

УДК 615. 322: 577. 175. 12. 001

ИССЛЕДОВАНИЕ МИЕЛОСТИМУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ФИТОПРЕПАРАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЙ СОЛЯНОКОЛОСНИК ПРИКАСПИСКОГО (HALOSTACHYS CASPICA) И СВЕДЫ МЕЛКОЛИСТНОЙ (SUAEDA)

Даутова М.Б., Асан Г.К., Искакова У.Б., Абишева З.С., Айхожаева М.Т., Раисов Т.К.,
Жетписбаева Г.Д., Исмагулова Т.М., Бактыбаева Л.К.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы,
e-mail: valueology@kaznmu.kz

Проведен поиск новых миелостимуляторов среди растительных препаратов, полученных из растений, произрастающих в аридных зонах Казахстана под следующим шифрами: Halostachys caspia (водный экстракт) – IES.SPP.401R, Holostachys Caspia (50% водно-спиртовой экстракт) – IES.SPP.401R.SE, Sueda microphylla (водный экстракт) – SIE.SM.401R, Sueda microphylla (50% водно-спиртовой экстракт) – SIE.SM.401R.SE, Climacoptera obtusifolia (70% водно-спиртовой экстракт) – G.COE_x, Climacoptera Lanata (70% водно-спиртовой экстракт) – G.CLE_x, Climacoptera subcrassa (водный экстракт) – A.SKf, Climacoptera subcrassa (50% водно-спиртовой экстракт) – A.CSE_x. Высокую миелостимулирующую активность показало соединение SIE.SM.401R.SE.

Ключевые слова: миелостимуляторы, растительные препараты, лейкопоз, лимфопоз, миелопоз

RESEARCH OF THE NEW MYELOSTIMULATORS AMONG OF HERBAL PREPARATIONS, DERIVED FROM PLANTS HALOSTACHYS CASPICA AND SUAEDA

Dautova M.B., Asan G.K., Iskakova U.B., Abisheva Z.S., Aikhozhaeva M.T.,
Zhetpisbaeva G.D., Ismagulova T.M., Baktybaeva L.K.

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, e-mail: valueology@kaznmu.kz

Research of the new myelostimulators among of herbal preparations, derived from plants growing in arid zone of Kazakhstan under the following Identifier codes: Halostachys caspia (aqueous extract)-IES.SPP.401R, holostachys caspia(50% water- ethanol extract) – IES.SPP.401R.SE, Climacoptera obtusifolia (70% water – ethanol extract) – G.COE_x, Climacoptera lanata (70% water – ethanol extract) G. CLE_x, Climacoptera subcrassa (aqueous extract) A.SKf, Climacoptera subcrassa (50% water – ethanol extract) –A.CSE_x. The highest myelostimating results were from compound SIE.SM.401R.SE.

Keywords: myelostimulator, herbal, preparations, leuopoies, lymphopies, myelopoies

По данным Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие 10 лет, доля фитопрепаратов в объеме лекарственных средств составит около 60%. Одним из наиболее продуктивных путей получения новых биологически активных веществ является выделение соединений из растений. В связи с этим, в последние годы расширяются исследования дикорастущих растений, широко произрастающих на засоленных и засушливых почвах Республики Казахстан и адаптировавшихся к экстремальным условиям [3].

В настоящее время в медицинской клинической практике используют препараты с миелосупрессивным действием. В частности, все цитостатики, применяющиеся в онкологической практике (в результате чего больной погибает не из-за онкологического заболевания, а от острой миелосупрессии), противотуберкулезные препараты (стрептомицин, тиациетазон, изониазид, Р-аминосалициловая кислота, диметилкарбазин), раствор Шторддарт (продукт перегонки нефти), тринитротолуол, пестициды, особенно хлорорганические препара-

ты, линдан (гамма-гексахлорциклогексан) и ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан) также вызывают тяжелую панцитопению – одновременное уменьшение числа лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов [1, 2].

Материалы и методы исследования

В работе использовали здоровых половозрелых животных – лабораторных крыс обоего пола, 10-15 нед. возраста, массой тела 210-280 г. До и в период эксперимента контрольные и опытные животные содержались в одинаковых стандартных условиях, на стандартном рационе, по 6 особей в клетке. Забор крови проводили из орбитальной вены крыс, наркотизированных слабым эфирным наркозом в 09.00 часов утра. Анализ крови проводили на гематологическом анализаторе для лабораторных животных «Abacus junior vet» (пр-во Diatron, Дания). Миелосупрессию вызывали внутримышечным введением цитостатика циклофосфамида натрия в дозе 30 мг/кг веса животного. Опытным группам животных соединения вводили в дозе 10 мг/мл (растворитель физиологический раствор), внутримышечно в объеме 0,5 мл ежедневно в течение 3 дней, спустя 3 дня после последнего введения определяли количество клеток в периферической крови. Контрольным животным в таком же объеме и режиме вводили физиологический раствор. Препаратом сравнения являлся пантогематоген.

