

На правах рукописи



Салчак Сайзана Михайловна

**ГАСТРОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЭКСТРАКТА СУХОГО *FERULOPSIS HYSTRIX* (BUNGE) PIMENOV
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЖЕЛУДКА**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель

Разуваева Янина Геннадьевна – доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

Верлан Надежда Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ / кафедра геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии, профессор

Дымшеева Лариса Доржиевна – кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ / медицинский институт, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии, доцент

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

Защита состоится «10» декабря 2020 г. в 17 часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «08» октября 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент



В.Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Болезни органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения. Наиболее распространенными являются хронический гастрит и язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным статистики, ЯБ страдает около 10-16% взрослого населения (Басиева и др., 2019), при этом наблюдается рост и "омоложение" данного заболевания. В последние годы доля больных ЯБ в возрастной группе 14-17 лет возросла до 2,3% (Голованова, Лазебник, 2016; Габбасова и др., 2017).

Патогенез ЯБ сложен и включает три фактора, которые рассматриваются в настоящее время как основные при развитии и рецидивах данного заболевания – генетическая предрасположенность, нарушение равновесия между факторами «агрессии» и «защиты» и наличие *Helicobacter pylori* (Колотилова, Иванов, 2017; Литовский, Гордиенко, 2017; Sarfraz, 2018; Majumdar, Bebb, 2019; Rees et al., 2019). Систематический обзор, опубликованный в 2017 году, показал, что больше половины человечества (приблизительно 4,4 млрд. чел.) инфицированы *H. pylori* (Нои et al., 2017). Почти у 50% лиц с хеликобактериозом развивается хронический гастрит, который в 90% случаев является причиной развития ЯБ (Сосина и др., 2018; Voccellato et al., 2019; Majumdar, Bebb, 2019).

В настоящее время при ЯБ применяют комплексное лечение, направленное на различные звенья патогенеза с учетом сопутствующих заболеваний (Акбиева, 2017; Свистунов, Осадчук, 2017). Несмотря на эффективность и регулярное усовершенствование методов лечения, в 30-82% случаев наблюдаются рецидивы заболевания, в 26-42% – осложненные формы ЯБ, а у 20-30% больных слизистая оболочка желудка (СОЖ) резистентна к фармакотерапевтическому воздействию (Саватеева-Любимова и др., 2012; Хлынов, Чикунова, 2016).

В этой связи актуальной проблемой остается разработка новых эффективных, не оказывающих побочного действия, гастропротективных средств. Особый интерес для профилактики и комплексного лечения заболеваний желудка представляет феруловидка щетинистая (*Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov; син.: *Peucedanum hystrix* Bunge; *Phlojodicarpus turczaninovii* Sipliv.). В народной медицине данное растение широко используется как противоопухолевое, коронарорасширяющее, антикоагулирующее, желчегонное, спазмолитическое и бактериостатическое средство (Блинова, Куваев, 1965). В монгольской медицине встречается в рецептах сборов, применяющихся при лечении рака легких, желудка и пищевода (Shults et al., 2012). В монгольской и бурятской медицине *F. hystrix* является заменителем костуса прекрасного (*ru rta*), используемого в тибетской медицине при заболеваниях пищеварительной, дыхательной систем и как ранозаживляющее средство (Асеева и др., 2008; Баторова и др., 2013). В тувинской народной медицине данное растение, известное как «чуксугбай», издавна получило широкое применение и в настоящее время продолжает занимать лидирующие позиции в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего

средства, а также при онкологических и инфекционных заболеваниях (Серенот, 2009).

Степень разработанности темы исследования. Подземная часть *F. hystrix* содержит различные группы биологически активных веществ (БАВ): кумарины, флавоноиды, эфирные масла и др. (Растительные ресурсы..., 2010; Тараскин и др., 2011; Shults, et al., 2012). Центральное место в фармакологической активности *F. hystrix* занимают кумарины, суммарное содержание которых в подземной части достигает 3,9-4,6% (Тараскин и др., 2011, 2014; Ganbaatar et al., 2011; Shults et al., 2012). Кумарины являются эффективными противоопухолевыми, противовирусными, антибактериальными и антифунгальными средствами (Griffin et al., 2005; Heide et al., 2009; Mazimba, 2017; Song et al., 2017), обладают противовоспалительной (Есбатыр, Корулькин, 2016; Kirsch et al., 2016; Revankar et al., 2017; Gagliotti et al., 2018; Majouli et al., 2018) и антиоксидантной (Jamuna et al., 2015; Al-Majedy et al., 2017; Germoush et al., 2018; Kaur et al., 2019) активностями, а также антикоагулирующим и сосудорасширяющим свойствами (Lei et al., 2015; Akram, et al., 2017; Hussain et al., 2019). В экспериментах на животных установлен выраженный гастропротективный эффект природных и синтетических кумаринов (Парфенов и др., 2014; Majouli et al., 2018).

Учитывая широкий спектр биологической активности кумаринов и их производных, актуальным является исследование фармакологических свойств и гастропротективного влияния экстракта сухого, полученного из корневищ с корнями *F. hystrix*.

Цель исследования – определение основных фармакологических свойств и гастропротективной эффективности экстракта сухого из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov.

Для достижения указанной цели необходимо было решить следующие задачи:

- 1) определить основные фармакологические свойства экстракта *F. hystrix*;
- 2) оценить гастропротективную эффективность испытуемого средства при острых повреждениях желудка;
- 3) изучить антиульцерогенное влияние экстракта *F. hystrix* при хронических повреждениях желудка;
- 4) изучить гастропротективное влияние индивидуальных соединений, выделенных из корневищ с корнями *F. hystrix*.

Научная новизна. В работе впервые определены основные фармакологические свойства и оценена фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого *F. hystrix* при острых и хронических повреждениях желудка. Установлено, что исследуемый фитоэкстракт обладает противовоспалительной, спазмолитической, умеренной желчегонной, анальгетической, иммуномодулирующей активностями, а также нормализует моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижает скорость агрегации тромбоцитов, увеличивает время кровотечения и предотвращает тромбообразование. Выявлено, что экстракт *F. hystrix* в диапазоне

доз 50-300 мг/кг проявляет гастропротективное влияние при этаноловой, стероидной, нейрогенной и индометациновой гастропатиях, а также при перевязке пилорического отдела желудка по *Shay*, повышая резистентность СОЖ к действию агрессивных факторов, препятствуя развитию дистрофических и некротических процессов в покровно-язочном и железистом эпителиях, нарушений микроциркуляции, а также воспалительных реакций в стенке желудка белых крыс. Показано, что экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг ограничивает ulcerогенное действие желчи, стимулирует процессы дифференцировки специализированных клеток в СОЖ, нормализует темп желудочной секреции, кислото- и ферментообразующие функции желудка, а также моторно-эвакуаторную деятельность ЖКТ. На фоне хронической ацетатной язвы экстракт *F. hystrix* ограничивает развитие дистрофических, некротических и воспалительных процессов в стенке желудка, способствует более ранним процессам отторжения некротических масс, созревания грануляционной ткани, эпителизации язвенного дефекта, практически полному восстановлению структуры СОЖ и, как следствие, нормализации кислото- и ферментообразующих функций желудка. Установлено, что введение животным индивидуальных веществ (скиммин, пеуценидин и арабиногалактан), выделенных из корневищ с корнями *F. hystrix*, препятствует образованию деструкций в СОЖ при индометациновой и стероидной гастропатиях. Наиболее выраженный гастропротективный эффект отмечен при введении белым крысам кумаринов – скиммина и пеуценидина. Гастропротективный эффект экстракта *F. hystrix* обусловлен наличием доминирующих БАВ – кумаринов и установленных его антиоксидантных свойств в условиях острых и хронических повреждений СОЖ, выражающихся в способности инактивировать реакционно-активные молекулы, ингибировать процессы свободнорадикального окисления (СРО) биомакромолекул, повышать активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) организма и стабилизировать клеточные мембраны.

