

**ОБ УРОВНЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ
ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФОРМ ХИТОЗАНА
ПОЛИФРАКЦИОННОГО СОСТАВА**

*Б.А. Комаров**, *Л.В. Погорельская***, *К.А. Трескунов****,
*А.И. Албулов*****

*Институт проблем химической физики РАН, Москва, E-mail: komarov@icp.ac.ru

**Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

***Больница Научного центра в Черноголовке РАН, Черноголовка

****Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт
биологической промышленности РАСХН, Щелково,
E-mail: bioprogram@shelkovo.comcor.ru

**ON THE CONSUMPTION LEVEL OF PHYTOPREPARATIONS BASED
ON WATER-SOLUBLE FORMS OF CHITOSAN
OF POLYFRACTIONAL COMPOSITION**

*B.A. Komarov**, *L.V. Pogorelskaja***, *K.A. Treskunov****,
*A.I. Albulov*****

*Institute of Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow,
E-mail: komarov@icp.ac.ru

** Russian Medical Academy for After-Diploma Education, Moscow

***Hospital of the Scientific Center in Chernogolovka,
RAS, Chernogolovka

****All-Russia Research and Technological Institute of Biological Industry, RAAS,
Schyolkovo, E-mail: bioprogram@shelkovo.comcor.ru

ABSTRACT

The experimental data for the estimation of the adequate and upper acceptable levels of the daily consumption of phytopreparations based on water-soluble form of chitosan of polyfractional composition were analyzed. It is proposed to establish the adequate level of consumption of phytochitodases at 0.32 g/day and the upper acceptable level at 0.77 g/day.

Научно-технический прогресс в 20-м столетии (автоматизация и компьютеризации производства) привел к снижению энергозатрат у человека, которые составляют 2300 ккал/сут. [1]. В связи с этим биологически активные вещества, микронутриенты могут восполнить недостаточность обеспеченности человека при снижении объема и изменения ассортимента его пищи. В настоящее время такая возможность вполне осуществима с помощью большого выбора биологически активных добавок (БАД) к пище.

Особый интерес представляют БАД на основе водорастворимых форм хитозана полифракционного состава и экстрактов сборов лекарственных растений, так называемые фитохитодезы [2-8]. В официальном издании методических рекомендаций (МР) [1] рассматривается только хитозан как субпродукт животного происхождения (панцирь ракообразных, хитин насекомых). Хитозансодержащие БАД, как иностранного так и отечественного происхождения, в основном предназначены для выведения шлаков, снижения содержания холестерина в крови, регулирования веса, пролонгации лекарственных средств и стимулирования иммунного статуса организма [9]. Дозы суточного потребления таких БАД в основном обуславливаются объемом пищи, наличием жиров в ней и могут достигать, особенно при целях похудения без изменения привычной относительно жирной и калорийной диеты, 15 г/сут. [1]. Хитозан и глюкозамины являются минорны-

ми веществами, биологическая роль которых для человека очень высока. Для растворимых глюкозаминов (например, сульфата глюкозамина) максимально допустимая суточная доза потребления в 20 раз меньше и составляет 0,75 г [1].

К сожалению, в МР вовсе не рассматриваются фитопрепараты на основе водорастворимых форм хитозана полифракционного состава с точки зрения рекомендации суточного потребления. Приведем некоторые экспериментальные данные, которые, полагаем, важно учитывать при определении адекватного и верхнего допустимого уровня потребления фитохитодезов.

Экспериментальное изучение эффективности препаратов хитозана при различных видах патологии [10] выявило, что в основе стимулирующего эффекта хитозана лежит активация фазы биологического очищения и оптимизация течения инфекционного процесса. Показано, что это происходит благодаря ускорению миграции фагоцитов в очаг воспаления (или в рану), а также усилению фагоцитарной активности макрофагов из-за увеличения положительного заряда их поверхностной мембраны, а также активации их кислородзависимой бактерицидности. Отметим, что фагоцитоз – это последняя стадия воспаления, заканчивающегося нагноением. Следовательно, хитозан ликвидирует причину воспаления, останавливая его на любой стадии [10]. Кроме этого обнаружено, что хитозан вызывает достоверное увеличение активности ферментных систем макрофагов.

