условиях стресса // Успехи совр. биол. -1987. - Т.103, № 3. - С. 340 - 353.
33. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С., Смирнов А.В. Фармакологическая коррекция утомления. М.: Медицина, 1984. – 208 с.
34. Бобров Л.Л., Улейчик С.Г. Применение актопротекторов в лечении ишемической болезни сердца // Terramedica. - 1998. - №2.- С.16-17.
35. Болотова В.Ц. Фитохимическое и фармакологическое изучение листьев липы сердцевидной и препаратов на их основе. Автореф. канд. дисс. СПб. 2002. – 21с.
36. Большая Российская Энциклопедия лекарственных средств. Т.2. Изд.2. доп. «Ремедиум». М., 2002.- 445 с.
37. Бондаренко Т.И., Милютин Н.П., Михалева И.И., Носкова Н.В. Мембраностабилизирующий эффект дельта-сон индуцирующего пептида при стрессе // Бюл. exper. биол. и мед.1998, №9, 325-327.
38. Бондаренко Т.И., Шустанова Т.А. Молекулярные эффекты дельта-сон индуцирующего пептида в регуляции гомеостаза при стрессе // Вопросы медицинской, биологической и фармацевтической химии. 2010. - № 12. – С. 14 – 24.
39. Бостанова А.С. Растения, побеждающие усталость. // Нервно-психическое утомление в современных условиях: Материалы Всероссийской науч. конф. – Карачаевск, 2002. – С. 38-42.

40. Боченков А.А., Чермянин С.В., Шубин А.В. Перспективы использования цитомединов для реабилитации реконвалесцентов, пострадавших в аварийных ситуациях // Психиатрические и медико-психологические вопросы диагностики и оказания помощи при катастрофах и экологических кризисах. СПб, 1992. – С. 23.
41. Брехман И.И. Женьшень. – Л., 1957. – 180 с.
42. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. М: Наука. 1976. 180 с.
43. Брехман И.И. Элеутерококк. – Л., 1968. – 184 с.
44. Бухарин В.А. Нейропептиды в спорте // Материалы II научно-практической конференции «Спортивные врачи-2009» Ярославль, 2009. – С. 18 – 22.
45. Бухарин В.А., Ганапольский В.П., Таймазов А.В., Цветков Д.С. Способ улучшения психоэмоционального состояния организма спортсменов. Патент РФ № 2469730.
46. Бухарин В.А., Цветков С.А., Таймазов А.В., Готовцев И.И. Повышение уровня умственной работоспособности единоборцев путем корреспондирования методик коррекции // Ученые записки университета имени П.Ф.Лесгафта. – 2012. – № 2 (84). – С. 154 – 159.
47. Вальдман А.В. Модулирующее действие коротких пептидов на моноаминергические процессы мозга как основа их психотропного эффекта // Вопр. мед. химии. 1984. Т. 30. Вып. 3. С.56–63.
48. Варгашкин П.Р. Повышение эффективности тренировочного процесса при использовании некоторых фармакологических средств: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. Киев: КГИФК, 1988. – 23 с.
49. Васильев П.В., Глод Г.Д., Сытник С.И. Фармакологические средства стимуляции работоспособности летного состава при напряженной деятельности. // Воен. мед.журн., 1992. - № 8. - С. 45 - 47.
50. Виндиш М. Церебролизин - последние результаты в опенке мультимодального действия препарата. - В кн.: 3-й Международный симпозиум по церебролизину.- М., 1991. – С. 81-86.
51. Виноградов В.А. Влияние нового пептидного морфогена на метаболизм андрогенов в гонадах при половом созревании крыс // Проблемы эндокринологии. 1987. Т. 33. № 3. С. 66 – 69.
52. Виноградов В.М. Фармакология адаптивных процессов: Акт.речь. - Л.: ВМА,1984. -28 с.
53. Виноградов В.М., Бобков Ю.Г. Фармакологическая стратегия адаптации. // Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации. - М.: Б.и., 1986. - С.3 - 11.

54. Волков А.В., Заржецкий Ю.В., Постнов А.Ю. и др. Результаты применения регуляторных пептидов при реанимации после остановки сердца в эксперименте.-/ Терминальные состояния и постреанимационная патология организма: патофизиология, клиника, профилактика и лечение. - М.: Ин-т общей реаниматологии РАМН, 1992. – С. 69-76.
55. Воскресенский О.М. О связях адаптогенного и антиоксидантного действия // Адаптация и адаптогены. Владивосток. – 1977. – С. 91 – 96.
56. Гайворонская В.В., Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Смирнов А.В. Влияние бемитила, этומרзола и яктона на процессы регенерации после частичной гепатэктомии // Эксперим. и клин.фармакол.- 2000.- Т.63, №5.- С.34-36.
57. Галанцев В.П., Жекалов А.Н., Коваленко Р.И. Изучение эффективности рифаминона и эпителина для коррекции астенических состояний у человека, вызванных длительным пребыванием в экстремальных условиях // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. – 1977. – Сер.3. – вып. 4 (№ 24). – С. 61 – 71.
58. Галсанов Ш. Б., Суслова Л. М. Влияние девясила высокого на ЦНС при ишемии и свободнорадикальной патологии // Всесоюзн. конф. «Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока»: Тез. докл. Томск, 1989. - С. 40-41.
59. Галушкина Л. Р., Галсанов Ш. Б. Изучение адаптогенной и резистогенной активности девясила и элеутерококка // 5-й Всерос. съезд фармацевтов: Тез. докл. Ярославль, 1987. - С. 439-441.
60. Ганопольский В.П. Разработка и изучение новых метеoadаптогенов. Автореф. дис. ... доктора мед.наук. СПб., 2008. – 37 с.
61. Ганопольский В.П., Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Бычков Е.Р. Влияние кортексина на специальную работоспособность и метаболический статус организма спортсменов – биатлонистов // Спортивна медицина (Украина), 2011. - № 1-2. – С. 92 – 95. Электронный ресурс http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/SMed/texts/2011_1-2/pdf/art_92.pdf.
62. Ганнушкина И.В., Конорова И., Коплик Е.В., Антелава А.Л. Коррекция церебральной ишемии у низкорезистентных к ней животных антистрессорным препаратом дельгаран // Бюл экспер биол и мед., 2005, Т. 141. – №3 – С. 259-262.
63. Ганчо В.Ю. Новые подходы к изучению и фармакологической активации ключевых механизмов адаптационных процессов. Автореф. дис. ... кандидата мед.наук. СПб. – 1992. – 24 с.
64. Гаркави Л. Х. , Квакина Е. Б. , Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов н/Д: Изд-во Ростовск. ун-та, 1990. - 223 с.
65. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений.- Новосибирск: Наука, 1990.-333с.

66. Герасюта М., Коваль, Т. Н., Кейзер, С. А. Эффективность применения экстракта левзеи сафлоровидной у моряков во время долгосрочной арктической навигации // Новые данные по элеутерококку и другим адаптогенам / под ред. С.Е. Ли. - Владивосток, 1981. - С. 139-142.
67. Глазников Л.А., Дискаленко В.В., Гофман В.Р. и др. Применение бемитила для профилактики профессиональной тугоухости // Физиологически активные вещества. 1993. Вып. 5. С. 20 – 23.
68. Говорун В.М., Иванов В.Т. Протеомика и пептидомика в фундаментальных и прикладных медицинских исследованиях (обзорная статья) // Биоорганическая химия, 2011, Т.37, №2. - С. 199-215.
69. Головкин Б.И., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер И.И. Биологически активные вещества растительного происхождения. – М.: Наука, 2001. – Т. 2. – 764 с.
70. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Литвиненко В.И., и др. Шлемник байкальский. Томск, 1994. - 223 с.
71. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Суслов Н.И. Новые препараты на основе продуктов пантового мараловодства // Medical market. Международный медицинский журнал, - 1997.-№2-3,- С.54-55.
72. Гомазков О.А. Нейропептиды – универсальные регуляторы. Почему? - Природа. – 1999. - №4. – С.35- 47.
73. Гомазков О.А. Роль ферментных систем в регуляции «триггерной» функции физиологически активных пептидов // Вопр.мед. химии. 1988. Т. 34. Вып. 1. С. 12 – 19.
74. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизм и значение / Гомеостаз. М. 1981. - С. 5-28.
75. Гороховатский Ю.И., Иващенко А.И., Левшанков А.И. и др. Бемитил как одно из средств комплексной профилактики острой сердечной недостаточности при ишемии и реперфузии миокарда // Материалы Четвертого Всерос. Съезда анестезиологов и реаниматологов. М. 1994. С. 149 – 150.
76. Горшков А.В., Евреинов В.В., Тарасова И.А., Горшков М.В.. О применимости концепции критической хроматографии к задачам протеомики. Зависимость времени удерживания от последовательности аминокислотных остатков в цепи // Высокомолекулярные соединения, 2007, Т. 49, №4, С. 732-749.
77. Гречко А.Т. Разработка новых фармакологических средств с защитным и восстановительным действием при экстремальных воздействиях: Автореф. дис. ... доктора мед.наук. Л. 1992. 48 с.
78. Гречко А.Т. Физиологические механизмы адаптации и её коррекция «быстродействующими адаптогенами». // Международные медицинские обзоры. - Т.2, 1994. - № 5. - С. 330 - 333.

79. Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., Никольский И.С. Иммунобиология гормонов тимуса. Киев: Здоровья. 1989. 150 с.
80. Громова О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты // Новости медицины и фармации: Международный неврологический журнал, 2007, №2 (12) – Электронный ресурс <http://www.mif-ua.com/archive/article/34832>.
81. Гудашева Т.А., Сколдинов А.П. Эксперим. и клинич. фармакология. - 2003. –Т.66.- С. 15-19.
82. Гуревич К.Г. Качественная клинич.практика. -2002. -№1. – С. 2-5.
83. Гурленя А.М., Талапин В.И. Фармакотерапия заболеваний нервной системы. Минск: Высшая школа, 1978. – 288 с.
84. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001 – 220 с.
85. Дардымов И. В., Бездетко Г. Н., Брехман И. И. Включение ^{32}P в РНК печени крыс при физической нагрузке и под влиянием гликозидов элеутерококка // Вопр. мед.химии. 1972. - Вып. 3. - С. 267-269.
86. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (к механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976.- 186 с.
87. Джалиашвили Т.А. Механизм модулирующего действия пептидов. Тбилиси: Медниереба. 1989. – 156 с.
88. Дмитриев Г., Бонитенко Е., Иванов М., Башарин В. Экспериментальное обоснование применения пептидных препаратов в практике спортивной фармакологии // Электронный ресурс www.medline.ru. 2006, том 7, Фармакология. - С. 48-54.
89. Добряков Ю.И. Об антистрессовом действии препаратов из пантов // Адаптация и адаптогены. Владивосток. - 1977. – С. 132 – 134.
90. Достойнова Т.В. Эффективность церебролизина при ишемическом инсульте. - В кн.: Актуальные вопросы клинической ангионеврологии. - СПб., 1997. – С. 21-22.
91. Дубовик Б.В., Курченков А.С. Актопротекторные свойства женьшеня и фитокомплексов на его основе. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 5-го Международ. съезда. – СПб., 2001. – С. 214-217.
92. Дудецкая Н.А., Бахтина С.М. Некоторые фармакологические свойства настойки травы *Scutellaria baicalensis* Georgi, выращенной в условиях Северо-Западного региона. // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – Спец. вып. – Ч. 1. – С. 1680.
93. Ерошенко Т.М., Титов С.А., Лукьянова Л.Л. Каскадные эффекты регуляторных пептидов // Физиология человека и животных. М.: ВИНТИ. 1991. Т. 46. – 186 с

94. Зайцев В.А. Кабарга: экология, динамика численности, перспективы сохранения. М.: Изд-во Центра охраны дикой природы, 2006. – 120 с.
95. Закусов В.В. Фармакология центральных синапсов. – М.: Медицина, 1973. – 272 с.
96. Запрещенный список 2012. Всемирный антидопинговый кодекс. Международный стандарт. WADA, 2012. – 13 с.
97. Захаров А.В., Мороз М.П., Перелыгин В.В. Оценка работоспособности операторов с помощью статистических характеристик простой зрительно-моторной реакции // Воен. мед. журн. 1988. № 1 С. 53 – 56.
98. Зинченко В. В. Активные вещества девясила высокого и создание на их основе лечебных препаратов // Тез.докл. респ. науч. конф.: Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств. Харьков, 1981. - С. 58.
99. Зотов В.П. Восстановление работоспособности в спорте. – Киев: Здоров'я, 1990. – 200 с.
100. Иванов В.Т. Выделение, структура и свойства новых эндогенных пептидов // Биооргани. химия. 1992. Т. 10. № 10-11. С. 1271 – 1311.
101. Иванов К. П. Современное состояние проблемы терморегуляции организма // Система терморегуляции при адаптации к факторам среды. - Новосибирск: Б. и. ,1990. - С. 3 - 7.
102. Ивашквичене Я.И., Железнякене В.Н., Балтаушквичус А.И. Биологически активные вещества в рационе спортсмена // Апитерия, биология и технология продуктов пчеловодства. Днепропетровск, 1988. - Ч.1. – С. 52 – 54.
103. Ильюченко Р. Ю. Память и адаптация. - Новосибирск: Наука, 1979. - 172 с.
104. Кабарга // Энциклопедический словарь Брокгауза и Эфрона. – СПб, 1890-1907 г, 86 томов. DVD-версия. ИДДК ООО «Дистрибьютор», 2010 г.
105. Кадацкая Д.А. Нейротропная активность фитопрепаратов, содержащих флавоноиды: автореф. дис. ... канд. мед. наук. . – Уфа, 2005. – 25 с.
106. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. - Новосибирск: Наука, 1980. - 191 с.
107. Каплан Е.Я. Оптимизация адаптивных процессов организма. М.: Наука, 1990.- 91 с.
108. Каркищенко В.Н. Фармакологическая коррекция вестибуло-вегетативного синдрома при моделировании болезни движения. М., 1998. - 151 с.
109. Каркищенко В.Н., Тараканов А.В., Шашков В.С. Баланс нейроаминокислот при остром вестибулярном стрессе и при адаптации к нему / Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств. Волгоград, 1995. - С.187.

110. Каркищенко Н.Н. Пиримидины – эндогенные анксиолитики? // Известия СКНЦ ВШ. Естественные науки, 1983, № 4. - С. 81.
111. Каркищенко Н.Н. Общие закономерности действия психотропных средств // Фармакология и токсикология, 1986, №5. - С. 45.
112. Каркищенко Н.Н. Экологическая фармакология. М.: ИМП. 1990. - 440 с.
113. Каркищенко Н.Н. Фармакология процессов адаптации и переносимости предельных нагрузок в спорте и режимах работы «до отказа»: второй тайм для дженериков // Биомедицина, 2010. - №4. – С. 6-23.
114. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. – Ростов-на-Дону:Феникс, 2001, 384 с.
115. Клуша В.Е. Пептиды – регуляторы функции мозга. Рига, 1984. – 154 с.
116. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. Волгоград: Нижне-Волжское книжное издательство. 1990. - 368 с.
117. Ковалев Г.В. Фармакология и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов. - В кн.: Труды Волгоградского мед института. Волгоград, 1985; 37 (5): 295.
118. Кожемякин Л.А. Биохимические механизмы биорегуляторных эффектов экзогенных пептидов // Пептидные биорегуляторы – цитомедины. СПб. 1992. С. 77 – 78.
119. Кожемякин Л.А., Попов И.Н., Антонов В.Г., Андреева Л.И. Биохимические механизмы действия цитомединов // Роль пептидных биорегуляторов (цитомединов) в регуляции гомеостаза. Л. 1987. С. 50 – 51.
120. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия. –М., Мир. – 2000. – 469 с.
121. Коплик Е. В., Умрюхин П. Е., Конорова И. Л., Терехина О. Л., Михалева И. И., Ганнушкина И. В., Судаков К. В. Дельта-сон индуцирующий пептид и препарат дельталан: потенциальные пути антистрессовой протекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. - №12 Электронный ресурс <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/385/5654>.
122. Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Петрова М.С., Михайлова А.А. Применение алтайского меда с пантогематогеном и консервированными пантами для повышения резервных и адаптационных возможностей организма (методические рекомендации). – М.: 2010. – 24 с.
123. Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Петрова М.С., Рубанченко А.А. Применение ректальных свечей из сухой лиофилизированной плазмы марала для профилактики заболеваний органов малого таза у спортсменов (методические рекомендации). М., 2010. – 18 с.