Практическая значимость. Экспериментально обоснована возможность и целесообразность применения экстракта сухого *F. hystrix* в составе комплексной терапии гастритов и язвенной болезни.

Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ.

По результатам исследований разработан способ получения экстракта сухого из корневищ с корнями *F. hystrix* и получен патент на изобретение № 2679310 «Способ получения средства, обладающего гастропротективной, противовоспалительной и антиоксидантной активностями».

Основные положения, выносимые на защиту:

- экстракт *F. hystrix* обладает противовоспалительной, спазмолитической, умеренной желчегонной, анальгетической, иммуномодулирующей, мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностями, нормализует моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, снижает скорость агрегации тром-

боцитов и время тромбообразования;

- исследуемое средство проявляет гастропротективный эффект при нейрогенной, этаноловой, стероидной и индометациновой гастропатиях, а также при перевязке пилорического отдела желудка по *Shay*;

- экстракт *F. hystrix* оказывает антиульцерогенное влияние при «рефлюкс-гастрите» и хронической ацетатной язве;

- выделенные из подземной части *F. hystrix* индивидуальные соединения (кумарины и арабиногалактан) вносят существенный вклад в проявление гастропротективного эффекта экстракта при стероидной и индометациновой гастропатиях.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на: III, IV международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов» (Кызыл, 2017, 2019); V научно-практической конференции аспирантов и молодых учёных «Молодые учёные и фармация XXI века» (Москва, 2017); II конгрессе по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС (Москва, 2017); международной научной конференции «Перспективы разработки и внедрения лекарственных средств на основе сырья отечественного и зарубежного происхождения» (Душанбе, 2018); VIII International Conference of Integrated Traditional Medicine: Development Achievements, Trends and Prospects (Ulaanbator, 2017); XIV конгрессе международной ассоциации морфологов (Астрахань, 2018); международной научной конференции «Перспективы лекарственного растениеводства» (Москва, 2018); международной молодежной научной конференции “Фундаментальные исследования – старт в медицинскую науку”, посвященной 260-летию Сеченовского Университета (Москва, 2018); IX International Research to Practice Conference «Traditional Medicine: Ways of Consolidation with Modern Health Care» (Ulan-Ude, 2019); VII научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (Москва, 2019).

Связь задач исследований с проблемным планом НИР. Диссертационная работа выполнена в ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН в соответствии с задачами по проекту № 62.1.8. «Создание лекарственных средств системного действия на основе тибетской медицины», утвержденным Президиумом СО РАН.

Личный вклад автора. Автором проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы; осуществлены планирование и проведение экспериментальных исследований, обработка, интерпретация и обсуждение полученных результатов; подготовлены публикации по основным положениям диссертационного исследования; оформлена рукопись диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 3 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 153 страницах

компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных экспериментальных исследований (3 главы), обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка литературы, включающего 246 источников, из которых 123 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 31 рисунком, включая микрофотографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования явились экстракт сухой из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov и выделенные из сырья индивидуальные соединения – скиммин, пуеценидин и арабиногалактан. Сырье было собрано в сентябре 2017 г. в период увядания надземной части растения в Тес-Хемском районе Республики Тыва. Экстракт сухой *F. hystrix* получали путем последовательной двукратной и однократной экстракции измельченных корневищ с корнями соответственно 40% и 30% этиловым спиртом. Объединенные спиртовые извлечения упаривали, очищали сепарированием и высушивали в вакуум-сушильном шкафу. Выход готового продукта составлял 23,1% от массы растительного материала. Согласно данным ВЭЖХ основными компонентами экстракта сухого *F. hystrix* являются кумарины, в том числе пуеценидин (3'-О-ацетокси-4'-О-сенециоилокси-2',3'-дигидроорозелол) и скиммин (умбеллиферон-7-О-глюкозид), содержание которых составило $16,7 \pm 0,33$ и $1,3 \pm 0,03$ %, соответственно.

Экстракт *F. hystrix* (в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг), индивидуальные соединения (скиммин в дозах 1 и 3 мг/кг, пуеценидин в дозах 16 и 48 мг/кг и арабиногалактан в дозах 10 и 30 мг/кг) вводили животным внутрижелудочно через зонд в форме водного раствора один раз в сутки. В качестве препарата сравнения использовали плантаглюцид (изготовитель ЗАО «ВИФИ-ТЕХ», Россия) в изоэффективной дозе 300 мг/кг.

Экспериментальная работа выполнена на 645 белых крысах линии *Wistar* обоего пола массой 160-220 г, на 18 белых мышах обоего пола массой 20-30 г, на 90 мышах-самцах линии *F₁* (*CBAXC57Bl/6*) массой 18-20 г. Содержание животных соответствовало Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199Н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (№ 4 от 26.01.2017).

Определение острой токсичности экстракта *F. hystrix* проводили согласно Методическим рекомендациям (Арзамасцев и др., 2012). DL_{50} рассчитывали с использованием общепринятого метода Спирмера-Кербера. Класс токсичности определяли по классификации К.К. Сидорова (1973).

Противовоспалительную активность экстракта *F. hystrix* изучали в условиях моделирования асептического воспаления (Шварц, Сюбаев, 2012). Альтернативную фазу воспалительной реакции у белых крыс воспроизводи-

ли подкожным введением 9% раствора уксусной кислоты в область спинки. Антиэкссудативное действие исследуемого средства оценивали на моделях формалинового и каррагинанового отеков; пролиферативную реакцию – по разнице между массой высушенной гранулемы и исходной массой диска, имплантированного (эфирный наркоз) в область спины животного.

Влияние экстракта *F. hystrix* на агрегацию тромбоцитов определяли по методу (Медведев и др., 2009). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М). Влияние экстракта *F. hystrix* на время кровотечения оценивали по скорости хвостового и паренхиматозного кровотечений (Wang et al., 2004). Для оценки антитромботического действия испытуемого средства использовали модель тромбоза, индуцируемого аппликацией 20% железа хлорида (III) на поверхность сосудов брыжейки (Couture et al., 2013).

Анальгетическую активность экстракта *F. hystrix* оценивали методом «уксусных корчей»; спазмолитическую активность – по методу J. Setnicar. Влияние фитоэкстракта на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ исследовали методом «меток» (Зуева и др., 2003).

Желчегонную активность экстракта *F. hystrix* определяли по методу (Скакун, Олейник, 1967). О степени желчегонной активности экстракта судили по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи, которую собирали каждый час в течение 4 часов, а также по содержанию в желчи основных ее ингредиентов: билирубина (Скакун, Олейник, 1967), желчных кислот и холестерина (Мирошниченко и др., 1978).

Действие экстракта *F. hystrix* на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также на фагоцитоз макрофагов было изучено на животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном (ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко, Россия), который вводили в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней (Лазарева, Алехин, 1985). Действие испытуемого средства на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) (Хаитов и др., 2012). Состояние гуморального иммунитета определяли по количеству антителообразующих клеток (АОК) (Cunningham, 1965). Функциональную активность перитонеальных макрофагов выявляли в реакции фагоцитоза в отношении частиц коллоидной туши (Хаитов и др., 2012).

