

Сравнительная фармакологическая активность экстрактов элеутерококка и гинкго билоба различных производителей

ФЕДОРОВ В.Н.

д.м.н., профессор кафедры фармакологии Ярославской государственной медицинской академии (ЯГМА);

ДАНИЛОВА О.В.

к.м.н., ассистент кафедры фармакологии ЯГМА;

КАТАЕВ В.В.

аспирант кафедры фармакологии ЯГМА;

СИДОРОВ А.В.

аспирант кафедры фармакологии ЯГМА

Работа посвящена сравнительному внутригрупповому анализу адаптогенной активности экстракта элеутерококка (ЭЭ) и гинкго билоба различных производителей. В работе исследовались жидкий ЭЭ из Хабаровска, Москвы, Перми, Твери, Бийска (Алтай) и Ярославля и все основные препараты стандартизированного экстракта гинкго, представленные на российском фармацевтическом рынке: билобил (Словения), мемоплант (Германия), танакан (Франция) и ревайтл (Индия). Из ЭЭ различных производителей устойчивым защитным эффектом при трех моделях патологических воздействий (гипоксия, мышечные нагрузки, стресс) обладал только препарат, изготовленный в Хабаровске. Из исследуемых стандартизированных экстрактов гинкго билоба устойчивой адаптогенной активностью обладали только билобил и мемоплант.

В настоящее время на фармацевтическом рынке нет проблемы дефицита лекарств, а существует проблема выбора качественного препарата. Все лекарственные средства, содержащие одну и ту же субстанцию, подразделяются на патентованные (эталонные, оригинальные) и непатентованные (генерические). Оригинальный препарат имеет длительную историю, которая начинается с синтеза химической молекулы или выделения действующего начал из природного субстрата, продолжается в доклинических исследованиях на нескольких видах животных (испытания на токсичность, тератогенность, мутагенность, комплексное доказательство фармакодинамического эффекта) и завершается клиническими испытаниями. Непатентованные лекарственные препараты появляются в результате копирования оригинала, поэтому они могут отличаться по своим фармакокинетическим или фармакодинамическим свойствам от эталона. Основная причина этого — несоответствие генерической технологии производству эталонного препарата [3, 5, 10, 11]. Эта же причина обуславливает различия в терапевтической эффективности генерических препаратов разных производителей [8, 9].

В 90-е годы были внедрены принципы доказательной медицины, которая подразумевает получение надежных доказательств эффективности и безопасности лекарств во время четырех фаз клинических испытаний. Эти доказательства основаны на сравнении с плацебо или с эталонным препаратом соответствующего класса в крупных многоцентровых клинических испытаниях с участием сотен или тысяч пациентов [8, 9]. Однако данная система крайне дорогая и охватывает лишь ничтожную часть современных препаратов, совершенно обходя средства растительного происхождения, популярность которых возрастает с каждым годом.

Для наркологии определенный интерес представляют две группы лекарств, получаемых из растений: это адаптогены, повышающие резистентность организма к широкому кругу повреждающих агентов, в том числе и химической природы, и препараты гинкго билоба как ней-

ропротекторы. Из литературы известно [2, 15, 16] применение ЭЭ и гинкго билоба для лечения алкоголизма и его осложнений. У наркологических больных имеет место снижение адаптивных свойств организма к патологическим воздействиям (в том числе и химическим), что ухудшает прогноз заболевания и жизни.

Целью данной работы является сравнительный внутригрупповой анализ адаптогенной активности ЭЭ и гинкго билоба различных производителей.

Материалы и методы исследования

Для препаратов, обладающих адаптогенным действием, характерно сочетание трех видов активности: антигипоксической, актопротекторной и стресспротективной [13].

Нормобарическую нормокапническую гипоксическую гипоксию моделировали помещением животных в гермокамеру объемом 1,5 литра, углекислота удалялась при помощи натронной извести [1, 7]. Переносимость мышечных нагрузок изучали на модели принудительного плавания крыс (с грузом 7,5% от массы тела) до полного утомления [12]. Стресс моделировали при помощи иммобилизации животных на спине в течение 24 ч. В качестве оценочного критерия использовались весовые коэффициенты тимуса, надпочечников и влияние стресса на слизистую оболочку желудка (степень изъязвления, процент крыс с выявленной язвой желудка, индекс Паулса) [4].

Всего в экспериментах было использовано 240 белых крыс-самцов массой тела 180—200 г. Опыты проводились в соответствии с действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» [6].