Таблица 1

Активные соединения полученные путем водного
и водно-этилового экстрагирования растений

№	Код препарата	Растение	БАВ
1	2	3	4
11	ИЕС.СПП.401Р Лиофильная (водный экстракт)	Соляноколосник прикаспийский (<i>Halostachys caspia</i>)	Гликозиды флаваноидов, углеводы, полисахариды, amino- и органические кислоты, витамин С, сапонины
22	ИЕС.СПП.401Р.СЭ 50 % водно – этиловый экстракты	Соляноколосник прикаспийский (<i>Halostachys caspia</i>)	Агликоны флаваноидов, углеводы, полисахариды, amino- и органические кислоты, витамин С, кумарины, алкалоиды, сапонины.
33	СИЕ.СМ.401Р. Лиофильная (водный экстракт)	Сведа мелколистная (<i>Sueda microphylla</i>)	Гликозиды флаваноидов, углеводы, полисахариды, amino- и органические кислоты, витамин С, сапонины
44	СИЕ.СМ.401Р.СЭ 50 % водно – этиловый экстракты	Сведа мелколистная (<i>Sueda microphylla</i>)	Агликоны флаваноидов, углеводы, полисахариды, amino- и органические кислоты, витамин С, кумарины, алкалоиды, сапонины
55	G.COEx 70 % водно-этиловый экстракты	Климакоптера туполистная (<i>Climacoptera obtusifolia</i>)	Фенолокислоты, флавоноиды, сапонины, углеводы, аминокислоты
66	G.CLEx 70 % водно-этиловый экстракты	Климакоптера шерстистая (<i>Climacoptera lanata</i>)	Фенолокислоты, флавоноиды, сапонины, углеводы, аминокислоты
77	A.SKf	Климакоптера толстоватая (<i>Climacoptera subcrassa</i>)	Фенолокислоты, флавоноиды, сапонины, углеводы, аминокислоты
88	A.CSEx 50 % водно-этиловый экстракты	Климакоптера толстоватая (<i>Climacoptera subcrassa</i>)	Фенолокислоты, флавоноиды, сапонины, углеводы, аминокислоты

Соляноколосник прикаспийский – Соляноколосник прикаспийский, несмотря на его распространенность, на территории Средней Азии и Казахстана является сравнительно малоизученным. В частности, практически не изученным является фитохимический состав надземной части соляноколосника прикаспийского. В связи с этим изучение соляноколосника прикаспийского и препаратов на его основе представляет значительный научный и практический интерес. Целью исследования являлось изучение фитохимического состава надземной части соляноколосника прикаспийского. Объектом исследования является надземная часть соляноколосника прикаспийского (*Halostachys caspica*) семейства Маревые (*Chenopodiaceae*). Выбор объекта связан со значительными запасами сырья на территории Алматинской области; высоким содержанием водорастворимых БАВ, в частности солей алкалоидов (до 0,61 % (галостаксин) кустарник или дерево высотой до 3,5 м. Стебель сильно ветвистый, почти безлистный; однолетние побеги сизые, сочные, цилиндрические, членистые, голые. Листья чешуевидные, на концах треугольные. Соцветие колосовидное, супротивное. Цветки сидят по 3 в пазухах листочков. Семена голые, продолговато-яйцевидные. Цветет в июле-сентябре. Растет на мокрых солончаках, большей частью

в долинах рек и по морским побережьям. Сырьем является трава (стебли, листья, цветки). В растении обнаружены алкалоиды (галостаксин), антрахиноны – хризофанол (хризофановая кислота), зола.