Внутрибрюшинное введение хитозана за 24 ч до постановки НСТ-теста приводит к достоверной активации кислородзависимых систем бактерицидности перитонеальных макрофагов. Препараты хитозана значительно активизируют гуморальное звено иммунитета, усиливают антителогенез и увеличивают титры циркулирующих в крови антител [10].

Нами установлено, что пероральное введение олигомеров хитозана или фитопрепаратов на основе хитозана полифракционного состава приводит к появлению хитозана в крови, лимфе и различных органах, причем усваивание происходит сразу после приема и с большой скоростью [11].

Разовый прием в количестве 4 мг/кг веса животного (соответствует приему 5–7 раз в день двойных или 3–5 раз тройных доз для человека весом 70–90 кг) приводит к появлению в крови уже через 3 мин 1,2 % мас от общей вводимой массы олигомеров хитозана. В проведенном эксперименте это составляет $\leq 0,07$ мкг/мл крови при введении 100 мкг на одно животное. Установлено, что небольшая часть перорально вводимых олигомеров хитозана быстро проникает не только в кровь, но и практически во все органы, а выводится медленно и даже через 20 ч после приема обнаруживается ^3H -хитозан в количестве ~30 % от максимального содержания в начальный момент времени. Существенно, что эти показатели при введении хитозана полифракционного состава совместно с экстрактом фитосбора могут быть значительно больше в связи с обнаруженной тенденцией в этом случае увеличения усваиваемого количества хитозана через ≥ 2 ч после приема.

Поэтому можно ожидать, что регулярный прием фитохитодезов в соответствии с курсом лечения (месяц и более или ударных доз в течение 5–7 дней как в случае испытания фитохитодеза-02 в антибактериальной терапии острых кишечных инфекций) будет приводить к постепенному накоплению хитозана в организме человека и увеличению вклада его положительного действия. Для точных расчетов необходимы соответствующие экспериментальные данные, но оценка по имеющимся сведениям показывает, что после приема фитохитодеза в течение месяца содержание хитозана в крови может достигать значения ≥ 10 мкг/мл.

Полученные нами данные и оценочные расчеты подтверждаются результатами фармакинетики лекарственного средства – терафлекса, состоящего из 500 мг гидрохлорида глюкозамина и 400 мг натрия хондроитинсульфата (США, E-mail: office@sagmel.ru). Было установлено, что при приеме внутрь 90 % компонентов терафлекса всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальное содержание компонентов терафлекса определяется через 3–4 ч. Наибольшие концентрации обнаруживаются в печени, почках и суставном хряще. Около 30 % принятой

дозы длительно персистирует в костной и мышечной ткани, а период полувыведения равен 68 ч – почти трое суток.

Хорошо известно, что хитозан с ММ от 50 до 300 кДа и низкомолекулярные производные хитозана с различным содержанием карбокси-, сульфо- и аминогрупп при пероральном введении являются малотоксичными. Токсические свойства хитозана проявляются при внутривенном введении [12]. При длительном приеме фитохитодезов может быть достигнуто критическое содержание олигомеров в крови, когда могут проявиться их токсические свойства.

В эксперименте *in vitro* при изучении действия хитозана на контактное взаимодействие макрофагов с лимфоцитами показано, что хитозан в концентрации 25–30 мкг/мл увеличивает это взаимодействие в 2–4 раза [13].

Важно отметить, что усваиваемый олигомерный хитозан не обладает биоцидными свойствами, эти свойства становятся значительными при молекулярной массе (ММ) хитозана >19 кДа [14]. Но олигомеры хитозана выполняют очень важную при лечении и профилактике любых заболеваний иммунокорректирующую роль и нормализуют липидный, углеводный и минеральный обмены.

С учетом изложенного выше была установлена оптимальная доза для всех фитохитодезов на один прием – 40–48 мг с конкретным их составом: 25 мг хитодеза (15 мг хитозана полифракционного состава и 10 мг L-глутаминовой кислоты) и 15–23 мг сухого экстракта лекарственных растений [8].

