

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



ТУГАРИНА ЮЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ
ЭКСТРАКТА СУХОГО ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ
ЛЕВЗЕИ ОДНОЦВЕТКОВОЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ИММУНОДЕФИЦИТЕ**

3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук, доцент

Хобракова Валентина Бимбаевна

Улан-Удэ – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Характеристика и этиология приобретенных иммунодефицитов.....	12
1.2. Коррекция иммунодефицитных состояний с использованием растительных лекарственных средств.....	16
1.3. Влияние индивидуальных веществ лекарственных растений на иммунитет.....	25
1.3.1. Растительные полисахариды.....	25
1.3.2. Растительные полифенольные соединения	31
1.3.3. Фитоэкдистероиды.....	38
1.4. Характеристика <i>Rhaponticum uniflorum</i> (L.) DC.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
3.1. Влияние экстракта <i>Rhaponticum uniflorum</i> на показатели иммунной системы интактных животных	57
3.2. Влияние экстракта <i>Rhaponticum uniflorum</i> на состояние иммунной системы мышей, подвергнутых иммунодефициту, вызванному циклофосфаном.....	64
3.2.1. Оценка влияния экстракта <i>Rhaponticum uniflorum</i> на массу и клеточность иммунных органов мышей на фоне циклофосфановой иммуносупрессии.....	64
3.2.2. Исследование влияния экстракта <i>Rhaponticum uniflorum</i> на показатели гуморального звена иммунного ответа на фоне циклофосфановой иммуносупрессии.....	66
3.2.3. Определение влияния экстракта <i>Rhaponticum uniflorum</i> на показатели клеточного звена иммунного ответа на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном.....	67
3.2.4. Исследование влияния экстракта <i>Rhaponticum uniflorum</i> на фагоцитарную активность макрофагов в отношении частиц коллоидной туши.....	69

3.2.5. Оценка антигенпрезентирующей способности макрофагов под влиянием экстракта <i>Rhaponticum uniflorum</i> на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном.....	70
3.2.6. Оценка морфофункционального состояния тимуса и селезенки при введении мышам экстракта <i>Rhaponticum uniflorum</i> на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном	71
3.3. Исследование антиоксидантных свойств экстракта <i>Rhaponticum uniflorum</i> на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном.....	80
3.4. Оценка иммуномодулирующих свойств индивидуальных соединений, выделенных из надземной части <i>Rhaponticum uniflorum</i> , на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном.....	83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном увеличении числа больных с нарушениями функции иммунной системы (Кузьмина, 2017; Трошина, 2020; Шабашова, 2023; Chovancová, 2019; Tuano, 2021). Известно, что вторичная иммунная недостаточность не связана с генетическим блоком какого-либо звена иммунитета, а развивается под воздействием самых разнообразных повреждающих факторов. К данным факторам можно отнести применение медикаментозных средств, в том числе цитостатиков, антибиотиков и др., лучевое воздействие, неблагоприятную экологическую обстановку, острые или хронические стрессовые ситуации, нервно-эмоциональные перегрузки, заражение новыми и вновь появляющимися патогенами, в том числе вирусом SARS-CoV-2 и др. (Вознесенский, 2022; Vonagura, 2020; Karen, 2021; Tuano, 2021; Ballow, 2022). В связи с этим, продолжается поиск эффективных, экономически доступных методов лечения и профилактики вторичных иммунодефицитных состояний, в том числе, разработка новых безопасных и эффективных лекарственных иммуномодуляторов (Шур, 2019; Зупарова, 2021; Лупанова, 2021; Jantan, 2015; Stanescu, 2016; Li, 2017; Qian, 2017).

В настоящее время диапазон иммуномодуляторов представлен, в основном, синтетическими лекарственными средствами, широкодоступными на фармацевтическом рынке. Однако, большинство из них вызывает множество побочных эффектов, которые также усиливаются с течением времени, отрицательно влияют на организм и имеют строго направленное действие (Guo, 2018; Behl, 2021). Растительные иммуномодуляторы, наряду с высокой эффективностью, обладают более физиологичным и комплексным воздействием на организм, низкой токсичностью, отсутствием побочных реакций, а также широким спектром действия благодаря наличию в них биологически активных веществ (БАВ): фенольных соединений, полисахаридов, тритерпеноидов, экидистероидов и др., обладающих выраженными иммуномодулирующими свойствами (Шахмурова, 2013; Куркин, 2015; Тимофеев, 2016; Zhou, 2018; Nagoor, 2021; Zebeaman et al., 2023). В связи с вышеизложенным, актуальным представляется поиск новых

эффективных и безопасных иммуномодуляторов, созданных на основе растительного сырья, для включения их в комплексную фармакотерапию и профилактику иммунодефицитных состояний.