Мембраностабилизирующую активность фитосредства исследовали на моделях перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов донорской крови (Хобракова и др., 2019). Антирадикальную активность оценивали по способности экстракта *F. hystrix* нейтрализовать радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) и 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS^{•+}) (Huyut et al., 2017); по степени связывания супероксидного анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$) в неэнзиматической системе феназинметосульфат/НАДН (Rahini, Anuradha, 2014). Fe^{2+} -хелатирующую активность экстракта определяли с использованием о-фенантролинового метода (Оленников и др., 2008). В качестве веществ-сравнения использовали кверцетин, рутин, арбутин, аскорбиновую кислоту и тролокс (*Sigma Aldrich, USA*).

Гастропротективное влияние экстракта *F. hystrix* оценивали на пяти моделях острого и двух моделях хронического повреждения желудка. Этаноловую гастропатию вызывали однократным внутрижелудочным введением абсолютного спирта в дозе 10 мл/кг, «стероидную язву» – преднизолона в дозе 20 мг/кг в 80% этаноле, НПВП-гастропатию – индометацина в дозе 60 мг/кг (Багинская и др., 2017). Нейрогенную дистрофию СОЖ воспроизводили путем 24-часовой фиксации животных в положении на спине (Багинская и др., 2017). Повреждения СОЖ по *Shay* моделировали 16-часовой перевязкой пилоруса (Багинская и др., 2017). Экспериментальный «рефлюкс-гастрит» вызывали внутрижелудочным 28-дневным введением животным медицинской желчи в объеме 10 мл/кг 1 раз в сутки (Торопова и др., 2011). Хроническую ацетатную язву моделировали по методу Окабэ в модификации С.И. Буданцева (Зуева и др., 2003). Гастропротективное действие исследуемого средства оценивали по наличию в СОЖ деструкций, для которых подсчитывали индекс Паулса по формуле (Багинская и др., 2017).

Для оценки кислотообразующей и ферментопродуцирующей функций желудка определяли объем часовой продукции желудочного сока, общую кислотность, содержание пепсина с помощью унифицированных методов. Рассчитывали дебит-час соляной кислоты и дебит-час пепсина (Камышников..., 2016).

Для проведения патоморфологических исследований срезы окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, по Массону и ставили ШИК-реакцию. Морфологические и морфометрические исследования проводили с помощью микроскопа «Axio LAB.A1» с цифровой камерой «AxioCam ERc5s» и программным обеспечением для анализа изображений Axio Vision SE64 Rel.4.8.3 и ZEN 2012. Классификацию повреждений стенки желудка на эрозии и язвы проводили по Л.И. Аруину (1998).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови (Камышников..., 2016). Состояние эндогенной АОС характеризовали по активности каталазы в сыворотке крови (Королюк и др., 1988), супероксиддисмутазы (SOD) в эритроцитах (Макаренко, 1988) и по содержанию восстановленного глутатиона (GSH) в крови (Shaik, Mehvar, 2006).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для анализируемых признаков предварительно оценивали соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения вероятности, оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни; результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнения частоты встречаемости повреждений в группах сравнения был применен критерий Фишера. Для оценки различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический t-критерий Стьюдента; данные представлены в виде средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение фармакологической активности экстракта *Ferulopsis hystrix*

Результаты исследования острой токсичности показали, что DL_{50} экстракта *F. hystrix* при внутрибрюшинном введении составляет $4100,2 \pm 120,9$ мг/кг. При внутривенном введении фитоэкстракта в максимально возможной дозе 8000 мг/кг гибели животных в течение 14 суток не наблюдали. Таким образом, полученные данные позволяют отнести исследуемое средство к VI классу токсичности по классификации К.К. Сидорова (1973) – «относительно безвредные вещества».

При моделировании асептического воспаления установлено, что экстракт *F. hystrix* в дозах 100-300 мг/кг статистически значимо угнетает отек лапки белых крыс, индуцированный формалином, на 40-43% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Применение экстракта в дозе 200 мг/кг снижает степень отека на 46% и 75% ($p < 0,05$) относительно показателя контрольных животных через 3 и 24 часа после введения каррагинана соответственно. Одним из вероятных путей реализации антиэкссудативного действия *F. hystrix* является угнетение циклооксигеназы (COX) и липоксигеназы-5 (5-LO). По данным литературы, скополетин и умбеллиферон, которые входят в состав *F. hystrix*, проявляют двойную ингибирующую активность в отношении COX-2 и 5-LO (Chauhan et al., 2015; Dawood et al., 2015; Srivastava et al., 2016; Revankar et al., 2017; Ibrar et al., 2018).

Как показали проведенные исследования, введение животным *F. hystrix* значительно уменьшает степень альтерации тканей и усиливает регенераторные процессы в очаге воспаления. Так, на 7, 14 и 21 сутки наблюдения у животных, получавших фитоэкстракт в дозе 200 мг/кг, площадь некроза была ниже на 42%, 77% и 85% ($p < 0,05$) соответственно показателей контрольных животных. Установленное антиальтеративное действие фитоэкстракта характерно для доминирующих в нем кумаринов, способных снижать степень альтерации тканей (Al-Majedy et al., 2017; Kubrak et al., 2017).

При моделировании пролиферативной стадии воспалительного процесса выявлено умеренное стимулирующее влияние экстракта *F. hystrix* на процессы формирования гранулемы.

При оценке антиагрегационных свойств экстракта *F. hystrix* отмечено, что внесение его в концентрации 75-600 мкг/мл в богатую тромбоцитами плазму снижает агрегацию тромбоцитов, индуцируемую АДФ. Наиболее выраженное снижение агрегации тромбоцитов (на 36%, $p < 0,05$) наблюдается при внесении в плазму фитоэкстракта в концентрации 150 мкг/мл.

Как показали экспериментальные исследования, введение животным экстракта *F. hystrix* в дозе 100 мг/кг удлиняет время кровотечения на 23%, в дозах 200 и 300 мг/кг – в среднем на 58% по сравнению с показателем у контрольных животных. Применение экстракта *F. hystrix* в исследуемых дозах не оказывает влияния на показатель АЧТВ и уровень фибриногена, при этом отмечается тенденция к увеличению протромбинового времени.

При оценке влияния экстракта на тромбообразование установлено, что данное средство в дозе 200 мг/кг, ограничивает развитие тромбов (на 24%, $p < 0,05$), индуцированных аппликацией на сосуд железа хлорида. Выявленная антиагрегационная и антитромбическая активность у исследуемого экстракта обусловлена наличием в его составе значительного количества кумаринов. По данным литературы (Cheriyani et al., 2017; Revankar et al., 2017), одним из механизмов влияния кумаринов на гемостаз является их способность ингибировать действие COX-1 и 5-LO, тем самым угнетать синтез тромбоксанов и, как следствие, тормозить агрегацию тромбоцитов, снижать свертываемость крови и улучшать кровоток в микроциркуляторном русле.

При исследовании анальгетической и спазмолитической активностей установлено, что экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг уменьшает количество «корчей» на 27% ($p < 0,05$) и ослабляет спазм кишечника на 34% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Выявленные фармакологические эффекты обусловлены наличием в составе экстракта *F. hystrix* кумаринов (Park et al., 2013; Srivastava et al., 2016; Cheriyani et al., 2017; Li et al., 2017) и флавоноидов (Xu et al., 2017).