Сведа мелколистная Семейство маревые – *Chenopodiaceae* Vent. Сведа (*Suaeda*) – род галофильных растений семейства Маревых, который включает в себя около 100 видов по всему земному шару, кроме арктической зоны. на бывшей территории СССР описано 25 видов, из них 17 в Казахстане. Виды рода представляют собой одно- или многолетние травы, полукустарнички и кустарнички, большей частью с очередными узкими сочными листьями с мелкими цветками. Растут обычно массами по засоленным местам, морским побережьям, берегам соленых водоемов. Сведа мелколистная встречается на Кавказе, Армении, в Иране, Турции, Афганистане, Западном Китае и Средней Азии и является одним из наиболее распространенных видов этого рода. Это растение представляет собой полукустарник 30–75 см высотой, сильно ветвистый, с пепельно-серыми, листья 3–10 мм длиной, мясистые, сизые, голые, вальковатые, тупые, сужены в короткий черешочек; семена горизонтальные, с примесью вертикальных и косых, 0,75–1,2 мм длиной, выпуклые, черные, блестящие, со слабо заметным точечным рисунком.

Результаты исследования и их обсуждение

Уже на 1-е сутки после введения можно было регистрировать тяжелую иммунодепрессию с поражением как лейкоцитарных клеток, так и красных кровяных клеток. За контроль по уровню поражения кроветворных пулов был взят 3-й день после введения иммунодепрессанта. Проведя анализ гемограммы крови было выявлено, что в большой степени пострадал лейкоцитарный пул. Общий лейкоцитарный показатель с уровня интактных животных $(9,15 \pm 1,36) \cdot 10^9/\text{L}$ крови упал до $(2,371 \pm 0,16) \cdot 10^9/\text{L}$ в 3,86 раза ($P \leq 0,05$). В лейкограмме снизились абсолютные и относительные значения агранулоцитарных и гранулоцитарных лейкоцитов. Среди агранулоцитов относительные значения лимфоцитов со значения $(5,46 \pm 0,18) \cdot 10^9/\text{L}$ крови упали в 3,41 раза до значения $(1,60 \pm 0,2) \cdot 10^9/\text{L}$ тогда как относительные значения со значения интактных животных $(68,03 \pm 12,3)\%$ крови упали лишь в 1,44 раза до $(47,2 \pm 1,8)\%$ крови. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении других субпопуляций клеток.

Абсолютные значения падали более чем в 2 раза, а относительные значения снижались менее чем в 1,5 раза. Например, абсолютные значения моноцитарных клеток со значения $(0,5 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{L}$ крови снизилось до значения $(0,12 \pm 0,10) \cdot 10^9/\text{L}$ крови, т.е. в 4,17 раза ($p \leq 0,05$), тогда как относительное значение $(6,28 \pm 1,24)\%$ упало лишь до $(4,9 \pm 1,3)\%$, что составило лишь 1,28-кратную разницу в значениях. Гранулоцитарные клетки со значения $(3,64 \pm 1,22) \cdot 10^9/\text{L}$ упали до $(0,65 \pm 0,3) \cdot 10^9/\text{L}$, т.е. в 5,6 раза ($p \leq 0,01$). А относительное значение гранулоцитов со значения $(40,0 \pm 8,36)\%$ упало в 1,52 раза, достигнув значения $(26,18 \pm 4,5)\%$ [4,5].

То, что абсолютные значения снижаются значительно больше, чем относительные, можно объяснить тем, что абсолютные значения более зависимы от значения общего лейкоцитарного показателя и поэтому интактные и значения после введения иммунодепрессанта более значительно изменялись, чем относительные.

Изменения в значениях эритроцитарных и тромбоцитарных клеток регистрировались, но более, чем 2-х кратного снижения не было зарегистрировано. Уровень эритроцитарных клеток $(6,5 \pm 1,56) \cdot 10^{12}/\text{L}$ крови достиг значения $(4,93 \pm 1,3) \cdot 10^{12}/\text{L}$ крови, т.е. снижение наблюдалось в 1,32 раза. Уровень гемоглобина упал в 4,51 раза. У интактных животных он составлял $140,7 \pm 16,7$ г/л крови. И после интоксикации упал до $90,75 \pm 12,0$ г/л крови. Но гематокритное значение со значения $(39,8 \pm 6,3)$ упало

в 2,88 раза ($P \leq 0,05$) раза, достигнув значения $(21,21 \pm 2,58)$.

Критическое снижение наблюдалось среди тромбоцитов. Уровень интактных животных составлял $(660,25 \pm 91,21) \cdot 10^9/\text{L}$ крови и при искусственно вызванном иммунодепрессивном синдроме составил $(70,5 \pm 43,2) \cdot 10^9/\text{L}$ крови, что составило более 9,36-кратное снижение ($P \leq 0,01$).