Препараты вводились однократно внутрибрюшинно за 60 мин до эксперимента в дозах: ЭЭ — 1 мл/кг, препараты гинкго — 20 мг/кг. С целью стандартизации полученных результатов рассчитывали коэффициент адаптогенного эффекта (КАЭ) [13].

Результаты исследования

Как показывают данные литературы и собственные наблюдения [14], одним из наиболее активных и безопасных адаптогенов является ЭЭ. В работе исследовался жидкий ЭЭ шести производителей из Хабаровска, Москвы, Перми, Твери, Бийска (Алтай) и Ярославля. Как показал эксперимент (табл. 1, 2 и 3), значимой противогипоксической активностью (КАЭ составляет 0,74–1,62) обладали препараты, изготовленные в Хабаровске, Москве и Перми; ярославский, бийский и тверской ЭЭ на резистентность организма к гипоксии не влияли.

Переносимость мышечных нагрузок повышали препараты из Хабаровска и Бийска (КАЭ составляет 0,95 и 2,16 соответственно). ЭЭ, производимый в Перми, актопротекторной активностью не обладал, остальные экстракты снижали время плавания по отношению к контролю в 1,4–1,8 раза.

Наибольшей стресспротективной эффективностью (КАЭ составляет 0,65) обладал хабаровский ЭЭ; он значи-

Таблица 3

Адаптогенная активность препаратов ЭЭ

Место производства ЭЭ	КАЭ гипоксия	КАЭ плавание	КАЭ стресс	Суммарный КАЭ
Хабаровск	1,62	0,95	0,65	1,07 ± 0,21*
Москва	0,74	—0,39	0,22	0,19 ± 0,24
Пермь	0,88	0	0,16	0,35 ± 0,18
Тверь	0,04	—0,28	0,28	0,01 ± 0,12
Бийск	0,21	2,16	0,44	0,93 ± 0,40
Ярославль	0,17	—0,44	0,08	—0,06 ± 0,11

* — достоверно доказанная адаптогенная активность

мо уменьшал уровни гипотрофии тимуса и гипертрофии надпочечников; алтайский ЭЭ нормализовал весовой коэффициент тимуса, а тверской — препятствовал гипертрофии надпочечников.

Таким образом, устойчивым защитным эффектом при всех трех моделях патологических воздействий обладал только хабаровский ЭЭ (суммарный КАЭ составляет 1,07), алтайский препарат был высокоактивен при мышечных нагрузках (суммарный КАЭ составляет 0,93), умеренной противогипоксической активностью обладали препараты из Перми и Москвы.

Из препаратов гинкго билоба для исследований адаптогенных свойств были выбраны все основные препараты стандартизированного экстракта гинкго, представленные на российском фармацевтическом рынке: биобил (Словения), мемоплант (Германия), танакан (Франция) и ревайтл (Индия).

Все исследуемые препараты гинкго билоба (табл. 4, 5 и 6) увеличивали время жизни животных при гипоксии, однако наиболее активен биобил, он продлевал жизнь крыс на 45%, остальные препараты — на 10–28%. Актопротекторной активностью обладали только биобил (КАЭ составляет 0,9) и мемоплант (КАЭ составляет 0,4), а гинкго ревайтл ухудшал переносимость мышечных нагрузок на 33%.

Оценивая результаты влияния препаратов на последствия иммобилизационного стресса, следует отметить, что все препараты гинкго обладали достаточно выражен-

Таблица 4

Антигипоксическая и актопротекторная активность препаратов гинкго

Торговое название препарата	Продолжительность жизни крыс при гипоксии, мин.	Продолжительность плавания крыс, мин.
Мемоплант	82 ± 6*	25 ± 8
Биобил	90 ± 6*	34 ± 6*
Танакан	68 ± 4	20 ± 5
Ревайтл	81 ± 8	12 ± 3
Контроль	63 ± 7	18 ± 6

Примечание * — достоверная разница ($P < 0,05$) по отношению к контролю

Таблица 1

Антигипоксическая и актопротекторная активность ЭЭ

Место производства ЭЭ	Продолжительность жизни крыс при гипоксии в мин.	Продолжительность плавания крыс при гипоксии в мин.
Хабаровск	122 ± 3*	79 ± 15*
Москва	81 ± 2*	25 ± 6
Пермь	88 ± 4*	41 ± 3
Тверь	49 ± 1	29 ± 12
Бийск	57 ± 1	125 ± 19*
Ярославль	56 ± 4	22 ± 2
Контроль (эталон)	63 ± 7	40 ± 12