При ЯБ отмечается нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, которое способно выступать как в роли ведущего патогенетического фактора, так и в виде сопутствующего расстройства заболевания (Вахрушев и др., 2018). Полученные нами результаты показали, что испытуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг достоверно стимулирует (на 40%) моторно-эвакуаторную активность ЖКТ, что обусловлено содержанием в его составе флавоноидов (Amira et al., 2008; Vasconcelos et al., 2015).

При исследовании желчегонной активности экстракта *F. hystrix* отмечено, что более выраженное ускорение секреции желчи наблюдается при его введении в дозе 200 мг/кг. Общее количество собранной желчи у животных данной опытной группы, было на 23% больше, чем в контрольной группе. Экстракт *F. hystrix* в указанной дозе способствовал стимуляции синтеза и выделения холатов с желчью на 28%, а также экскреции холестерина и билирубина на 26% и 16% соответственно по сравнению с таковыми показателями контрольных животных. По данным литературы, выраженную желчегонную активность проявляют кумарины (Ложкин, Саканян, 2006), флавоноиды (Онина, Никонова, 2016) и фенолкарбоновые кислоты (Палий и др., 2014), содержащиеся в испытуемом экстракте.

Установлено, что на фоне азатиоприновой иммуносупрессии экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг проявляет активность по отношению к реакциям клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, а также фагоцитоза макрофагов. При введении исследуемого средства на фоне иммуносупрессии наблюдали достоверное увеличение количества АОК как в абсолютных значениях (в 1,4 раза), так и при расчете на 10^6 спленоцитов (в 1,7 раза) относительно контроля. При исследовании влияния экстракта *F. hystrix* на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытуемое средство восстанавливает индекс данной реакции в условиях азатиоприновой иммуносупрессии, увеличивая его в 1,6 раза по сравнению с контролем. При

исследовании влияния экстракта *F. hystrix* на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов на фоне азатиоприна установлено, что данное средство увеличивает фагоцитарный индекс в 1,9 раза по сравнению с данными в контрольной группе.

В условиях *in vitro* на моделях перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов было установлено, что экстракт *F. hystrix* оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, предотвращая разрушение их плазматической мембраны. При этом IC_{50} для перекисного и осмотического гемолиза составила 0,016 и 0,0029 мкг/мл соответственно. Экстракт *F. hystrix* проявляет антирадикальную активность в отношении стабильного хромоген-радикала DPPH ($IC_{50} = 290$ мкг/мл), а также катион-радикала ABTS ($IC_{50} = 112,4$ мкг/мл). В отношении связывания $O_2^{\cdot-}$ -радикала отмечается выраженное антиоксидантное действие исследуемого фитосредства ($IC_{50} = 32,7$ мкг/мл), превосходящее таковое аскорбиновой кислоты и арбутина, но сопоставимое с кверцетином ($IC_{50} = 35,4$ мкг/мл). В эксперименте показано, что исследуемый экстракт обладает Fe^{2+} -хелатирующей активностью ($IC_{50} = 2,01$ мг/мл), превышающей таковую кверцетина, рутина и арбутина. Из числа производных кумаринов – умбеллиферон и скополетин являются железо-связывающими хелаторами, ингибируют катализируемое железом образование АФК и защищают клетки от повреждения (Brumbarova et al., 2015; Huyut et al., 2017; Mazimba, 2017; Tomasz et al., 2017).

Фармакотерапевтическая эффективность экстракта *Ferulopsis hystrix* при экспериментальных повреждениях желудка

Установлено, что экстракт *F. hystrix* на фоне нейрогенной гастропатии проявляет гастропротективный эффект, ограничивая развитие деструкций в СОЖ.

Результаты, представленные на рисунке 1, показывают, что на фоне 24-часовой иммобилизации у контрольных животных и крыс, получавших экстракт *F. hystrix* в дозах 50 и 100 мг/кг (I и II опытные группы), в СОЖ развиваются все виды деструкций – кровоизлияния, точечные и полосовидные эрозии. При этом точечные эрозии отмечали у 75% и 50% животных I и II опытных групп; индекс Паулса для них был ниже в 3,6 и 2,3 раза соответственно контрольного значения. Полосовидные эрозии в I опытной группе, так же, как и в контрольной группе, выявляли у 50% животных, при этом среднее число данных деструкций и индекс Паулса для них были на 25% ниже, чем в контроле. Во II опытной группе полосовидные эрозии развивались у трех животных; индекс Паулса составил 0,2 против 0,4 – в контроле. Наиболее выраженное гастропротективное влияние на фоне острого стресса экстракт *F. hystrix* проявляет в дозе 200 мг/кг. Выраженных деструктивных изменений – эрозий и полосовидных язв, у животных III опытной группы не отмечали; у 89% животных наблюдали кровоизлияния, индекс Паулса для них был ниже показателя контрольных животных в 2,7 раза.

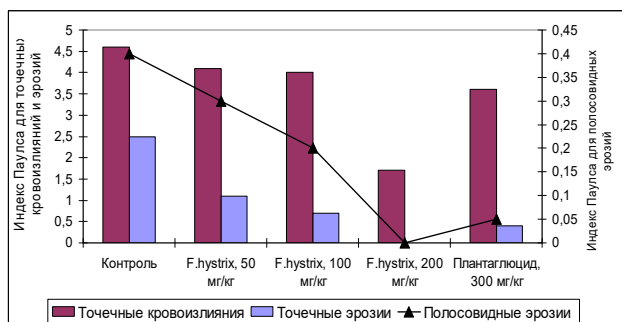


Рисунок 1. Влияние экстракта *F. hystrix* и плантаглюцида на выраженность повреждений в слизистой оболочке желудка белых крыс при нейрогенной гастропатии.

Данные патоморфологических исследований показали, что в СОЖ животных контрольной группы на фоне выраженных дистрофических изменений выявляется значительное количество поверхностных и глубоких эрозий, их глубина, по данным морфометрии, в среднем равна $926,5 \pm 73,45$ мкм, что составляет 84% от высоты СОЖ ($1098,9 \pm 102,22$ мкм). У животных, получавших экстракт *F. hystrix*, структурные изменения отмечали в поверхностно-ямочном эпителии и апикальных слоях собственной пластинки СОЖ. Глубина эрозий у животных, получавших фитоэкстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, была меньше на 43% и 80% соответственно таковой у контрольных животных.

Полученные результаты свидетельствуют, что экстракт *F. hystrix* ингибирует процессы ПОЛ, индуцированные иммобилизационным стрессом, и способствует активации АОС организма. При введении исследуемого средства в дозах 100 и 200 мг/кг в условиях иммобилизационного стресса содержание МДА снижается в среднем на 37%, активность каталазы повышается в 2,0 раза, содержание GSH – в 2,6 раза и активность SOD – в 3,8 и 2,8 раза соответственно по сравнению с показателями контрольных животных.

Установлено, что экстракт *F. hystrix* в диапазоне доз 100-300 мг/кг проявляет гастропротективное действие, ограничивая развитие эрозивных повреждений, воспалительных реакций и нарушений микроциркуляции в СОЖ, индуцированных введением преднизолона.