Одним из перспективных источников сырья для создания растительных иммуномодуляторов, обладающих высокой эффективностью и безопасностью, является травянистое растение левзея одноцветковая, *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC, семейство Астровых (*Asteraceae*), распространенное на территории Российской Федерации в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке (Оленников, 2018; Симонова, 2019; Skała, 2016). *R. uniflorum* широко используется в традиционной медицине Китая и Монголии как детоксикационное, противоопухолевое и тонизирующее средство, спиртовые настойки *R. uniflorum* обладают ноотропными и гепатопротекторными свойствами (Елизарова, 2017; Разуваева и др., 2020; Маркова и др., 2022; Оленников, 2022; Chen et al., 2017; Ну, 2022; Zhen, 2022). Экстракты, полученные из надземной и подземной частей *R. uniflorum*, проявляют адаптогенное действие при эмоциональном и иммобилизационном стрессах; экстракт из листьев оказывает нейропротективное влияние; экстракт, выделенный из подземной части растения, восстанавливает параметры основных звеньев иммунной системы при азатиоприновой иммуносупрессии (Татарина, 2017; Хобракова и др., 2017; Разуваева, 2020; Шантанова и др., 2020, 2021; Маркова, 2022). В связи с этим, в Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН разработан экстракт сухой из надземной части *R. uniflorum*, представляющий собой сумму экстрактивных веществ: экидистероидов, флавоноидов, фенилпропаноидов, полисахаридов, дубильных веществ, фенолкарбоновых, оксикоричных кислот, тритерпеновых сапонинов, кумаринов и др. (Nikolaeva et al., 2014). Основными действующими веществами данного растения являются экидистероиды (экидистерон, рапонтистерон, 2-дезоксидезоксиэкидизон), фенилпропаноиды и полисахариды, обладающие высокой биологической активностью, в том числе, иммуномодулирующими свойствами.

Данные литературы, касающиеся исследования спектра фармакологической активности извлечений *R. uniflorum*, относятся преимущественно к лекарственным

средствам из корневищ растения в виде экстрактов и отваров (Olennikov, Kashenko, 2018). Представляет интерес исследовать экстракт левзеи одноцветковой, полученный из надземной части, а также выделенные из нее индивидуальные вещества на предмет наличия у них иммуномодулирующих свойств при экспериментальном иммунодефиците.

Степень разработанности проблемы. Российский фармацевтический рынок представлен более 70 наименованиями иммуномодуляторов / иммуностимуляторов. Более 80% от общего перечня иммуотропных средств растительного происхождения составляют лекарственные средства из растений рода *Echinacea* (Дутова, 2016). Кроме того, многочисленными исследованиями доказано иммуностимулирующее действие извлечений из растений группы адаптогенов; наиболее изучены *Rhodiola rosea* и *Eleuterococcus senticosus* (Куркин и др., 2014).

Зарубежными учеными M. Zebeaman et al. (2023) идентифицировано 150 лекарственных растений для поиска новых иммуномодуляторов, среди которых первое место занимает семейство *Asteraceae*, представленное 18 видами растений (12%), далее *Apiaceae* (4,7%, 7 растений), *Fabaceae* (4%, 6 растений), *Araliaceae* (4%, 6 растений), *Cucurbitaceae* (3,3%, 5 растений) и *Orobanchaceae* (2,7%, 4 растения). В целом, из растений, изученных на предмет наличия иммуномодулирующей активности, 40% видов растений принадлежат к семейству *Asteraceae*. На международном фармацевтическом рынке известны следующие препараты традиционной индийской медицины, полученные на основе растительного сырья: «Vivartana», «Chyawanprash», «Brahma Rasayana», «IM-133» и «Septilin» (Zebeaman et al., 2023).

В последние годы проводятся исследования по поиску эффективных иммуномодуляторов среди дикорастущих и культивируемых растений, например, *Leuzea carthamoides*, *Taraxacum officinale*, *Matricaria recutita*, *Capsella bursa-pastoris*, *Nyctanthes abrortristis*, *Bassia longifolia*, *Gmelina arborea*, *Pterocarpus erinaceus* и др. (Игамбердиева, 2015; Дутова, 2016; Ивановский, 2017; Mahamat et al., 2018; Zimmermann-Klemd et al., 2019; Kumar, 2022). Кроме того, установлено

иммуотропное действие индивидуальных веществ (полисахаридов, фенольных соединений, фенилпропаноидов, элдистероидов и др.), выделенных из лекарственных растений (*Lycium barbarum*, *Lycium ruthenicum*, *Helichrysum maracandicum*, *Plantago lanceolata*, *Astragalus membranaceus* и др.) (Секинаева, 2018; Ахмедова, 2022; Zhou et al., 2017; Ji et al., 2019).