Вызвав искусственный иммунодепрессивный синдром животных пролечили новыми соединениями растительного происхождения. Соединения были исследованы под следующими шифрами: Соляноклолистник прикаспийский (*Holostachys caspia*) водный экстракт-ИЕС.СПП.401Р, Соляноклолистник прикаспийский (*Holostachys caspia*) 50% водно – этиловый экстракт-ИЕС.СПП.401Р.СЭ, Свед мелколистная (*Sueda microphylla*) водный экстракт-СИЕ.СМ.401Р, Свед мелколистная (*Sueda microphylla*) 50% водно – этиловый экстракт-СИЕ.СМ.401Р.СЭ, Климкоптера туполистная (*Climacoptera obtusifolia*) 70% водно – этиловый экстракт-G.COEX, Климкоптера шерстистая (*Climacoptera lanata*) 70% водно – этиловый экстракт-G.CLEX, Климкоптера толстоватая (*Climacoptera subcrassa*) водный экстракт-A.SKf Климкоптера толстоватая (*Climacoptera subcrassa*) 50% водно – этиловый экстракт-A.CSEX.

Проведя анализ полученных данных можно выделить в первую очередь соединения СИЕ.СМ.401Р, СИЕ.СМ.401Р.СЭ, полученные из растения Свед мелколистная (*Sueda microphylla*). Следует отметить, что значимо выделялись по активности соединения, полученные водно-этиловым экстрагированием растений, чем просто водным экстрагированием. Показатели крови животных, получавших соединения СИЕ.СМ.401Р.СЭ. В первую очередь следует отметить, что уровень лейкоцитарных клеток вырос до $(5,64 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{L}$ крови, против значения контрольных животных $(2,79 \pm 0,65) \cdot 10^9/\text{L}$ крови, т.е. в 2,02 раза. Следует отметить, что соединение СИЕ.СМ.401Р.СЭ. значимо стимулировало деление гранулоцитов, чем агранулоцитов. Мало влияло на значения лимфоцитарных клеток. После проведенного лечения соединением абсолютное значение лимфоцитов составило $(1,49 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{L}$ крови против контрольного значения $(1,55 \pm 0,25) \cdot 10^9/\text{L}$ крови, т.е. даже контрольное значение выше. А относительные значения лимфоцитов в группе введения соединения СИЕ.СМ.401Р.СЭ даже в 1,93 раза были меньше контрольных $(26,27 \pm 2,28)\%$ против $(50,65 \pm 8,36)\%$. А вот уровень гранулоцитарных лейкоцитов, как абсолютные, так и относительные

значения значимо выросли в группе введения соединения СИЕ.СМ.401Р.СЭ. Абсолютное значение гранулоцитов в группе введения соединения СИЕ.СМ.401Р.СЭ составило $(26,27 \pm 2,28) \cdot 10^9/\text{L}$ против контрольного значения $(1,13 \pm 0,0) \cdot 10^9/\text{L}$ крови т.е. в 23,25 раза ($p \leq 0,01$) превышая контроль. Относительное значение в группе введение соединения СИЕ.СМ.401Р.СЭ также превосходило контрольные значения в 1,45 раза.

Значимых отличий в значениях эритроцитарных клеток не было зарегистрировано, ни в общем эритроцитарном показателе, ни в гемоглобине, гематокрите и т.д. Следует отметить изменения в уровне тромбоцитарных клеток, так против контрольного показателя $(447,0 \pm 127,2) \cdot 10^9/\text{L}$ крови в группе введения СИЕ.СМ.401Р.СЭ он составил $(600,0 \pm 90,1) \cdot 10^9/\text{L}$ крови.

Показатели гемограммы в группе введения водного аналога СИЕ.СМ.401Р были не то, что выше значений контрольной группы, а даже на несколько параметров ниже, в 1,3-2,4 раза. Например уровень лейкоцитов в группе введения соединения СИЕ.СМ.401Р был $(1,31 \pm 0,33) \cdot 10^9/\text{L}$ крови против контрольного значения $(2,79 \pm 0,56) \cdot 10^9/\text{L}$ крови. Также все показатели лейкограммы, как относительные, так и абсолютные, уступали контрольным значениям. Аналогичная картина наблюдалась в значениях эритроцитарных и тромбоцитарных клеток.