На фоне однократного введения преднизолона у 100 % животных контрольной группы формируются точечные эрозии (< 5 мм), у 80 % – полосовидные эрозии (> 5 мм); длина последних достигает 10 мм. При микроскопическом исследовании желудка контрольных животных отмечали эрозивные дефекты, имеющие вид широкого тяжа большой протяженностью, расположенного параллельно поверхности мышечной пластинки СОЖ, а также эрозии воронкообразной формы, в большинстве случаев, проникающих на $\frac{3}{4}$ в СОЖ. По краям и на дне эрозий, на границе с сохранившейся слизистой, выявляли выраженную лейкоцитарную инфильтрацию и нарушения микроциркуляции в виде плазморрагий, сладж-феномена и микротромбоза.

Наиболее выраженное гастропротективное действие на фоне стероидной гастропатии экстракт *F. hystrix* проявляет в дозах 100-300 мг/кг (II-IV

опытные группы). У 20 % животных данных опытных групп в СОЖ отмечается умеренный отек, при этом сохраняется складчатость, отсутствуют не только язвенные дефекты, а также петехии. Точечные эрозии во II и IV опытных группах наблюдали у 40% ($p < 0,05$) животных, в III опытной группе – у 60% ($p < 0,05$); индекс Паулса для данных деструкций у крыс, получавших экстракт в дозах 100 мг/кг и 300 мг/кг, был ниже в 7,5 раза, в дозе 200 мг/кг – в 5,0 раз показателя контрольных животных (Рисунок 2). Полосовидные эрозии выявляли у 20 % ($p < 0,01$) животных II и IV опытных групп и у 40% ($p < 0,05$) – III опытной группы, при этом их длина не превышает 7 мм. Индекс Паулса для полосовидных эрозий у животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг, был ниже в 8,0; 4,0 и 16,0 раз показателя контрольных животных. Гастропротективное влияние экстракта в дозе 50 мг/кг (I опытная группа) соответствует таковому у плантаглюцида. Патоморфологические исследования показали, что у животных, получавших исследуемый экстракт, некротическим процессам подвержены апикальные слои собственной пластинки слизистой; глубина эрозий в среднем составляет 25 % от ее толщины. Дно и края эрозий у животных опытных групп ограничены слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией; сладж-феномен и микротромбоз в капиллярах практически не встречали.

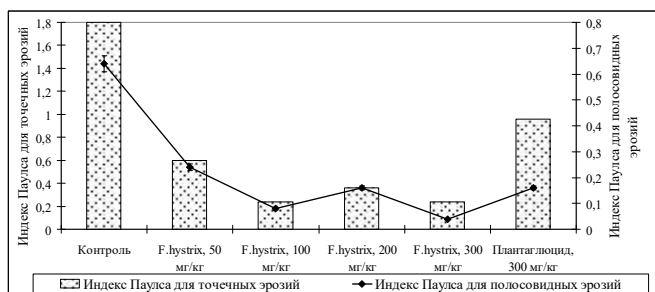


Рисунок 2. Влияние экстракта *F. hystrix* и плантаглюцида на выраженность повреждений в слизистой оболочке желудка белых крыс при стероидной гастропатии.

Установлено, что экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг, проявляет гастропротективное влияние, повышая резистентность СОЖ к действию этанола, ограничивая развитие дистрофических и некротических процессов в покровно-ямочном и железистом эпителиях, препятствуя развитию воспалительных процессов и нарушений микроциркуляции в строме СО.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, на фоне введения этанола у 100% животных контрольной группы в СОЖ развиваются мелкие эрозии (<2 мм), у 80% – крупные эрозии (2 ≤ 5 мм) и у 60% – полосовидные эрозии (>5 мм). При патоморфологическом исследовании в СОЖ контрольных животных выявляли кровоизлияния, глубокие эрозивные дефекты, массивную лейкоцитарную инфильтрацию, плазморрагии, в просветах сосудов – сладж-феномен, эритро- и лейкоцитозы.

У животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг, общее количество деструкций на фоне этаноловой гастропатии составляет 2,5, что в 3,6 раза ниже контрольного показателя. В СОЖ животных опытной груп-

пы отсутствуют полосовидные эрозии, мелкие и крупные эрозии развиваются соответственно у 70% и 50% животных; индекс Паулса для них ниже в 3,6 и 6,0 раза таковых у контрольных животных (Рисунок 3). При микроскопическом исследовании стенки желудка животных данной опытной группы отмечали, что деструктивным изменениям подвержен только поверхностно-ямочный эпителий, в результате десквамации которого формируются мелкие эрозии со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Сосуды микроциркуляторного русла умеренно расширены и полнокровны, в основном с явлениями эритростаза и эритродиapedеза; сладж-феномен и плазморрагии не отмечали.

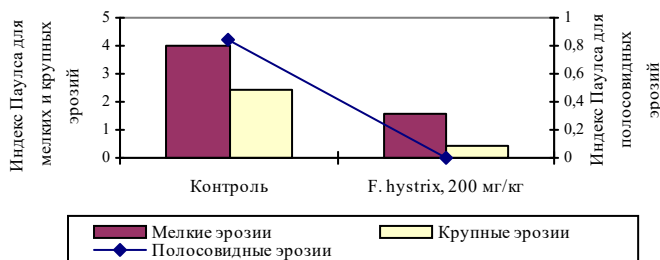


Рисунок 3. Влияние экстракта *F. hystrix* на выраженность повреждений в слизистой оболочке желудка белых крыс при этаноловой гастропатии.

Установлено, что экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг оказывает выраженное антиульцерогенное действие на фоне индометациновой гастропатии, ограничивая развитие дистрофических и некротических процессов, препятствуя развитию воспалительных процессов и нарушений микроциркуляции в стенке желудка. На фоне введения индометацина у 100% животных контрольной группы в СОЖ образуются точечные эрозии и у 80% – полосовидные эрозии; глубина эрозий, по данным морфометрии, в среднем составляет 86% от толщины СОЖ.

Введение животным экстракта *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг снижает количество точечных эрозий, и индекс Паулса для них ниже контрольного показателя на 45% и 49% соответственно (Рисунок 4).

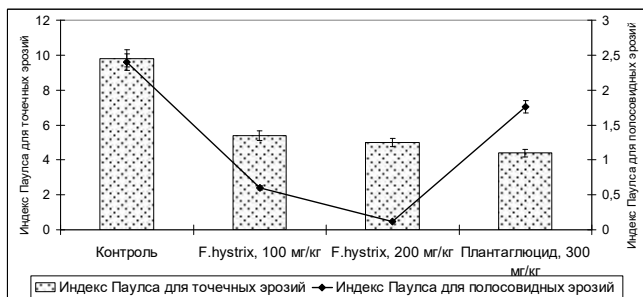


Рисунок 4. Влияние экстракта *F. hystrix* и плантаглюцида на выраженность повреждений в слизистой оболочке желудка белых крыс при индометациновой гастропатии.

Полосовидные эрозии наблюдали у 40% и 20% животных данных опытных групп, при этом наименьшее количество полосовидных эрозий и соответ-

венно индекс Паулса для них отмечали в группе животных, получавших экстракт в дозе 200 мг/кг. Так, если в I и III опытных группах индекс Паулса для данных деструкций был ниже показателя контрольной группы в 3,8 и 1,4 раза, то во II опытной группе – в 20,0 раз относительно контроля. По данным морфометрических исследований средняя глубина эрозий в I и II опытных группах составляет 51% и 22% от толщины СОЖ, что на 35% и 74% ниже контрольного показателя.