* — достоверная разница ($P < 0,05$) по отношению к контролю

Таблица 2

Стресспротективная активность ЭЭ

Место производства ЭЭ	Весовой коэффициент тимуса	Весовой коэффициент надпочечников	Степень изъязвления желудка
Хабаровск	0,73 ± 0,06*	0,072 ± 0,007*	4,5 ± 1,5
Москва	0,63 ± 0,06	0,087 ± 0,010	5,1 ± 0,9
Пермь	0,59 ± 0,08	0,088 ± 0,008	5,5 ± 1,6
Тверь	0,56 ± 0,06	0,078 ± 0,004	4,0 ± 0,4
Бийск	0,90 ± 0,11**	0,094 ± 0,010**	4,6 ± 1,6
Ярославль	0,49 ± 0,05**	0,088 ± 0,005**	4,0 ± 1,0
Контроль	0,53 ± 0,04**	0,094 ± 0,008**	5,0 ± 0,6
Интakтные крысы	0,82 ± 0,11	0,072 ± 0,006	—

Примечание * — достоверная разница ($P < 0,05$) по отношению к контролю

** — достоверная разница ($P < 0,05$) по отношению к интактным животным

Таблица 5

Стресспротективная активность препаратов гинкго

Торговое название препарата	Весовой коэффициент тимуса	Весовой коэффициент надпочечников	Степень изъязвления желудка
Мемоплант	0,69 ± 0,06**	0,100 ± 0,007**	3,0 ± 0,5*
Билобил	0,81 ± 0,03*/**	0,089 ± 0,009**	3,3 ± 0,8
Танакан	0,78 ± 0,10**	0,105 ± 0,010**	2,6 ± 0,4*
Ревайтл	0,66 ± 0,08**	0,108 ± 0,008**	2,7 ± 0,6*
контроль	0,60 ± 0,09**	0,105 ± 0,008**	5,0 ± 0,6
интактные крысы	0,92 ± 0,04	0,058 ± 0,004	—

Примечание * — достоверная разница ($P < 0,05$) по отношению к контролю
 ** — достоверная разница ($P < 0,05$) по отношению к интактным животным

Таблица 6

Адаптогенная активность препаратов гинкго

Торговое название препарата	КАЭ гипоксия	КАЭ плавание	КАЭ стресс	суммарный КАЭ
Мемоплант	0,28	0,40	0,40	0,36 ± 0,03*
Билобил	0,40	0,90	0,48	0,59 ± 0,11*
Танакан	0,20	0,13	0,52	0,19 ± 0,05
Ревайтл	0,28	—0,33	0,43	0,13 ± 0,15

Примечание * — достоверно доказанная адаптогенная активность

ной гастропротективной активностью, снижая интенсивность процесса язвообразования у стрессированных крыс в 1,5—2 раза. Необходимо отметить, что язвы желудка наблюдались в 100% случаев у контрольных крыс и отсутствовали у каждого третьего животного при введении препаратов гинкго. Кроме этого, билобил и танакан предупреждали инволюцию тимуса. В целом, при стрессе защитный индекс (КАЭ) экстракта гинкго различных производителей был сходен и составлял 0,40—0,52.

Эксперименты показали, что стандартизированные препараты гинкго различных производителей обладают неравнозначной фармакологической способностью: для ревайтла (в большей степени) и танакана (в меньшей степени) характерно превалирование седативного эффекта (об этом свидетельствует снижение мышечной активности животных на фоне повышения переносимости гипоксии и стресса), у билобила и мемопланта определяется сбалансированный тип активности.

Учитывая два параметра характеристики суммарного КАЭ (табл. 3 и 6) — количественный (его абсолютная величина) и качественный (разброс результатов исследований, выраженный в ошибке средней), — можно сказать, что из ЭЭ различных производителей устойчивым защитным эффектом при всех трех моделях патологических воздействий обладал только хабаровский ЭЭ (суммарный КАЭ составляет 1,07), алтайский препарат был высокоак-

тивен только при мышечных нагрузках (суммарный КАЭ составляет 0,93), несколько повышал адаптогенную готовность организма препарат из Перми (суммарный КАЭ составляет 0,35), экстракты, изготовленные в Москве, Ярославле и Твери существенного влияния на процесс адаптации к повреждающим факторам внешней среды не оказывали. Из стандартизированных экстрактов гинкго билоба устойчивую адаптогенную активность имели только два препарата: на первом месте стоял билобил (суммарный КАЭ составляет 0,59), на втором — мемоплант (суммарный КАЭ составляет 0,36); у танакана адаптогенный эффект был непостоянен, а ревайтла — отсутствовал.