124. Котов А. Г., Хворост П. П., Комиссаренко Н. Ф. Девясил высокий и его биологически активные вещества // Всесоюзн. конф. «Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока»: Тез. докл. -Томск, 1989. С. 87.
125. Крачевский Н.И., Беленький Е.Е. Восстановление работоспособности и профилактика травматизма // Научно-спортивный вестник. - 1977. - №1. С. 29 – 33.
126. Крендаль Ф.П., Козин С.В., Левина Л.В. Сравнительная характеристика препаратов из группы фитоадаптогенов – женьшеня, элеутерококка и родиолы розовой. – М.: Профиль, 2007. – 392 с.
127. Кузнецов В. И., Малышев И. Ю., Меерсон Ф. З. Роль стресс-лимитирующих систем и феномена адаптивной стабилизации структур в адаптационной защите организма // Эколого-физиологические проблемы адаптации. - М.- 1994. - С. 139 - 140.
128. Кузнецов В.В. Место нейропептидного препарата Кортексин в терапии сосудистых заболеваний головного мозга // Участковый терапевт №4 / 2009 Электронный ресурс <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/18946>.
129. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.: Наука, 1998. – 310 с.
130. Кулиненко О.С. Фармакологическая помощь спортсмену: коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат. – М.: Советский спорт, 2007. – 238 с.
131. Кулиненко О.С. Фармакология спорта в таблицах и схемах. – М.: Изд-во «Советский спорт», 2011. – 192 с.
132. Куркин В.А., Дубищев А.В., Титова И.Н., Волоцуева А.В., Болтабекова З.В., Петрова Е.С., Климова И.Ю., Жесткова Н.В. Нейротропная активность фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды // Фармация. – 2003. – № 6. – С. 30-31.
133. Кюсов П.А. - Полный справочник лекарственных растений. - М.: Эксмо, 2002. - 992 с.
134. Лазарев Н.В. Актуальные вопросы изучения действия адаптогенов, в том числе элеутерококка колючего // Материалы симп. по элеутерококку и женьшеню. - Владивосток: Б.и., 1962. - С. 7 - 10.
135. Лебедева Н.В. Опыт применения церебролизина у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. - В кн.: Труды 2ММИ. - М., 1975; 48 (2). - С. 80-85.
136. Левин О.С., Сагова М.М. Кортексин в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Кортексин: Пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб.: Наука, 2005. – С. 64 – 70.

- 137.Лесных О.А., Митрофанова А.К., Кунгурцева И.В., Виноградова А.К., Прокопьева Л.А. Трава эхинацеи пурпурной – источник эффективных биологически активных препаратов иммуностимулирующего действия // Лекарственные средства и пищевые добавки на основе растительного сырья: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – Бийск, Барнаул, 2001. – С. 46-51.
- 138.Литвиненко Н.В. Биологическое значение полипептидов коры головного мозга // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. Полтава. 1992. С. 41 – 42.
- 139.Лобзин В.С., Пустозеров В.Г. Применение препарата бемитил для лечения нервно-мышечных заболеваний // Физиологически активные вещества. 1993. Вып. 5. С.13 – 17.
- 140.Лубяко А.А. Регуляция клеточного гомеостаза.- Л.: Наука, 1990. - 93 с.
- 141.Лукиянова Л.Д. Биохимические основы формирования механизмов адаптации к гипоксии // Эколого-физиологические проблемы адаптации. - М.- 1994. - С. 161 - 164.
- 142.Лысенко А.В. Аргументы в пользу применения биологически активных пептидов в практике спортивной фармакологии //Теория и практика физической культуры. 2004, № 10, С. 1-6.
- 143.Макаренко А.Н., Васильева И.Г. Нейроактивирующий механизм действия трофинотропина cerebrala // Нейрофармакология. -2004.- №4. –С.24-32.
- 144.Максимов И. Б., Нероев В. В., Алексеев В. Н., Разумовский М. И., Трофимова С. В. Применение препарата ретиналамин в офтальмологии. Пособие для врачей. СПб, 2005. – 19 с.
- 145.Малежик Л.П. Роль цитомединов в биологической регуляции // Физиологическое и клиническое значение регуляторных пептидов. Пушкино. 1990. С.115.
- 146.Малинин В.В. Механизмы действия синтетических пептидных тимомиметиков. Автореф. дис. ... доктора медицинских наук. СПб., 2001. – 41 с.
- 147.Марьянович А.Т. Напряжение систем регуляции как условие успешной тепловой адаптации //Физиология человека. 1982.,Т.8, № 3.- С.477-480.
- 148.Медведев В. И. Устойчивость физиологических и психических функций человека при действии экстремальных факторов. - Л. : Наука, 1982. - 103 с.
- 149.Медведев В. И. О проблеме адаптации //Компоненты адаптационного процесса. - Л. : Наука, 1984. - С. 3 - 16.
- 150.Меджитов Р.М. Мембранный транспорт антигенных пептидов // Биохимия. 1992. Т. 57. Вып. 10. С. 1597 – 1598.

151. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации. Общий механизм адаптации и роль в нем стресс реакций, основные стадии процесса. Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптивных процессов: Руководство по физиологии. - М.: Медицина, 1986. - С. 10-123, 224-250.
152. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука. - 1981. - 278 с.
153. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. - М. : Медицина, 1988. - 253 с.
154. Мирахимов М. М. , Васильев Н. В. , Коляда Т. И. О механизмах адаптационного процесса // Имунный гомеостаз в экстремальных природных условиях. - Фрунзе: Ылым, 1985. - С. 6 - 39.
155. Мирзоев О.М. Восстановительные средства в системе подготовки спортсменов. М.: Физкультура и Спорт, 2005. – 220 с.
156. Михайлова А.А. Миелопептиды: Структура, функция, клиническое применение // Актуальные проблемы клинической иммунологии. М: ВИНТИ. 1988. (Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. Т. 22.). С. 68 – 90.
157. Михалева И.И., Прудченко И.А., Иванов В.Т., Войтенков Б.О. Пептид дельта-сна: наш путь от мифического фактора сна к эффективному лекарственному препарату дельтаран // Биомедицинский журнал, 2002, № 3. С. 297 – 307. Электронный ресурс <http://www.medline.ru/public/art/tom3/art42.phtml>.
158. Морозов В.Г., Хавинсон В.Г. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука. 1996. 74 с.
159. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Молекулярные механизмы биорегуляции генетической активности и клеточного метаболизма // Тез. XVIII Всесоюз. съезда терапевтов. М. 1981. Ч. 1. С. 78 – 80.
160. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомедины // Успехи современной биологии. 1983. Т. 9. Вып. 3. С. 339.
161. Муравьев А.В. Влияние тепловой тренировки и и препарата Бемитил на адаптацию животных и человека к условиям высокой температуры внешней среды. Автореф. дис. ... кандидата мед.наук. СПб. – 1998. – 24 с.
162. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология, М. 2008. – 280 с.
163. Мясоедов Н.Ф., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А., Глазова Н.Ю., Каменский А.А. Гептапептид, обладающий активностью стимулятора памяти. 1999. Патент РФ 2131743.
164. Нагаслаева О.В., Хаброва В.Б., Николаева И.Г. Пути поиска лекарственных растений с иммуномодулирующими свойствами // Вестн. Бурят. университета. – Сер. 11. – 2003. – № 3. – С. 179-188.