Как показали экспериментальные исследования, экстракт *F. hystrix* оказывает влияние на кислотообразующую функцию желудка при моделировании гастропатии по *Shay*. На фоне введения животным экстракта *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг темп желудочной секреции повышается на 32% и 52%, общая кислотность желудочного сока – на 39% и 67%, вследствие чего, показатель дебит-час НСЛ увеличивается в 1,7 и 2,0 раза относительно показателей контрольных животных. Содержание пепсина и дебит-час пепсина у животных данных опытных групп не имеют значимых различий с контрольными показателями; у животных, получавших плантаглолид, наблюдалась тенденция к их повышению.

Установлено, что экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг оказывает гастропротективное влияние на фоне «рефлюкс-гастрита», ограничивая ulcerогенное действие желчи и стимулируя процессы дифференцировки специализированных клеток в СО, тем самым нормализуя кислото- и ферментообразующие функции желудка, а также моторно-эвакуаторную активность ЖКТ.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, длительное введение животным медицинской желчи сопровождается значительными нарушениями функционального состояния желудка, о чем свидетельствует угнетение его кислото- и ферментообразующих функций.

Введение животным экстракта *F. hystrix* на 14 и 28 сутки наблюдения способствует увеличению темпа желудочной секреции (на 39% и 20%), общей кислотности (на 27% и 18%), и, как следствие, повышается показатель дебит-час НСЛ (в 2,0 и 1,4 раза соответственно) относительно контрольных показателей. Увеличение во все сроки наблюдения у животных опытных групп содержания пепсина на 30-38% и дебит-часа пепсина – в 1,6 - 2,0 раза по сравнению с аналогичными показателями контрольных животных указывает на нормализацию у них ферментопродуцирующей функции желудка.

При исследовании влияния экстракта *F. hystrix* на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ установлено, что исследуемое средство способствует в условиях «рефлюкс-гастрита» более быстрому прохождению «метки» (на 18% и 85%) относительно контроля.

Патоморфологические исследования показали, что на 14 сутки в СОЖ животных контрольной группы развиваются структурные изменения, характерные для «рефлюкс-гастрита»: резко уплощенный покровный эпителий, расширение желудочных валиков, увеличение длины желудочных ямок, выраженная гиперплазия ямочного эпителия и появление в фундальных железах фокусов мукоидизации. К 28 суткам наблюдения данные структур-

ные изменения дополнялись интенсивной пролиферацией миоцитов в мышечной пластинке и сосудах СОЖ.

Таблица 1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглоцида на функциональное состояние желудка белых крыс при «рефлюкс-гастрите»

Показатели	Сроки исследования, сутки	Группы животных			
		Интактная (H ₂ O), n=8	Контрольная (желчь + H ₂ O), n=8	Опытная I (желчь + <i>F. hystrix</i>), n=8	Опытная II (желчь + плантаглоцид), n=8
Темп секреции желудочного сока, мл/ч/100г	14	0,64±0,02	0,33±0,04	0,46±0,03	0,49±0,02
	28		0,50±0,03	0,60±0,05	0,61±0,04
Общая кислотность, ед. Михаэлиса	14	127,1±1,69	75,0±2,37	95,0±2,37	98,9±11,10
	28		90,0±2,37	106,3±6,29	111,3±5,18
Дебит-час HCL, мг/100г/ч	14	3,0±0,08	0,9±0,05	1,6±0,11	1,8±0,26
	28		1,6±0,08	2,3±0,14	2,5±0,24
Пепсин, мг/мл	14	16,9±1,49	6,3±1,10	8,2±0,53	8,3±0,44
	28		6,0±0,53	8,3±0,49	8,3±0,41
Дебит-час пепсина, мг/100г/ч	14	10,9±1,06	2,1±0,35	3,8±0,33	4,1±0,24
	28		3,0±0,24	4,8±0,29	5,0±0,41

Примечание: * – различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при P < 0,05; n – число животных в группе.

На фоне введения животным экстракта *F. hystrix*, морфологические признаки в СОЖ, характерные для «рефлюкс-гастрита», менее выражены, чем в контроле во все сроки наблюдения. Покровный эпителий приближается к кубическому, желудочные валики имеют нормальное строение, глубина желудочных ямок значительно меньше, чем в контроле. У животных опытных групп на гистологических срезах, окрашенных толуидиновым синим, мукоид выявляется как в покровно-ямочных эпителиоцитах, так и клетках фундальных желез. На 28 сутки наблюдения не выявляли гиперплазию мышечной пластинки и пролиферацию миоцитов в сосудах СОЖ животных, получавших испытуемый экстракт.

Морфофункциональные изменения в СОЖ у животных контрольной группы сопровождаются выраженной индукцией процессов СРО биомолекул и снижением активности ферментов АОС организма. Введение животным экстракта *F. hystrix* способствует снижению содержания МДА (на 17% и 25%), повышению активности каталазы (на 16% и 27%), активности SOD (в среднем на 33%) и содержания GSH (на 19%) по сравнению с аналогичными показателями контрольных животных.

Установлено, что экстракт *F. hystrix* обладает выраженной антиульцерогенной активностью при хронической ацетатной язве, способствуя созреванию грануляционной ткани, более ранней эпителизации язвенного дефекта и формирования железистого эпителия, и как следствие нормализации

кислото- и ферментообразующих функций желудка.

Исследования показали, что при моделировании хронической ацетатной язвы у животных всех групп на 7 сутки наблюдения в стенке желудка развиваются язвы округлой формы. На 14 сутки наблюдения язвенные дефекты сохраняются у всех животных контрольной группы; площадь их двукратно уменьшается относительно 7 суток (Рисунок 5). У животных, получавших экстракт *F. hystrix*, на 7 и 14 сутки наблюдения площадь язвенного дефекта ниже таковой контрольных животных на 33% и 40% соответственно. На 28 сутки эксперимента у большинства животных на месте язвенного дефекта наблюдается вновь образованная СОЖ, при этом у 20 % животных контрольной группы сохранялся язвенный дефект.

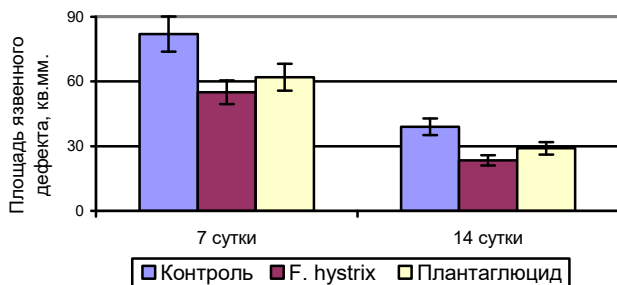


Рисунок 5. Влияние экстракта *F. hystrix* и плантаглюцида на размеры язвенного дефекта в стенке желудка белых крыс при хронической ацетатной язве.

Патоморфологические исследования показали, что на 7 сутки наблюдения структурные изменения в стенке желудка животных как контрольной, так и опытных групп не имели резкого отличия. В язвенном дефекте дифференцировали 4 зоны: экссудации, фибриноидного некроза, грануляционной ткани и рубца. При этом если у животных контрольной группы вблизи язвенного дефекта отмечали выраженные нарушения микроциркуляции, в виде фибриноидного некроза стенок сосудов и тромбоза, то у животных, получавших испытуемый фитогэкстракт, сосудистые изменения характеризовались только полнокровием сосудов с явлениями периваскулярного отека и воспаления. На 14 сутки у контрольных животных отторжение некротических масс было неполное, под некротическим слоем сохранялся тонкий слой фибриноида. Грануляционная ткань, граничащая с фибриноидом, характеризовалась наименьшей зрелостью и наибольшей степенью воспалительных проявлений. Эпителизация наблюдалась только на периферии язвенного дефекта. У животных, получавших экстракт *F. hystrix*, дно язвы было полностью очищено от некротических масс, фибриноид замещен грануляционной тканью. У большинства животных опытной группы наплывающий эпителий практически достигал центра язвенного дефекта. На 28 сутки у животных, получавших экстракт *F. hystrix*, в новообразованной СОЖ покровный эпителий полностью регенерировал, желудочные ямки были укорочены, кистозно-расширенных желез было значительно меньше, чем в контроле. Фиброз собственной пластинки в отличие контрольной группы был слабо выражен, мышечная пластинка СОЖ восстановилась без рубца.