Несмотря на многочисленные сведения литературы о наличии иммуотропных свойств извлечений из многих лекарственных растений, механизмы их действия изучены недостаточно (Борщук, 2016; Дутова, 2016; Маркова, 2019; Фроленок, 2023; Catanzaro et al., 2018; Zebeaman, 2023). В связи с чем, актуальным является разработка новых эффективных иммуномодуляторов растительного происхождения и оценка механизмов их действия.

Целью исследования явилось определение иммуномодулирующего действия экстракта сухого и выделенных индивидуальных соединений из надземной части *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC при экспериментальном иммунодефиците, вызванном циклофосфаном.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1) определить влияние экстракта из надземной части *R. uniflorum* на гуморальный иммунитет у интактных животных и мышей, подвергнутых иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном;

2) оценить состояние клеточного звена иммунитета на интактных мышах и мышах с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией под влиянием экстракта *R. uniflorum*;

3) изучить влияние экстракта *R. uniflorum* на макрофагальный иммунитет интактных животных и на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном;

4) определить морфофункциональное состояние тимуса и селезенки мышей при введении экстракта *R. uniflorum* на фоне экспериментальной иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном;

5) изучить влияние биологически активных веществ, выделенных из надземной части *R. uniflorum*, на состояние основных звеньев иммунной системы при циклофосфановой иммуносупрессии;

б) определить антиоксидантные свойства экстракта *R. uniflorum* при циклофосфановой иммунодепрессии.

Научная новизна. В работе впервые установлена выраженная иммуномодулирующая активность экстракта сухого и БАВ из надземной части *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC при экспериментальном вторичном иммунодефиците, вызванном цитостатиком циклофосфаном. Показано, что курсовое внутрижелудочное введение животным экстракта сухого *R. uniflorum* в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг ослабляет угнетающее действие циклофосфана, что проявляется в восстановлении показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также функциональной активности макрофагов до уровня таковых у интактных животных. Введение экстракта *R. uniflorum* мышам на фоне иммуносупрессии, индуцированной циклофосфаном, уменьшает выраженность деструктивных процессов в тимусе и селезенке, вызванных введением цитостатика, способствует усилению пролиферации и дифференцировки лимфоцитов. Введение мышам, находящимся в состоянии циклофосфановой иммуносупрессии, выделенных из *R. uniflorum* индивидуальных веществ (5-*O*-кофеилхинной кислоты, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэкдизона) способствует восстановлению показателей иммунитета в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, антителообразования и фагоцитоза перитонеальных макрофагов. Наиболее выраженное действие в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа проявляют арабино-3,6-галактан и 5-*O*-кофеилхинная кислота, а в отношении фагоцитоза - 20-гидроксиэкдизон.

Показано, что экстракт *R. uniflorum* не оказывает отрицательного влияния на процессы антителообразования, выраженность реакций гиперчувствительности замедленного типа и фагоцитоза перитонеальных макрофагов, а также на пролиферативную активность ConA- и LPS-стимулированных лимфоцитов у интактных животных.

Имуномодулирующее действие экстракта *R. uniflorum*, по-видимому, обусловлено его способностью стабилизировать мембраны иммунокомпетентных

клеток и снижать в них интенсивность свободнорадикальных процессов, а также усиливать активность ферментов антиоксидантной системы.

Исследуемый экстракт *R. uniflorum* по своему действию не уступает таковому референтного препарата - экстракта *Echinacea purpurea* L.

Практическая значимость работы. Полученные результаты исследований обосновывают целесообразность коррекции вторичных иммунодефицитов растительными средствами - экстрактом сухим из надземной части *R. uniflorum* и выделенными из нее индивидуальными веществами, что дает возможность рекомендовать их для создания новых эффективных и безопасных растительных иммуномодулирующих препаратов. Материалы исследований применяются в учебном процессе на кафедрах общей патологии человека; фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ.