При испытании фитохитодеза-02 была поставлена цель – изучить возможность применения БАД к пище у больных с пищевой токсикоинфекцией и оценить ее эффективность в сочетании с базисной терапией. В качестве группы сравнения выбрана группа больных, получавших фуразолидон, являющийся основным при лечении острых кишечных инфекций. Контрольной группой не могли быть больные, не получавшие каких-либо антибактериальных препаратов, так как все больные нуждались в противомикробной терапии. В контрольной группе кроме патогенетической терапии больные получали фитохитодез-02 *per os* по 2 таблетки 4 раза в день в течение 5–7 дней [15]. В пересчете на хитозан, содержание которого в каждой таблетке равно 15 мг, двойные дозы фитохитодеза-02 4 раза в сутки будут соответствовать 120 мг. В результате проведенных клинических исследований установлено, что фитохитодез-02 и фуразолидон показывают достоверно одинаковый терапевтический эффект. Сам этот факт может быть подтверждением правильности выбора дозы потребления фитохитодезов, учитывая возможные негативные влияния накопления олигомеров хитозана в организме человека.

Эффективность водорастворимых таблеток фитохитодеза-02 по действию хитозана может быть сравнима с гелевыми формами хитозана. Например, установлено, что при деструктивной форме панкреатита наиболее высокий детоксикационный эффект достигается в результате трехкратного приема по 2 мл 2 % мас. коллоидного хитозана [16]. Суточный прием хитозана в этом случае также соответствует 120 мг.

Отметим еще один существенный момент. Для выделения хитозана с ММ 50 кДа требуется изменять от кислой до рН среды 8,5–9. При переходе из желудка и двенадцатиперстной кишки в тонкий кишечник рН среды изменяется от 2–4 до 7–7,3. В этих условиях фракция хитозана с ММ < 50 кДа (в случае применения водорастворимой – солевой формы хитозана полифракционного состава) может только перейти в коллоидное состояние [3, 4], для которого характерно существование полимера в виде наноразмерных частиц. Известно, что в таком состоянии полимер обладает большой поверхностью (в 10–100 раз большей, чем, например, у активированного угля), определяющейся размером наночастиц. Очевидно, что на поверхности таких частиц будут характерные для хитозана функциональные группы, но с повышенными хелато- и комплексообразующими свойствами из-за ассоциации и самоассоциации этих групп. И это приводит к существенному усилению детоксицирующего действия хитозана, весьма важного для эндэкологической реабилитации при любых заболеваниях и особенно при токсикоинфекциях. Фракции хитозана с ММ > 50 кДа (до ~ 350 кДа) обладают повышенным бактери-

остатическим свойством, кроме этого, они выполняют важную роль в пролонгировании действия совместно принимаемого лекарственного средства или экстракта фитосбора.

Фитохитодезы [2–8, 17, 18] на основе различных сборов лекарственных растений, включая и фитохитодез-02, применяются в клинической практике в течение 13 лет. Проведение клинических испытаний 4-й стадии по фитохитодезу-02 путем приема таблеток под язык или капсул, проглатывая и запивая водой, в количестве 1–2 шт. в зависимости от массы тела больного 3–4 раза в день у ~ 850 больных не выявило ни у одного из них ухудшений и осложнений. А эффективность в лечении подтверждена статистической обработкой данных, полученных в течение многолетней практики. В частности, лечение фитохитодезом-02 больных с различными заболеваниями, включая и онкозаболевания, выводит из тяжелой формы течения болезни более чем 90 % больных [17]. Таким образом, эффективность и правильность выбора дозы фитохитодеза-02 и фитохитодезов других серий подтверждаются не только проведенными расчетами, но и результатами многолетней клинической практики.