Результаты биохимических исследований показали, что, начиная с 14 суток у животных, получавших экстракт *F. hystrix*, отмечается восстановление функциональной активности СОЖ: темп желудочной секреции повышается на 18 %, общая кислотность и дебит-час НСІ возрастают в 1,5 и 1,2 раза соответственно по сравнению с контрольными показателями. На 28 сутки наблюдения у животных опытных групп дебит-час НСІ и темп желудочной секреции достигают значения физиологической нормы, содержание и дебит-час пепсина возрастают в 3,6 и 4,6 раза соответственно по сравнению с показателями у контрольных животных.

Во все сроки наблюдения (7, 14 и 28 сутки) у животных, принимавших экстракт *F. hystrix*, отмечали менее выраженные признаки оксидативного стресса, в частности, содержание МДА было ниже на 20%, 44% и 16% показателей контрольных животных. На фоне ингибирования ПОЛ испытуемый экстракт способствует увеличению активности ферментов АОС – SOD (на 20-30%) и каталазы (в среднем на 32%), а также повышению содержания GSH (на 17-20%) относительно контрольных показателей.

Гастропротективное действие индивидуальных соединений, выделенных из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix*

Установлено, что выделенные из корневищ с корнями *F. hystrix* соединения – арабиногалактан, скиммин и пеуценидин, оказывают гастропротективное влияние при стероидной и индометациновой гастропатии.

На фоне индометациновой гастропатии у 100% животных всех опытных групп, так же как и в контрольной группе, наблюдали мелкие эрозии, при этом среднее их количество и соответственно индекс Паулса для них были на 22-48% ниже контрольного показателя. У животных, получавших арабиногалактан во всех исследуемых дозах, индекс Паулса для крупных эрозий был ниже в 1,4-1,7 раза показателя контрольных животных, кумарины – в 3,1-10,0 раз. Ни у одного животного, получавшего пеуценидин во всех исследуемых дозах и арабиногалактан в дозе 30 мг/кг, не были выявлены полосовидные эрозии. Единичные полосовидные эрозии отмечали у животных, получавших скиммин в дозах 1 и 3 мг/кг и арабиногалактан в дозе 10 мг/кг; индекс Паулса для них был в 6,7; 4,0 и 10,0 раз соответственно ниже такового показателя в контроле. При этом если общее количество деструкций у животных, получавших скиммин и пеуценидин, было меньше контрольного показателя в 2-3 раза, то арабиногалактан – лишь на 30%.

На фоне преднизолоновой гастропатии общее количество деструкций в СОЖ у животных опытных групп было в среднем в 2,0 раза ($p < 0,01$) ниже показателя контрольных животных. Введение скиммина в дозе 1 мг/кг и пеуценидина в дозах 16 и 48 мг/кг предотвращало образование полосовидных эрозий. У животных данных опытных групп крупные эрозии отмечали только у 50% животных, индекс Паулса для них был в среднем на 80% ниже показателя контрольных животных. На фоне введения арабиногалактана крупные эрозии в СОЖ формировались соответственно у 75% и 50%, полосовидные эрозии – у 25% и 50% животных; индекс Паулса для крупных эро-

зий был ниже в среднем на 70%, для полосовидных эрозий – на 50-90% показателя у контрольных животных.

Заключение

Таким образом, экстракт сухой из корневищ с корнями *F. hystrix* проявляет антиэкссудативное действие, снижая степень экссудации, индуцированной каррагинаном и формалином, а также антиальтеративное действие, ограничивая повреждение тканей флогенным агентом и ускоряя процессы репаративной регенерации. Экстракт *F. hystrix* снижает скорость агрегации тромбоцитов, увеличивает время кровотечения и предотвращает тромбообразование. Испыгуемый фитозэкстракт обладает анальгезирующим и спазмолитическим действием; стимулирует моторно-эвакуаторную активность ЖКТ, обладает желчегонной активностью, увеличивая скорость секреции желчи, стимулируя синтез и выделение холатов с желчью, а также экскрецию холестерина и билирубина. На фоне азатиоприновой иммуносупрессии экстракт *F. hystrix* проявляет эффективность по отношению к реакциям клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, а также стимулирует фагоцитоз макрофагов. Растительное средство в условиях *in vitro* ингибирует ПОЛ, способствуя стабилизации структурных и функциональных свойств липидного бислоя клеточных мембран эритроцитов, а также оказывает радикал-связывающую активность в отношении реакционно-активных молекул.

Экстракт *F. hystrix* в диапазоне доз 50-300 мг/кг обладает гастропротективным влиянием на фоне острых повреждений желудка (этаноловая, стероидная, нейрогенная и индометациновая гастропатии, повреждение СОЖ по Shay), повышая резистентность СОЖ к действию агрессивных факторов, препятствуя развитию дистрофических и некротических процессов, нарушений микроциркуляции, а также воспалительных реакций в стенке желудка белых крыс.

Введение животным экстракта *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг на фоне «рефлюкс-гастрита» ограничивает ulcerогенное действие желчи, стимулирует процессы дифференцировки специализированных клеток СОЖ, нормализует темп желудочной секреции, кислото- и ферментообразующие функции желудка, а также моторно-эвакуаторную деятельность ЖКТ. На фоне хронической ацетатной язвы экстракт *F. hystrix* предотвращает развитие дистрофических, некротических и воспалительных процессов в стенке желудка, способствует более раннему отторжению некротических масс, созреванию грануляционной ткани, эпителизации язвенного дефекта, практически полному восстановлению структуры СОЖ и, как следствие, нормализации кислото- и ферментообразующих функций желудка.

Исследование гастропротективной активности выделенных из корневищ с корнями *F. hystrix* индивидуальных веществ (скиммин, пеуценидин и арабиногалактан) выявило их способность ограничивать деструкции в СОЖ при индометациновой и стероидной гастропатии. При этом наиболее выраженный гастропротективный эффект отмечен при введении белым крысам кумаринов – скиммина и пеуценидина.

Выявленное гастропротективное действие экстракта *F. hystrix* обусловлено содержанием в нем фенольных соединений, в частности, кумаринов и флавоноидов, обладающих антиоксидантным, противовоспалительным, антикоагулирующим и др. действиями (Потапова и др., 2016; Barot et al., 2015; Grover, Jachak, 2015; Lei et al., 2015; Akram, Rashid, 2017; Hussain et al., 2019). Известно, что фенольные соединения, понижая свертывающие свойства крови и препятствуя образованию тромбов, улучшают микроциркуляцию тканей, тем самым повышают метаболическую активность клеток покровно-эпителиального пласта, их способность противостоять различным факторам ulcerогенеза, а также ограничивать развитие воспалительной реакции и ускорять заживление эрозивно-язвенных повреждений в СОЖ (Шахмарданова и др., 2016; Mohammad, 2015).