Выводы

1. Нестандартизированные растительные препараты ЭЭ, произведенные в различных местностях РФ, существенно различаются по фармакологической активности. Наиболее активны препараты, изготовленные в местах произрастания растений (ЭЭ из Хабаровска).

2. Стандартизированные препараты экстракты гинкго билоба также отличаются по фармакологической активности, что связано, по-видимому, с различиями в технологии их производства. Билобил обладает наиболее выраженной адаптогенной активностью.

Список литературы

- Бобков Ю.Г., Иванова И.А. Методологические подходы к поиску фармакологических средств, эффективных при гипоксии и ишемии мозга // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1987. — № 6. — С. 13—19.
- Брехман И.И. Ведение в валеологию — науку о здоровье. — Л., 1987. — 128 с.
- Вольская Е.А., Юданов Ю.А. Позиционирование по-фармацевтически // Экономический вестник фармации и медицины. — 2001. — № 1. — С. 43—54.
- Дардымов И.В. Механизмы действия препаратов женьшеня и элеутерококка: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н. — Л., 1987. — 41 с.
- Леонова Ю.Л. Проблема непатентованных препаратов // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9, № 12. — С. 524—526.
- Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Хроника ВОЗ. — 1985. — Т. 39, № 3. — С. 3—9.
- Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. — М., 1990. — 18 с.
- Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энала, эднита, инворила, энванса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. — 2000. — № 1. — С. 52—55.
- Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. — М.: Бионика. — 2002. — Т. 1. — 357 с.
- Петров В.И., Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Стаценко М.Е., Герасимов В.Б., Иваненко В.В., Киракозов Д.А., Чаляби Т.А., Марченко И.В., Сабанов А.В. Генерики индапамида: влияние на показатели суточного профиля АД, электролиты и соотношение стоимость/эффективность лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. — 2001. — Т. 7, № 1. — С. 37—44.
- Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В., Бувайлик Е.В., Цома В.В. Влияние краткосрочной гиполипидемической терапии на индекс атерогенности плазмы крови (фармакоэко-

номические аспекты) // Сердце. — 2001. — Т. 1, № 4. — С. 202—204.

12. Русин В.Я., Полтырев С.С. Сопротивляемость организма к неблагоприятным воздействиям при нарушении функции некоторых желез внутренней секреции // Адаптация человека и животных в норме и патологии. — Ярославль, 1976. — В. 152. — С. 3—13.

13. Федоров В.Н. Фармакодинамика адаптогенов: экспериментальное и клиническое исследование: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н. — М., 1999. — 41 с.

14. Федоров В.Н., Фурса Н.С., Митина Л.В. Сравнительная эффективность фармакопейных препаратов адаптогенов // Практическая фитотерапия. — 1998. — № 1. — С. 7—11.

15. DeFeudis F.V., Drieu K. Ginkgo biloba extract (Egb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications // Curr. Drug Targets. — 2000. — 1 (1). — P. 25—28.

16. Halstead B., Hood L. Eleuterococcus senticosus. Siberian ginseng: An introduction to be concert of adaptogenic medicine. — Long Beach, 1984. — 94 p.

COMPARATIVE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF EXTRACTS OF ELEUTEROCOCCUS AND GINKGO BILOBA OF VARIOUS MANUFACTURERS

FJODOROV V.N. PhD, Dr.Sci., professor of pharmacology, department of pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy (YSMA);
 DANILIVA O.V. assistant professor, department of pharmacology (YSMA);
 KATAEV V.V. post graduate student, department of pharmacology (YSMA);
 SIDOROV A.V. post graduate student, department of pharmacology (YSMA).

This work is devoted to comparative analysis of adaptogenic activity of extracts of Eleuterococcus and ginkgo biloba of various manufacturers. Fluid Eleuterococcus extracts from Khabarovsk, Moscow, Perm, Tver, Biisk (Altai), Yaroslavl and all preparations of standardized extract of ginkgo biloba, presented on the Russian pharmaceutical market: Bilobil (Slovenia), Memoplant (Germany), Tanakan (France) and Revital (India) were investigated. Only fluid Eleuterococcus extract from Khabarovsk had steady protective effect at three models of pathological conditions (hypoxia, physical activity, stress). Only Bilobil and Memoplant from researched standardized extracts of ginkgo biloba showed steady adaptogenic activity.