165. Назаренко Н.А. Развитие фармакологической науки на Европейском Севере // Экол. человека. – 2002. – № 4. – С. 33-34.
166. Нейропептиды, 2012. Электронный ресурс <http://moikompas.ru/compas/neuropeptides>.
167. Незнамов Г.Г. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного препарата Селанк в качестве анксиолитического средства // Соц. и клин. психиатрия. 2003. № 4. С. 28–36.
168. Нестерова Ю.В. и др. Некоторые механизмы стресс-протекторного действия препаратов из *Inulahelenium*. // Эксперим. и клинич. Фармакология. – 2003. – Т.66(2). – С. 63-65.
169. Никитин С.А., Оробинская Т.А., Сергачева Т.Н., Писарева П.Р., Спасов А. А. Элеутерококк, как средство для фармакосанации растительного происхождения во время периода интенсивной физической работы // Новые данные о элеутерококке и других адаптогенах / под ред. С.А. Ли. – Владивосток, 1981. – С. 100-105.
170. Николаенко Н.С., Эльнатанова М.И., Асадуллин В.Н., Семенова В.И. Средство для лечения заболеваний предстательной железы «Витапрост». Патент РФ 2112504.
171. Новиков В.С. Проблемы адаптации в авиационной и космической медицине. СПб., 1992. – 60 с.
172. Новиков В.С. Пептидные биорегуляторы в практике авиакосмической медицины // Теоретические и прикладные основы повышения устойчивости организма к факторам полета. СПб. 1993. С. 158 – 161.
173. Новиков В.С., Горанчук В.В. Психофизиологическая характеристика и коррекция экстремальных состояний информационно-семантического генеза // Воен. - мед. журнал. -1994. - № 9. - С. 53 - 58.
174. Новиков В.С., Деряпа И.Р. Биоритмы, космос, труд. СПб.: Наука. 1992. – 256 с.
175. Новиков В.С., Шустов Е.Б. Физиологические механизмы адаптации к экстремальным воздействиям // Вестник образования и развития науки РАЕН, 2005 , №2, С.14 – 35/
176. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. – СПб.: Наука, 1998. – 544 с.
177. Носаль М.А., Носаль И.М.. Лекарственные растения и их применение в народе. Киев: Госкомиздат УССР, 1960. – 280 с.
178. Нужный В.П., Ефремов А.П., Забирова И.Г., Листвина В.П., Суркова Л.А., Самойлик Л.В., Львова Ю. А. Рожанец В.В.. Влияние экстрактов девясила (*Inula* sp.) на показатели фармакодинамики и фармакокинетики этанола у экспериментальных животных // Наркология. – 2004. - № 8. – С.21-27.

179. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М., Просвещение. -1987. – 815 с.
180. Оковитый С.В. Актопротекторы как синтетические адаптогены нового поколения // Психофармакология и биологическая наркология, 2003. – Т.3. - № 1 – 2. – С. 510-516.
181. Осипов К.В. Возможности применения высоко технологичных пептидных препаратов в неврологии // Современные наукоемкие технологии, 2010, №7, С. 107 – 111. Электронный ресурс http://www.rae.ru/snt/?section=content&op=show_article&article_id=6221
182. Очерки спортивной фармакологии. Т.1. Векторы экстраполяции / под ред. Н.Н.Каркищенко и В.В. Уйбы / Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. – М., СПб.: Айсинг. – 2013. – 288 с.
183. Очерки спортивной фармакологии. Т.2. Векторы фармакопротекции / под ред. Н.Н.Каркищенко и В.В. Уйбы / Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Оковитый С.В. – М., СПб.: Айсинг. – 2014. – 448 с.
184. Пантолекс. 2010. Электронный ресурс <http://www.pantolex.com/catalog>.
185. Першина О.В. Психотропные свойства препаратов из надземной части шлемника байкальского: Автореф. дис.. канд. биол. наук. Томск., 1994. - 23 с.
186. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фомина Л.А., Степаненко Р.Н. Миелопептиды. – М.: Наука, 2000. – 181 с.
187. Пианов В. Н., Сошнянина М. П. Панты и пантокрин. - Чита, 1991. - 62 с.
188. Платонова Т.Н., Скоромец А.П., Шабалов Н.П. Кортексин – многолетнее применение в педиатрической практике // Кортексин: Пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб.: Наука, 2005. – С. 1 – 9.
189. Плотников М.Б., Коробова Э.В., Чернышова Г.А. Влияние бемитила на кровоснабжение, углеводный и кислородный обмен мозга при циркуляторной гипоксии и интрацеребральной геморрагии // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. - Ижевск, 1988. - С.101.
190. Поветьева Т.Н. Механизмы адаптогенного действия растений Сибири: автореф. дис. ... доктора биол. наук. – Томск, 2002. – 41 с.
191. Попович И.Г., Войтенков Б.О., Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Михалева И.И., Иванов В.Т. Влияние пептида дельта-сна на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей. ДАН, 2002.
192. Прудченко И.А., Михалева И.И. Проблемы эндогенного пептида дельта-сна // Успехи совр. биол., 1994. – Т. 114. Вып. 6. – С 728 – 735.
193. Пчеленко Л.Д. Адаптационные эффекты экдистероидов серпухи венценосной // Труды Коми научного центра УрОРАН. – 2003. – № 17. – С. 293-301.

194. Раднаева Д.Б. Адаптогенные свойства и механизмы действия растительного средства «Сок каллизии душистой»: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2009. – 21 с.
195. Рациональная нейропротекция / Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М., Павлов С.В., Андропова И.А., Абрамов А.В., Островая Т.В., Бухтиярова Н.В., Кучеренко Л.И. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — 262 с.
196. Рейнхард Б.А., Куликова О.Г., Сапронов О.С. Терапевтический потенциал модуляторов протеинкиназы СК2 // Материалы конференции «Нейрофармакология в XXI веке» / Психофармакология и биологическая наркология. - 2002. - Т.2, №3-4. - С.439-440.
197. Рилизинг-пептиды соматотропного гормона. Электронный ресурс <http://peptidshop.ru>.
198. Рихирева Г.Т., Голубев И.Н., Копыловский С.А., Прудченко И.А., Михалева И.И. Взаимодействие дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) с клеточными мембранами in vitro. Биоорганич. химия. 1999, 25, N 5, 334-340.
199. Рожкова Е.А. Влияние недопинговых комплексных препаратов на физическую работоспособность: автореф. ... дис. канд. биол. наук. – М., 2003. – 24 с.
200. Ролик И.С. Основы клинической фармакологии органопрепаратов. // М., РегБиоМед, 2004. - 336 с.
201. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н.Каркищенко, С.В.Грачева. М.: Профиль–2С, 2010, 358 с.
202. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. – 536 с.
203. Руководство по фармакологической коррекции боеспособности и трудоспособности личного состава Вооруженных Сил СССР. М.: Воен. изд., 1989. – 123 с.
204. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортиксин и регуляция функций головного мозга. СПб, : ИФК «Фолиант». – 2003. – 208 с.
205. Сапов И.А., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. - Л. : Наука, 1984. - 146 с.
206. Саратиков А.С. Золотой корень (родиола розовая). – Томск, 1974. – 156 с.
207. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение: Золотой корень. Томск: Изд-во Томск.ун-та. 1987. 254 с.
208. Саркисов Д.С., Гельфанд В.Б., Туманов В.П. Нервная система. // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. - М.: Медицина, 1987. - С. 343 - 364.
209. Сейфулла Р.Д., Анкудинова И.А., Азизов А.П. Адаптогены и физическая работоспособность: Метод. рекомендации. М.: ГК РФ по Фит, ОКР, ВНИИФКиС. – 1997. – 62 с.

210. Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе З.Г. Лекарства и БАД в спорте. – М.: ЛитТерра, 2003. – 320 с.
211. Селанк. Электронный ресурс http://selank.com/kak_rabotaet_selank.
212. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. - М.: Медицина, 1960. - 254 с.
213. Семакс. Электронный ресурс <http://www.semax.ru>.
214. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Разработка фармакологических средств защиты генетических структур на основе изучения клеточных механизмов индукции мутаций // Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. М. 1990. С. 273 – 297.
215. Скороходов А.П. Опыт применения кортексина в лечении ишемического и геморрагического инсультов // Кортексин: Пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб.: Наука, 2005. – С. 49 – 58.
216. Слепушкин В.Д. Применение биорегуляторов в реаниматологии. // Пептидные биорегуляторы – цитомедины. СПб. 1992. С. 127 – 128.
217. Смирнов А.В. Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК // Успехи современной биологии. – 1988. – Т. 106, № 1 – 4. – С. 20 – 36.
218. Смирнов А.В. Опыт и перспективы применения бемитила - препарата из нового фармакологического класса - актопротекторов. // Новые лекарственные средства. Экспресс-информация. - 1991. - № 7-9. - С. 33 - 42.
219. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты // Физиологически активные вещества. 1993.- Вып. 25. С. 5-8.
220. Смирнов А.В., Слепцова Л.А., Ганчо В.Ю. Воспроизведение феномена долговременной адаптации с помощью экзогенных РНК // Биохимия – медицине. Л., 1988. – С. 127.
221. Смолина Т.П., Соловьева Т.Ф., Беседнова Н.Н. Изучение иммунотропной активности панаксанов – биогликанов, выделенных из женьшеня // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 7. – С. 19-22.
222. Столярова Л.Г., Кадыков А.С., Кистенев Б.А. Эффективность церебролизина при лечении больных с остаточными проявлениями после нарушения мозгового кровообращения. - В кн.: Теоретические и клинические основы лечения церебролизином: Материалы 2-го симпозиума. - М., 1975; 22-26.
223. Судаков К.В. Антистрессорные эффекты пептида, вызывающего дельта-сон // Физиол. журнал СССР. 1991. Т. 77. № 3. С. 1-13.
224. Султанов Ф.Ф., Фрейк А.И. Адаптация человека и животных к высокой температуре среды // Физиология терморегуляции. Л.: Наука, 1984. - С.267-319.

225. Суханова Т.В., Прудченко И.А., Ефремов В.С., Углова С.В., Филатова Л.Ю., Марквичева Е.А., Клячко Н.Л. Биомолекулы в коллоидных наноконтейнерах для доставки лекарств: включение и свойства дельта-сон индуцирующего пептида // Вестник московского университета, серия 2, Химия. – 2010. – Т. 51. № 3. – С. 209 – 214.
226. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. - М.: Наука, 1990. - 288 с.
227. Тканевая терапия / под ред. Н.А. Пучковской. - Киев, 1975. – 286 с.
228. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Хавинсон В.Х. Применение простатилена при лечении больных хроническим простатитом // Урология и нефрология. 1991. № 6. С. 40-43.
229. Узбекова Д.Г., Макарова В.Г., Чугунова Л.Г., Киселева В.А. Влияние апи-препаратов на адаптацию животных к физическим нагрузкам и эмоциональному стрессу. // Наука. Итоги и перспективы: 50 лет Рязан. гос. мед. ун-та. – Ч. 1. – Рязань, 2000. – С.4-5.
230. Уйба В.В.(научн. рук.). Олимпийское руководство по спортивной медицине. М.: Практика, 2011. - 800 с.
231. Уйба В.В., Котенко К.В., Зайцев А.А., Корчажкина Н.Б., Михайлова А.А., Петрова М.С. Сублингвальное применение препаратов сухой лиофилизированной плазмы марала в лечении синдрома хронической усталости и иммунодефицитных состояний (методические рекомендации). Томск, 2013. – 22 с.
232. Уйба В.В., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Петрова Н.Б., Михайлова А.А. Применение мускуса кабарги в клинической практике (методические рекомендации). М., 2013 – 18 с.
233. Уйба В.В., Котенко К.В., Полозков И.М. Современные технологии восстановительной медицины // Физиология, бальнеология, реабилитация. 2010, № 1. - С.24-25.
234. Фармакология спорта. К.: Олимпийская литература. – 2010. – 640 с.
235. Федоров А.А. Ноотропные и адаптогенные свойства пантогематогена: автореф. ... дисс. канд. мед.наук. – Томск, 2005. – 25 с.
236. Федоров В.Н., Раков А.А., Смирнов Н.А. и др. Анализ эффективности фармакопейных препаратов адаптогенов // От materia medica к современным медицинским технологиям. СПб.: Б.И., 1998.- С.180.
237. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Кожемякин А.Л. Участие циклазной системы в механизмах действия цитомединов // Роль пептидных биорегуляторов (цитомединов) в регуляции гомеостаза. Л. 1987. С. 95 – 96.
238. Федулова Л.В. Разработка на принципах прижизненной модификации животных технологии мясных продуктов, обладающих нейрореабилитационным действием.: Автореф. канд.техн.наук.- М., 2011.

- 239.Филаретов АА, Богданова ТС, Подвигина ТТ, Богданов АИ. Роль гипофизарно-надпочечниковой системы в адаптационных возможностях организма // Экспериментальная и клиническая эндокринология. – 1988. – Т. 92. – С. 129 – 136.
- 240.Филатов В.П. Оптическая пересадка роговицы и тканевая терапия, М., 1945.-148 с.
- 241.Фисенко В.М., Маняхин А.Ю., Хасина Э.И. Влияние настойки эхинацеи пурпурной на физическую работоспособность экспериментальных животных в условиях внешней гипертермии. // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – Спец. вып. – Ч. 2. – С. 1993.
- 242.Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. – СПб.: Наука, 2009. – 50 с.
- 243.Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза // Успехи соврем. биологии. 2002. Т.122. № 2. С. 190-203.
- 244.Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Чалисова Н.И., Григорьев Е.И. Тканеспецифическое действие пептидов в культуре тканей крыс разного возраста // Успехи геронтологии, 2002.- том 3, вып. 9. – С. 278 – 290. Электронный ресурс <http://www.medline.ru/public/art/tom3/art41.phtml>
- 245.Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Кузник Б.И. Влияние полипептидов предстательной железы на систему гемостаза // Фармакол. и токсикол. 1985. № 5. С. 69-72.
- 246.Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Шатаева Л.К. Плавление двойной спирали ДНК при связывании с геропротекторным тетрапептидом // Бюл. Эксперим. Биол., 2008. – Т. 146. - № 11. – С. 560-562.
- 247.Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К. Модель комплементарного взаимодействия олигопептидов с двойной спиралью ДНК //Мед. Акад. Журн., 2005. – Т.5. - №1. – С. 15-23.
- 248.Хасина Э.И., Гребнева М.Н., Ермак И.М., Горбач В.И. Хитозан и неспецифическая резистентность организма. // Вестн. ДВО РАН. – 2005. – № 1. – С. 62-71.
- 249.Хватова, М.Р. Гайнуллин, И.И. Михалева Влияние пептида, индуцирующего дельта-сон, на каталитические свойства митохондриальной малатдегидрогеназы. Бюл. экспер. биол. и мед.,1995, N2, 141-143.
- 250.Хебенштрайт Г.Ф. Эффективность аминокислотного пептидного соединения при церебральной дисфункции со специальной ссылкой на геронтопсихиатрию. - В кн.: Матер. Междунар. симпозиума по применению препарата церебролизин. -М., 1991. – С. 16-20.
- 251.Цереброкурин. – 2011. Электронный ресурс <http://cerebrocurin.com.ua/content/view/14/33>.

252. Церебролизат: опыт клинического применения // Мат-лы науч.-практ. конф. по применению препарата церебролизат. Минск, 25-26 мая 2010 г. – Минск, 2010.
253. Цыган В.Н. Память, внимание, сон ... и кортексин (коррекция нарушений интегративных функций мозга) // Кортексин: Пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб.: Наука, 2005. – С. 136 – 145.
254. Чепрасов В.Ю. Методологические аспекты прогнозирования, оценки и коррекции функционального состояния специалистов авиакосмического профиля. Автореф. дис. ... доктора мед.наук. СПб., 1997. – 33 с.
255. Чермянин С.В., Саямова А.Н., Жуков В.В. Использование биорегулятора Кортексин для лечения пострадавших в очаге массового поражения // Актуальные вопросы совершенствования диагностики и лечения пострадавших в районах массовых бедствий. Л., 1991. – С. 95.
256. Шатаева Л.К., Ряднова И.Ю., Хавинсон В.Х. Исследование информационной ценности олигопептидных блоков в регуляторных пептидах и белках // Успехи совр. Биолог., 2002. – Т. 122. - № 3. – С. 282-289.
257. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Алфеева Л.Ю. Кинетика проникновения семакса в мозг и кровь крыс при интраназальном введении // Биоорганическая химия, 2006, том 32, № 1, с. 64-70.
258. Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Смирнов А.В. и др. Применение бемитила у больных с ишемической болезнью сердца при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения // Антигипоксанта и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб. 1994. С.224.
259. Шестаков В.А. Биологически активная сыворотка крови, способы ее получения и применения. 2002. Патент РФ 2364404.
260. Шестаков В.А. Способ получения биологически активной сыворотки крови. 1996. Патент РФ 2120301.
261. Шестаков В.А., Шестакова В.Е. Противоинсультное действие актоинвита (субстанция S-1) при экспериментальном геморрагическом инсульте. Вопросы биологической, медицинской и фармакологической химии. 2004, №3. -С.10-14.
262. Шестаков В.А., Шестакова Е.В. Способ получения активной субстанции из сыворотки крови. 2002. Патент РФ 2236238.
263. Шоломов И.И., Верижникова Е.В., Дорошенко Л.М. Церебропротекторный компонент интенсивной терапии при мультиорганной дисфункции // Кортексин: Пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб.: Наука, 2005. – С. 101 – 106.
264. Шустов Е.Б., Зайцев А.Г. Исследование пептидных биорегуляторов для нормализации функционального состояния моряков в условиях низких температур // Морской медицинский журнал, 1999, №6, С. 34-36

265. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Семенов Х.Х. Анализ параметров индивидуальной устойчивости лабораторных животных к гипоксии в интересах биологического моделирования нейропротекторного и антигипоксического действия лекарственных средств // Биомедицина, 2013, №4. – С. 149-157.
266. Шустов Е.Б., Муравьев А.В. Исследование экстренной адаптации животных к условиям гипертермии // Тез. докладов итоговой конференции военно-научного общества слушателей факультета руководящего состава ВМА им. С.М. Кирова. Л.: ВМА. 1991. С. 53.
267. Шустов Е.Б. Новиков В.С., Колосов И.А., Ястребов Д.В. Пептидные биорегуляторы как новые перспективные средства космической медицины // Профессиональная деятельность космонавтов и пути повышения ее эффективности. Звездный городок, 1993. – С. 157 - 159.
268. Шустов Е.Б., Новиков В.С., Чепрасов В.Ю., Колосов И.А., Ястребов Д.В. Экспериментальная проверка актопротекторной активности пептидных биорегуляторов // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. Тез. докл. - С.Пб. - 1994. - С. 271.
269. Шустов Е.Б., Новиков В.С., Чепрасов В.Ю., Ястребов Д.В. Антигипоксическая активность пептидных биорегуляторов // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. Тез. докл. - С.Пб. - 1994. - С. 270.
270. Шустов Е.Б., Руденко В.И. Коррекция функциональных состояний организма пептидными биорегуляторами // Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. СПб.: Наука, 1998. С.- 463 – 483.
271. Эндокринология. Практика. Под ред. Н. М. Лавина. – М., Мир. – 1128 с.
272. Юдин А.М. Панты и антлеры: рога как лекарственное сырье. - Новосибирск: Наука, 1993. - 120 с.
273. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Смирнов В.С., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Механизмы биорегуляции. СПб: Наука. 1992. 40 с.
274. Ямсков И.А., Ямскова В.П. Механизм биологического действия физико-химических факторов в сверхмалых дозах // Российский химический журнал (общества им. Д.И.Менделеева). – 1999. – Т. 43. № 3. – С. 74 – 79.
275. Ямсков И.А., Ямскова В.П. Фармакологические препараты нового поколения на основе гликопротеинов клеточного микроокружения // Российский химический журнал (общества им. Д.И.Менделеева). – 1998. – Т. 42. № 3. – С. 85 – 90.
276. Янковский О.Ю. Пептиды – регуляторы, происходящие из неспециализированных белков – предшественников // Журн. эмбриологии. 1985. Т. 21. № 1. С. 15 – 19.

277. Яременко К.В. Адаптогены как средства профилактической медицины. - Томск: Изд-во Том.ун-та, 1990. - 96 с.
278. Ястребов Д.В. Коррекция функционального состояния операторов авиакосмического профиля при применении пептидных биорегуляторов: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. СПб. 1995. 24 с.
279. Ястребов Д.В., Бахтин М.Ю. Эффективность пептидных биорегуляторов при экстремальных воздействиях. СПб.: Автограф. - 1997. - 70 с.
280. Allen JD, McLung J, Nelson AG, Welsch M. Ginseng supplementation does not enhance healthy young adults' peak aerobic exercise performance. *Journal of the American College of Nutrition* 1998;17:462-466.
281. Avakian EV, Evonuk E. Effect of Panax ginseng extract on tissue glycogen and adrenal cholesterol depletion during prolonged exercise. *Planta medica* 1979;36:43-48.
282. Avakian EV, Sugimoto RB, Taguchi S, Horvath SM. Effect of Panax ginseng extract on energy metabolism during exercise in rats. *Planta medica* 1984;50:151-154.
283. Banerjee U, Izquierdo JA. Antistress and antifatigue properties of Panax ginseng: comparison with piracetam. *Acta physiologica latino americana* 1982;32:277-285.
284. Bentler SE, Hartz AJ, Kuhn EM. Prospective observational study of treatments for unexplained chronic fatigue. *The Journal of clinical psychiatry* 2005;66:625-632.
285. Bleakney TL. Deconstructing an adaptogen: *Eleutherococcus senticosus* // *Holist Nurs Pract.* – 2008. – Vol. - 22, N 4. – P. 220-4.
286. Bystritsky AR. *Rhodiola rosea* is effective in reducing symptoms of generalized anxiety disorder (GAD) // *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* – 2008. – Vol. 14, N 2. – P. 175-180.
287. Choi JY, Woo TS, Yoon SY, dela Pena IC, Choi YJ, Ahn HS, Lee YS, Yu GY, Cheong JH. Red ginseng supplementation more effectively alleviates psychological than physical fatigue. *J Ginseng Res* 2011;35:331-338.
288. Crockford D, Turjman N. Thymosin beta4: structure, function, and biological properties supporting current and future clinical applications. // *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Apr;№ 1194. P.179-189.
289. De Wied D., Van Ree J.M. Neuropeptides, mental performance and aging // *Life Sci.*- 1982. Vol. 31. P.709-719.
290. Dorling E, Kirchdorfer AM, Ruckert KH. Do ginsenosides influence the performance? Results of double-blind study. *Notabene Med* 1980;10:241-246.

- 291.Engels HJ, Fahlman MM, Wirth JC. Effects of ginseng on secretory IgA, performance, and recovery from interval exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:690-696.
- 292.Engels HJ, Kolokouri I, Cieslak TJ, Wirth JC. Effects of ginseng supplementation on supramaximal exercise performance and short-term recovery. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association* 2001;15:290-295.
- 293.Engels HJ, Wirth JC. No ergogenic effects of ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) during graded maximal aerobic exercise. *Journal of the American Dietetic Association* 1997;97:1110-1115.
- 294.Feige U., Polla B.S. Heat shock proteins: the HSP70 family // *Experientia*, 1994. V.50. - № 11-12. – P. 979-986.
- 295.Ferrando A, Vila L, Voces JA, Cabral AC, Alvarez AI, Prieto JG. Effects of a standardized *Panax ginseng* extract on the skeletal muscle of the rat: a comparative study in animals at rest and under exercise. *Planta medica* 1999;65:239-244.
- 296.Forgo I, Kayasseh L, Staub JJ. Effect of a standardized ginseng extract on general well-being, reaction time, lung function and gonadal hormones // *Die Medizinische Welt* 1981;32:751-756.
- 297.Forgo I, Schimert G. The duration of effect of the standartized ginseng extract G115 in healthy competitive athletes. *Notabene Med* 1985;15:636-640.
- 298.Grace MH, Yousef GG. Phytochemical characterization of an adaptogenic preparation from *Rhodiola heterodonta* // *Nat Prod Commun.* – 2009. – Vol. 4, N 8. – P. 1053-8.
- 299.Grandhi A, Mujumdar AM, Patwardhan B. A comparative pharmacological investigation of *Ashwagandha* and *Ginseng*. *Journal of ethnopharmacology* 1994;44:131-135.
- 300.Green A.R. Peptide regulatory factors: multifunctional mediators of cellular growth and differentiation // *Lancet*. 1989. N 4. P. 705 – 707.
- 301.Gupta V, Lahiri SS, Sultana S. Mechanism of action of *Rhodiola imbricata* Edgew during exposure to cold, hypoxia and restraint (C-H-R) stress induced hypothermia and post stress recovery in rats // *Food Chem Toxicol.* – 2009. – Vol. 47, N 6. – P. 1239-45.
- 302.Gupta V, Saggu S, Tulsawani RK, Sawhney RC, Kumar R: A dose dependent adaptogenic and safety evaluation of *Rhodiola imbricata* Edgew, a high altitude rhizome. *Food and Chemical Toxicology* 2008, 46(5):1645-1652.
- 303.HUPO Plasma Proteome Project <http://www.bioinformatics.med.umich.edu/hupo/ppp>