Абсолютно аналогичную картину можно увидеть в группах введения соединений ИЕС.СПП.401Р.СЭ. Общий лейкоцитарный показатель в группе введения ИЕС.СПП.401Р.СЭ составил $(4,96 \pm 1,23) \cdot 10^9/\text{L}$ крови против контрольного значения $(2,79 \pm 1,23) \cdot 10^9/\text{L}$ крови. Относительное значение гранулоцитов составило $(51,53 \pm 2,53)\%$ против контрольного показателя $(43,35 \pm 3,35)\%$. Значимых отличий в показателях моноцитов и лимфоцитов зарегистрировано не было [9, 10].

Следует отметить следующее соединение G.СOE_x при общем лейкоцитарном показателе $(4,71 \pm 1,21) \cdot 10^9/\text{L}$ крови против контрольного значения $(2,79 \pm 1,23) \cdot 10^9/\text{L}$ крови. Но значимого увеличения ни агранулоцитов, ни гранулоцитов не было зарегистрировано. Лишь на 2-7% отличались значения в группе введения соединения G.СOE_x превышая показатели контрольной группы. А уровень эритроцитарных и тромбоцитарных клеток был даже ниже контрольных значений. Особенно уровень гемоглобина составлял $(23,29 \pm 2,31)$ г/Л крови против контрольного значения $(96,0 \pm 12,2)$ г/Л крови. Уровень тромбоцитов составлял $(393,33 \pm 121,2) \cdot 10^9/\text{L}$ крови

против показателя контрольной группы $(447,0 \pm 92,1) \cdot 10^9/\text{L}$ крови.

В ряду соединений растительного происхождения самые плохие результаты по миелостимулирующей активности показало соединение ASCE_x. Значения лейкоцитарных, эритроцитарных, тромбоцитарных клеток были ниже показателей контрольной группы в 3,21-27,84 раза ($P \leq 0,01$). В большей степени пострадали тромбоцитарные клетки, а так же соответственно уровень тромбоцита. Можно предположить, что данное соединение обладает цитостатическим действием, что и усугубило действие иммунодепрессанта. Также можно предположить, что соединения ASKF и GCLE_x также подавляют пролиферативную активность кроветворных пулов костного мозга, что и повлекло за собой снижение уровня клеток в периферической крови даже ниже уровня контрольной группы [6,7,8].

Таким образом, водно-спиртовые экстракты растений Солянокосника прикаспийского и Сведы мелколистной обладают миелостимулирующим действием на гранулоцитарные лейкоциты. Не влияют на лимфоцитарные показатели. Соединения, полученные из растений Климкоптера туполистая, шерстистая, толстоватая обладают противоположным действием – подавляют пролиферативную активность клеток, т.е. обладают цитостатическим действием, но это требует дополнительного исследования (желательно у онкологов, которые изучают цитостатики на культуре раковых клеток).

Список литературы

1. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю., Шишков А.Л. Лейкопении. – Л.: Медицина, 1981. – 240 с.
2. Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Терапия осложненного цитопенического синдрома. – В кн.: Патогенез и терапия лейкозов. М., Медицина, 1977, с. 153 – 163.
3. Кинетические аспекты гемопоэза/Под ред. Г. И. Козинца, Е. Д. Гольдберга. – Томск, 1982. – 311 с.
4. Файнштейн Ф. Э. Цитостатическая болезнь и агранулоцитозы. – В кн.: Болезни системы крови. – Ташкент, Медицина, 1980, с. 460 – 469.
5. Физиология лейкоцитов человека / Под ред. В.А. Алмазова, Б.В. Афанасьева, А.Ю. Зарицкого и др. – Л.: Наука, 1979. – 231 с.
6. Cline M.J., Opelz G., Saxon A. et al. Autoimmune panleukopenia / New Engl. J., Med., 1976, vol. 295, p. 1489-1493.
7. Астрахан В.И., Гарин А.М., Личиницер М.Р. Общая характеристика и классификация побочного действия противоопухолевых лекарств. – В кн.: Побочное действие лекарственных средств. – М.: 1976, с. 207 – 213.
8. Пелевина И.П., Афанасьев Г.Г., Готлит В.Я. Клеточные факторы реакции опухолей на облучение и химиотерапевтические воздействия. – М.: Наука, 1978.
9. Kanamaru A., Hara H., Nagai K. Hemopoietic stem cells and their regulatory factors in aplastic anemia. – Acta Haemat. Jap., 1981, vol 44. N7 n 1332 – 1340.
10. Khelif A., Vuvan H., Tremisi J. P. et al. Remission of acquired pure red cell aplasia following plasma exchanges. – Scand. J. Haemat., 1985, N 34, p. 13.