Проведенный анализ позволяет рекомендовать к утверждению адекватную суточную норму потребления хитодеза и сухого экстракта сборов лекарственных растений в виде их молекулярных комплексов – фитохитодезов, включая и фитохитодез-02 [8] – 0,32 г из расчета содержания в одной таблетке или капсуле фитохитодеза 25 мг хитодеза (15 мг хитозана полифракционного состава и 10 мг L-глутаминовой кислоты) и 15 мг сухого экстракта фитосбора (4 раза по 2 таблетки или капсулы в день: $4 \cdot (40 \cdot 2) = 320$ мг). Максимально допустимая суточная доза фитохитодезов 0,77 г из расчета содержания в одной таблетке или капсуле фитохитодеза 25 мг хитодеза (15 мг хитозана полифракционного состава и 10 мг L-глутаминовой кислоты) и 23 мг сухого экстракта фитосбора (4 раза по 4 таблетки или капсулы в день: $4 \cdot (48 \cdot 4) = 770$ мг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации МР 2.3.1. 1915-04. МЗ РФ 2004.
2. Комаров Б.А., Албулов А.И. Способ получения водорастворимых форм хитозана. Патент РФ № 2215749 от 14.06.2001.
3. Комаров Б.А., Албулов А.И., Белов М.Ю., Самуйленко А.Я., Фоменко А.С., Шинкарев С.М., Трунов А.М. Способ получения натриевой соли сукцината хитозана. Пат. № 2144040 от 07.04.1998.
4. Погорельская Л.В., Трескунов К.А., Трякина И.П., Комаров Б.А., Турьянов М.Х., Петрова Е.В. Способ лечения инфекционных заболеваний. Пат. № 2174000 от 27.09.2001.
5. Трескунов К.А., Комаров Б.А. Способ лечения онкозаболеваний. Пат. № 2165252 от 20.01.1998.
6. Трескунов К.А., Комаров Б.А. Способ лечения бронхиальной астмы. Пат. № 2172634 от 18.08.1998.
7. Червинец В.М., Комаров Б.А. Способ лечения хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Пат. № 2150271 от 13.10.1998.
8. Комаров Б.А., Албулов А.И., Трескунов К.А., Погорельская Л.В., Червинец В.М. Способ получения фитохитодезов. Пат. РФ № 2204402 от 14.06.2001.
9. Самуйленко А.Я., Албулов А.И., Еремец В.И., Ершов П.Б. Хитозан в составе биологически активных добавок к пище // Материалы 7 Межд. конф. “Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана”. СПб – Репино. 15–18 сентября 2003. С. 271.
10. К.Д. Жоголев, В.Н. Цыган, В.Ю. Никитин, В.Н. Егоров, Т.А. Егорова. Экспериментальное изучение эффективности препаратов хитозана при различных видах патологии // Материалы 7 межд конф “Современные перспективы а исследовании хитина и хитозана”. С.-Пб. – Репино. 15–18 сентября 2003. С. 172.
11. Б.А. Комаров, А.И. Албулов, Л.В. Погорельская, К.А. Трескунов. Некоторые биохимические аспекты сублингвальных хитозансодержащих фитопрепаратов // Материалы 7 межд конф “Современные перспективы а исследовании хитина и хитозана”. С.-Пб. – Репино. 15–18 сентября 2003. С. 246.
12. Коваль Ю.Ф., Жоголев К.Д., Никитин В.Ю., Буланьков Ю.И., Десятова А.В. Медико-биологические аспекты использования хитина, хитозана и их производных. “Совершенствование производства хитина и хитозана из панцирьсодержащих отходов крыля и пути их использования”. М. 1992. С. 30–36.
13. В.Г. Галактионов, Б.А. Мищенко, Л.В. Хромых, Н.В. Молодцов. Изучение действия хитозана на контактное взаимодействие макрофагов с лимфоцитами in vitro. Иммунология. № 2. 1984. С. 35.

14. *О.Н. Дарашкевич, О.В. Добролеж, Н.Б. Вербицкая, С.Ф. Антонов, Н.Н. Золина, О.В. Рыбальченко.* Бицидные свойства хитозана различной степени деполимеризации. Материалы 7 междунационального конференция "Современные перспективы а исследовании хитина и хитозана". С.-Пб. – Репино. 15–18 сентября 2003. С. 239.

15. *Погорельская Л.В., Бунов С.В., Курьлова В.Б.* Фитохитодез-02 – как альтернатива антибактериальной терапии при острых кишечных инфекциях // Материалы 5 Международной конференция. "Фитотерапия, биологически активные вещества естественного происхождения". Черногловка. 22–23 января 2004. РИО ИПХФ РАН. С. 196.

16. *Большаков И.Н., Приходько Е.А., Насибов С.М., Гамзазаде А.И.* Влияние различных производных гелевых форм хитозана на уровень эндогенной интоксикации при деструктивной форме панкреатита // Материалы 7 Международной конференция. "Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана". СПб – Репино. 15 – 18 сентября 2003. С. 144.

17. *К.А. Трескунов.* Записки фитотерапевта. Наблюдения, размышления о лечении травами. Книга вторая. Издание третье, исправленное и дополненное. М: Демиург-Арт. 2003. С. 171.

18. *Б.А. Комаров.* Применение водорастворимых форм хитозана для лечения и профилактики различных заболеваний. "Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты". Сборник научных трудов РАЕН. Вып. 13. М: РАЕН. 2005. С. 190.