304. Jung K, Kim IH, Han D. Effect of medicinal plant extracts on forced swimming capacity in mice. *Journal of ethnopharmacology* 2004;93:75-81.
305. Kalenikova E.I., Dmitrieva O.F., Korobov N.V., Zhukovskii S.V., Tishchenko V.A. Pharmacokinetics of dalargin / *Vopr Med Khim.* 1988 Jan-Feb;34(1):75-83.
306. Kim SR. et all. Flavonoids of *Inula britannica* protect cultured cortical cells from necrotic cell death induced by glutamate. // *Free Radic. Biol. Med.* - 2002. – Vol.32(7). – P.596-604.
307. Knapik JJ, Wright JE, Welch MJ. The influence of panax ginseng on induces of substrate utilization during repeated, exhaustive exercise in man. *Fed Proc* 1983;42:336.
308. Kucinskaite A, Briedis V, Savickas A. Experimental analysis of therapeutic properties of *Rhodiola rosea* L. and its possible application in medicine // *Medicina (Kaunas).* – 2004. – Vol.40, N 7. – P. 614-9.
309. Kulaputana O, Thanakomsirichot S, Anomasiri W. Ginseng supplementation does not change lactate threshold and physical performances in physically active Thai men. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2007;90:1172-1179.
310. Kuzyk M.A., Smith D., Yang J., Cross T.J., Jackson A.M., Hardie D.B., Anderson N.L., Borchers C.H. Multiple reaction monitoring-based, multiplexed, absolute quantitation of 45 proteins in human plasma // *Molecular & cellular proteomics.* 2009, Vol. 8. - P. 1860-1877
311. Lee DC, Yang CL, Chik SC. Bioactivity-guided identification and cell signaling technology to delineate the immunomodulatory effects of *Panax ginseng* on human promonocytic U937 cells // *J Trans Med.* – 2009. – Vol.14, N7. – P.34.
312. Lee TK, Johnke RM, Allison RR. Radioprotective potential of ginseng // *Mutagenesis.* – 2005. – Vol.20, N 4. – P.237-43.
313. Lemaire I, Khan F. Interactions between bombesin and alveolar macrophages // *Int. J. Immunopharmacol.* 1991. Vol. 13. N 6. P. 718.
314. Martinez B, Staba EJ. The physiological effects of *Aralia*, *Panax* and *Eleutherococcus* on exercised rats. *Jpn J Pharmacol* 1984;35:79-85.
315. McNaughton L, Egan G, Caelli G. A comparison of Chinese and Russian ginseng as ergogenic aids to improve various facets of physical fitness. *Int Clin Nutr Rev* 1989;90:32-35.
316. Min YK, Chung SH, Lee JS, Kim SS, Shin HD, Lim BV, Shin MC, Jang MH, Kim EH, Kim CJ. Red ginseng inhibits exercise-induced increase in 5-hydroxytryptamine synthesis and tryptophan hydroxylase expression in dorsal raphe of rats. *Journal of pharmacological sciences* 2003;93:218-221.

317. Morimoto R.I., Tissieres A., Georgopoulos C. The biology of heat shock proteins and molecular chaperones. NY.: Gold Spring Harbor. – 1994. – 360 p.
318. Morris AC, Jacobs I, Klugerman A. No ergogenic effect of ginseng extract ingestion. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:56.
319. Morris AC, Jacobs I, McLellan TM, Klugerman A, Wang LC, Zamecnik J. No ergogenic effect of ginseng ingestion. *International journal of sport nutrition* 1996;6:263-271.
320. Nishioka K., Amoscato A.A., Badcock G.F. Tuftsin: A hormone-like tetrapeptide with antimicrobial and antitumor activities // *Life Sci.* 1981. Vol. 28. 10. P. 1081 - 1090.
321. Nocerino E, Amato M, Izzo AA. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia* 2000;71:S1-S5.
322. Oliynik S., Seikwan Oh. Actoprotective effect of ginseng. Improving mental and physical performance. Rep.Korea, Seoul. – Ewha Woman's University. – 2012. – 66 p.
323. Oura H., Hiari S. Biochemical action of Panax ginseng principle // *Proceeding of International Ginseng Symposium.* Seoul. – 1974. – P. 23 – 32.
324. Pandolf K.B. The influence of hot environments on human performance of muscular exercise // *Proc. Ind. Union Physiol. Sci. (27-h Int. Congr. 1977. Paris).* Paris, 1977. Vol. 12. P. 743 – 752.
325. Panossian A, Wagner H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration // *Phytother Res.* – 2005. – Vol. 19, N 10. – P. 819-38.
326. Panossian A, Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity // *Pharmaceuticals.* – 2010.
327. Panossian A, Wikman G. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity // *Curr Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 4, N3. – 198-219.
328. Panossian A, Wikman G. Pharmacology of Schisandra chinensis Bail.: an overview of Russian research and uses in medicine // *J Ethnopharmacol.* – 2008. – Vol.118, N 2. – P.183-212.
329. Panossian A. A Historical Overview and Perspective // *Adaptogens.* – Leibert Publishing Group, Inc, 2010.
330. Pieralisi G, Ripari P, Vecchiet L. Effects of a standardized ginseng extract combined with dimethylaminoethanol bitartrate, vitamins, minerals, and trace elements on physical performance during exercise. *Clinical therapeutics* 1991;13:373-382.

331. Ping FW, Keong CC, Bandyopadhyay A. Effects of acute supplementation of *Panax ginseng* on endurance running in a hot & humid environment. *The Indian journal of medical research* 2011;133:96-102.
332. Potaman V.N., Alfeeva L.Y., Kamensky A.A., Levitskaya N.G., Nezavibatko V.N. N-terminal degradation of ACTH(4-10) and its synthetic analog semax by the rat blood enzymes // *BBRC*, 1991, v. 176, N 2, p. 741-746.
333. Richard P., Brown R. H., Gerbarg H.L., Ramazanov Z. *Rhodiola rosea*: A Phytomedicinal Overview . 2007.
334. Saggu S, Kumar R. Possible mechanism of adaptogenic activity of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) during exposure to cold, hypoxia and restraint (C-H-R) stress induced hypothermia and post stress recovery in rats // *Food Chem Toxicol.* – 2007. – Vol. 45, N 12. – P. 2426-33.
335. Saito H, Yoshida Y, Takagi K. Effect of *Panax Ginseng* root on exhaustive exercise in mice. *Jpn J Pharmacol* 1974;24:119-127.
336. Saygi S. Assessment of therapeutic effect of *Inula heterolepis* Boiss in alcoholic rats. // *Phytother. Res.* – 2003. – Vol.17(6). – P. 683-687.
337. Schinella G.R. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. // *Life Sci.* – 2002. – Vol.70(9). – P.1023-1033.
338. Shevit Y., Terman G.W., Martin F.C. et al. Stress, opioid peptides, the immune system and cancer // *J. Immunol.* 1985. Vol. 135. P. 834 – 837.
339. Singh A, Saxena E, Bhutani KK. Adrenocorticosterone alterations in male, albino mice treated with *Trichopus zeylanicus*, *Withania somnifera* and *Panax ginseng* preparations. *Phytotherapy research* : PTR 2000;14:122-125.
340. Smart N, Bollini D, Dubé KN, Vieira JM, Zhou B, Davidson S, Yellon D, Riegler J, Price AN, Lythgoe MF, Pu WT, Riley PR. De novo cardiomyocytes from within the activated adult heart after injury // *Nature* (June 2011) № 474 (7353).
341. Stekenson F.T., Locksley R.M., Lovett D.H. The patterns of translocation and intracellular distribution support alternative secretory mechanisms // *J. Cell. Physiol.* 1992. Vol. 152. № 2. - P. 223 – 231.
342. Tavaría M., Gabriele T., Kola I., Anderson R.L. Ahitchhiker's guide the human HSP70 family // *CellStressChaperones*. 1996. V.1 -№1. – P. 23-28.
343. Teves MA, Wright JE, Welch MJ. Effects of ginseng on repeated bouts of exhaustive exercise // *Med Sci Sport Exerc.* 1983. – V.15. – P.162-166.
344. Theurer K.E. Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular u. Immunobiologie. Stuttgart: Hippokrates-Verlag.- 1987.- 304 p.
345. Vinogradov V.A., Kalenikova E.I., Sokolov A.S. Bioavailability of dalargin and its metabolism when administered intranasally to rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 106, № 1, P. 968-970, DOI: 10.1007/BF00834651. Pharmacology.