Гастропротективный эффект экстракта *F. hystrix*, очевидно, во многом обусловлен его способностью инактивировать реакционно-активные молекулы (гидроксильный радикал, супероксид анион-радикал, металлы переменной валентности и т.д.), ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомолекул, повышать активность ферментов АОС организма и стабилизировать клеточные мембраны. Биологически активные вещества – кумарины (Jamuna et al., 2015; Al-Majedy et al., 2017; Germoush et al., 2018; Kaur et al., 2019), флавоноиды (Потапова и др., 2016), жирные кислоты (Гасымова и др., 2017) и эфирные масла (Samar et al., 2017), входящие в состав фитоэкстракта, стимулируют активность антиоксидантных ферментов, восстанавливая клеточные и субклеточные мембраны, взаимодействуя со свободными радикалами, способны прямо или косвенно ингибировать или предупреждать ПОЛ, тем самым и апоптоз клеток, и как следствие, ограничивать развитие повреждений в СОЖ.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой *F. hystrix* в экспериментально-терапевтических дозах оказывает противовоспалительное, антиагрегантное, противотромбическое, спазмолитическое, анальгезирующее, иммуномодулирующее, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действия, стимулирует моторно-эвакуаторную деятельность желудочно-кишечного тракта.
2. Экстракт сухой *F. hystrix* проявляет гастропротективное влияние при острых повреждениях желудка, повышая резистентность слизистой оболочки к действию ulcerогенных факторов, препятствуя развитию дистрофических и некротических процессов, нарушениям микроциркуляции.
3. Введение животным экстракта *F. hystrix* на фоне «рефлюкс-гастрита» ограничивает ulcerогенное действие желчи, стимулирует дифференцировку клеток слизистой оболочки желудка; при хронической ацетатной язве способствует созреванию грануляционной ткани, эпителизации язвенного дефекта, нормализации моторно-эвакуаторной деятельности желудочно-кишечного тракта, кислото- и ферментообразующих функций желудка.
4. Индивидуальные соединения (скиммин, пеуценидин и арабиногалактан), выделенные из корневищ с корнями *F. hystrix*, вносят существенный вклад в

проявление гастропротективного эффекта полученного экстракта при стероидной и индометациновой гастропатиях.

Список опубликованных работ

1. Салчак С.М. Оценка гастропротективного действия феруловидки шетиистой при повреждении желудка у белых крыс / С.М. Салчак, А.А. Торопова, К.Д. Аракчаа, Я.Г. Разуваева, И.Г. Николаева // Сборник трудов V научно-практической конференции аспирантов и молодых учёных «Молодые учёные и фармация XXI века». – М., 2017. – С. 183-187.
2. Салчак С.М. *Ferulopsis hystrix* – перспективное лекарственное средство в гастроэнтерологии / С.М. Салчак, К.Д. Аракчаа, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // Научные труды II конгресса по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС. – М., 2017. – С. 178-180.
3. Салчак С.М. Стресспротективное и антиоксидантное действие экстракта сухого из корней чуксугбая / С.М. Салчак, А.А. Торопова, К.Д. Аракчаа, Я.Г. Разуваева, И.Г. Николаева // Материалы III международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов». – Кызыл, 2017. – С. 93-96.
4. Salchak S.M. Strees-protective and antioxidant effect of the dry extract *Ferulopsis hystrix* / S.M. Salchak, A.A. Toropova, K.D. Arakchaa, Ya.G. Razuvaeva, I.G. Nikolaeva // Journal of Traditional Mongolian Medicine. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P.117-119.
5. Салчак С.М. Морфофункциональная оценка гастропротективного действия *Ferulopsis hystrix* / С.М. Салчак, Я.Г. Разуваева, К.Д. Аракчаа, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // Морфология. – 2018. – Т.153, № 3. – С. 243-244.
6. Салчак С.М. Антиэкссудативная активность *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov / С.М. Салчак, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, К.Д. Аракчаа // Наука и инновация. – 2018. – № 1. – С. 205-208.
7. Салчак С.М. Оценка желчегонной активности экстракта *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov / С.М. Салчак, З.Г. Самбуева, Я.Г. Разуваева, К.Д. Аракчаа, И.Г. Николаева // Сборник трудов международной научной конференции «Перспективы лекарственного растениеводства». – М., 2018. – С. 684-687.
8. Пат. 2679310 Российская Федерация, МПК А61К36/23 (2006.01). Способ получения средства, обладающего гастропротективной, противовоспалительной, антиоксидантной активностью/ К.Д. Аракчаа, С.М. Николаев, С.М. Салчак, Я.Г. Разуваева, И.Г. Николаева, А.А. Торопова, Г.Г. Николаева; заявитель и патентообладатель: НИИ медико-социальных проблем и управления Республик Тывы (RU), ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (RU). – № 2018110207; заявл. 22.03.2018; опубл. 07.02.2019, Бюл. № 4. – 12 с.
9. Салчак С.М. Оценка фармакологических свойств экстракта сухого

Ferulopsis hystrix / С.М. Салчак, Я.Г. Разуваева, К.Д. Аракчаа, А.А. Торопова, З.Г. Самбуева, И.Г. Николаева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – №1 (23). – С. 63-68.

10. Салчак С.М. Фармакологические свойства *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov / С.М. Салчак, К.Д. Аракчаа, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева, И.Г. Николаева // Материалы IV международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов: опыт и перспективы использования в целях профилактики заболеваний, лечения и реабилитации больных». – Кызыл, 2019. – С. 81-84.

11. Салчак С.М. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov при экспериментальной индометациновой гастропатии / С.М. Салчак, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, К.Д. Аракчаа, Д.Н. Оленников // **Вопросы биологической, фармацевтической и медицинской химии**. – 2019. – Т. 22, № 8. – С. 47-52.

12. Salchak S.M. The gastroprotective effect of *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov dry extract / S.M. Salchak, Ya.G. Razuvaeva, A.A. Toropova, K.D. Arakchaa, I.G. Nikolaeva // Proceedings of the IX international research to practice conference «Traditional Medicine: Ways of Consolidation with Modern Health Care». – Ulan-Ude, 2019. – P. 128-129.

13. Салчак С.М. Влияние феруловидки щетинистой на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему белых крыс при остром стрессе / С.М. Салчак, А.А.Торопова, Я.Г. Разуваева, К.Д. Аракчаа // Материалы VII научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения». – М., 2019. – С. 488-494.

14. Салчак С.М. Гастропротективное действие экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov / С.М. Салчак, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, К.Д. Аракчаа, И.Г. Николаева, Д.Н. Оленников // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2020. – № 2. – С. 12-16.

15. Салчак С.М., Морфофункциональная оценка гастропротективного действия экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov при нейрогенной язве / С.М. Салчак, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, К.Д. Аракчаа // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2020. – Т. 175, № 3. – P. 71–75.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОК – антителообразующие клетки; **АОС** – антиоксидантная система; **АЧТВ** - активированное частичное тромбластиновое время; **БАВ** – биологически активные вещества; **ГЗТ** – гиперчувствительность замедленного типа; **ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт; **МДА** - малоновый диальдегид; **ПОЛ** – перекисное окисление липидов; **СО** – слизистая оболочка; **СОЖ** – слизистая оболочка желудка; **СРО** – свободно-радикальное окисление; **ЯБ** – язвенная болезнь; **СОХ** – циклооксигеназа; **GSH** – восстановленный глутатион; **SOD** – супероксиддисмутаза.