346. Voces J, Cabral de Oliveira AC, Prieto JG, Vila L, Perez AC, Duarte ID, Alvarez AI. Ginseng administration protects skeletal muscle from oxidative stress induced by acute exercise in rats. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica. 2004. V. 37. P. 1863-1871.
347. Wang LC, Lee TF. Effect of ginseng saponins on exercise performance in non-trained rats // Planta medica. 1998. – V. 64. – P. 130-133.
348. Yance DR. The Importance of Adaptogens // Townsend Letter. - January 2007.
349. Yu Sheng, Zhang Shi-fan, Xue Xiao-dong. Xibei guofang yixue zazhi. // Med. J. Nat. Def. Forces Northwest China. – 2002. – Vol. 23, N 2. – C. 104-106.
350. Zaitsev S.V., Vinogradov V.A., Sergeeva M.G., Dmitrieva O.F., Ivanikov I.O. Radioimmunologic and radioreceptor studies of the pharmacokinetics of the enkephalin analog dalargin in man // Biull Eksp Biol Med. 1986 – V. 101. - №6. – P. 702-704.
351. Zhao W, Zhang X, Wang W, Zhang L. Experimental study for the anti-fatigue effect of ginseng general ginsenosides P.E. in vivo. Wei sheng yan jiu // Journal of hygiene research. 2009. -V.38. – P. 184-187.
352. Ziemba AW, Chmura J, Kaciuba-Uscilko H, Nazar K, Wisnik P, Gawronski W. Ginseng treatment improves psychomotor performance at rest and during graded exercise in young athletes // International journal of sport nutrition. 1999. - №9. – P. 371-377.

Предисловие к третьему тому.....	3
Обозначения, сокращения и специальные термины.....	6
ВВЕДЕНИЕ	11
ЧАСТЬ I. ВЕКТОРЫ БИОРЕГУЛЯЦИИ.....	13
Глава 1. Белки и пептиды: в чем отличия?	17
Гормонально активные белки и пептиды	18
Пептидные биорегуляторы	21
Мифы и угрозы «спортивных пептидов»	29
Классификация пептидов.....	34
Технологии идентификации пептидов.....	35
Глава 2. Регуляторные пептиды.....	41
Механизм действия регуляторных пептидов	42
Глава 3. Нейропептиды в спортивной медицине.....	49
Нейропептиды в саморегуляции гомеостаза.....	49
Пептидные препараты на основе структуры АКТГ	58
Тафцин и его аналоги	68
Нейротрофические пептиды.....	73
Нейропротекторные препараты.....	76

Либерины, статины и их аналоги	86
Дельта-сон индуцирующие пептиды	91
Препараты эпифизарных нейропептидов.....	100
Препараты нейропептидов иных групп.....	102

Глава 4. Антигипоксическая активность нейропептидов ... 107

Антигипоксическая активность по критериям «Доза-Эффект»	107
Влияние нейропептидов на индивидуальную устойчивость животных к гипоксии	109
Морфологический анализ протекторного действия нейропептидов на органы и ткани	113

Глава 5. Влияние нейропептидов на физическую работоспособность 143

Влияние Семакса на физическую работоспособность животных	145
Влияние Кортексина и Даларгина на физическую работоспособность	148

Глава 6. Регуляторные пептиды периферических тканей 155

Препараты пептидов тимуса и другие иммуностропные пептиды	155
Препараты пептидов простаты.....	158
Препараты депротеинизированной крови	160
Пептидные препараты из других тканей.....	167
Цитамины, цитогены и цитомаксы	169

Глава 7. Применение пептидных препаратов для повышения резистентности организма спортсменов к неблагоприятным и экстремальным воздействиям. 173

Влияние цитомединов на переносимость животными гипоксии	174
Исследование влияния цитомединов на переносимость волонтерами гипоксии	177
Влияние цитомединов на переносимость гипертермии.....	181
Влияние цитомединов на переносимость гипотермии	183

ЧАСТЬ II. ВЕКТОРЫ АДАПТАЦИИ..... 187

Глава 8. Значение адаптации к физическим нагрузкам в повышении работоспособности..... 191

Адаптация и неспецифическая резистентность организма.....	191
Кратковременные и долговременные механизмы адаптации.....	194
Экспериментальное изучение механизмов адаптации к экстремальным факторам.....	202
Фармакология адаптационных процессов.....	218
Адаптация и тренировочный процесс	221

Глава 9. Стресс-лимитирующие свойства адаптогенов..... 223

Адаптогены и стресс-аналгезия	224
Перекисное окисление и адаптогены.....	227

Глава 10. Экономизирующие механизмы адаптогенов..... 229

Базовые механизмы действия адаптогенов	232

**Глава 11. Фармакологическая характеристика растительных
адаптогенных препаратов 237**

Аралия маньчжурская.....	237
Девясил высокий.....	238
Женьшень обыкновенный.....	240
Заманиха высокая (эхинопанакс высокий).....	249
Кордицепс.....	250
Ламинария.....	252
Левзея сафлоровидная или маралий корень.....	253
Лимонник китайский.....	254
Липа сердцевидная.....	257
Родиола розовая, или золотой корень.....	258
Секурина полукустарниковая.....	261
Стеркулия платанолистная.....	261
Шлемник байкальский.....	262
Элеутерококк колючий.....	263
Эхинацея пурпурная.....	265

**Глава 12. Фармакологическая характеристика адаптогенов
животного происхождения 267**

Препараты из пантов и рогов.....	268
Секрет мускусной железы кабарги.....	270
Продукты пчеловодства.....	273
Гидробионты.....	276
Мумие.....	277
Комбинированные адаптогенные препараты.....	278

Глава 13. Синтетические адаптогены	281
Синтетические адаптогены срочного действия	281
Бемитил.....	282
Томерзол	290
Эффекты природных и синтетических адаптогенов	291
 Глава 14. Опыт и перспективы применения адаптогенов в спортивной и военной медицине.....	 293
Адаптогены в спортивной медицине	293
Адаптогены в военной медицине	300
Поиск новых адаптогенов	301
 Глава 15. Адаптация к экстремальным воздействиям	 303
Адаптация к гипертермии.....	304
Адаптация к гипоксии	309
 Глава 16. Влияние однократного применения адаптогенов на физическую работоспособность лабораторных животных.....	 313
Моноэкстракты	314
Поликомпонентные комплексы адаптогенов	317
Влияние адаптогенов на поведенческую активность животных	323
 ЛИТЕРАТУРА	 325

**Николай Николаевич Каркищенко
Владимир Викторович Уйба
Владислав Николаевич Каркищенко
Евгений Борисович Шустов
Константин Валентинович Котенко
Станислав Людвигович Люблинский**

**ОЧЕРКИ
СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
Том 3. Векторы фармакорегуляции**

Формат 60/90 ^{1/16}. Бумага ЛА 100 гр/м². Печать офсетная.

Усл.-печ.л. 18,0. Тираж 1500 экз. Заказ № 576.

Подписано в печать 25.04.2014

Подготовка макета: ООО «Айсинг» ИЦ «ФАРМ-индекс»

199406, Санкт-Петербург, Средний пр., 99/18 лит. А

Тел. (812)327-05-12

Отпечатано в типографии ООО «Таро»

199106 г. Санкт Петербург, В.О. 24 линия д. 1