Основные положения, выносимые на защиту:

- экстракт из надземной части *R. uniflorum* не оказывает негативного влияния на показатели клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа у интактных животных;

- применение экстракта из надземной части *R. uniflorum* у экспериментальных животных на фоне циклофосфан-индуцированного иммунодефицита способствует ослаблению угнетающего действия цитостатика, восстанавливая массу и клеточность иммунных органов - тимуса и селезенки, нивелируя показатели основных звеньев иммунного ответа (индексы реакции гиперчувствительности замедленного типа и «трансплантат против хозяина», абсолютное и относительное число АОК, фагоцитарный индекс), нормализуя морфологическую структуру тимуса и селезенки, при этом не уступая препарату сравнения - экстракту *Echinacea purpurea* L.;

- индивидуальные вещества из надземной части *R. uniflorum* (5-О-кофеилхинная кислота, арабино-3,6-галактан и 20-гидроксиэкдизон) повышают показатели гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунной

системы на фоне индуцированной циклофосфаном иммуносупрессии; наиболее выраженным действием в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа обладают арабино-3,6-галактан и 5-*O*-кофеилхинная кислота, а в отношении фагоцитоза макрофагов - 20-гидроксиэкдизон;

- экстракт *R. uniflorum* обладает выраженными антиоксидантными свойствами при циклофосфановой иммуносупрессии, снижая выраженность процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул (содержание МДА) и повышая активность ферментов антиоксидантной защиты организма (каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), что может быть одним из механизмов его иммуномодулирующего действия.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов исследований, а также адекватных приемов статистической обработки результатов.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на: IX International Research to Practice Conference “Traditional Medicine: Ways of Consolidation with Modern Health Care” (Ulan-Ude, 2019); 5 Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Москва, 2019); Международной научной конференции «Перспективы развития биомедицинских технологий в Байкальском регионе» (Иркутск, 2019); Международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов» (Кызыл, 2019); XIX межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2020); II международной научно-практической конференции «Научный и инновационный потенциал развития производства, переработки и применения эфиромасличных и лекарственных растений» (Севастополь, 2020); Первом Национальном конгрессе по фитотерапии и траволечению (Москва, 2021); IV Всероссийской конференции с международным участием, посвященной Году науки и технологий в Российской Федерации и 40-летию Института общей и

экспериментальной биологии СО РАН «Разнообразие почв и биоты Северной и Центральной Азии» (Улан-Удэ, 2021); Всероссийской научно-практической конференции «Растительные адаптогены в восстановительной медицине» (Улан-Удэ, 2021); International symposium «Traditional Mongolian integrative medicine: development achievements, trends and prospects» (Ulaanbaatar, 2021); International symposium of Traditional Mongolian integrative medicine: development achievements, trends and prospects-II (Ulaanbaator, 2023); I Всероссийском конгрессе «Современные технологии сохранения здоровья населения Российской Федерации» (Москва, 2024).

Связь задач исследований с проблемным планом НИР. Работа выполнена в лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН в соответствии с задачами по проекту № 0337-2016-0006 «Биотехнологические основы и молекулярно-клеточные механизмы действия адаптогенных средств, созданных на основе экистероидосодержащих растений Восточной Сибири».

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы проведен поиск и анализ данных по заданной теме; планирование и проведение экспериментальных исследований, обработка, интерпретация и обсуждение результатов; подготовлены публикации по основным положениям диссертации; 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 представлена на 148 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных экспериментальных исследований (3 главы), обсуждения результатов, заключения, выводов, библиографии, включающей 383 источников, 229 из них - на иностранных языках. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 22 рисунками, в том числе микрофотографиями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Характеристика и этиология приобретенных иммунодефицитов

Известно, что состояние здоровья человека в значительной степени зависит от полноценности иммунной защиты, в частности, высокой антиинфекционной резистентности. При воздействии различных факторов природной среды одной из первых страдает система иммунитета, а ее нарушения лежат в основе патогенеза большого числа заболеваний, которые приводят к иммунодефицитным состояниям (Любошенко, 2014; Лисяный, 2019; Рябкова, 2020; Прудников, 2021; Иванова, 2022).

В последние годы вопросы патогенеза различных инфекционных болезней рассматриваются с позиций клинической иммунологии, изучающей механизмы патологических процессов с учетом регуляции иммунологического гомеостаза (Скупневский, 2023; Нестерова, 2023). Первоначально представления об иммунитете складывались исключительно как о системе, обеспечивающей защиту организма от интервенции генетически чужеродных биологических структур, способных нарушить его физиологические функции и вызвать заболевание. В дальнейшем была показана тесная связь нейроэндокринной и иных систем с иммунной в процессе формирования различных реакций и способности иммунной системы контролировать разнообразные не иммунные процессы (Зацаренко, 2018; Балпанова, 2019; Иванова, 2023; Шабашова, 2023).

Имунодефициты принято разделять на первичные (врожденные, генетически детерминированные) и вторичные (приобретенные). Вторичные иммунодефициты – это нарушение функционирования иммунитета, возникающее на фоне нормально сложившейся иммунной системы в процессе жизни и не связанное с генетическими дефектами. Вторичный иммунодефицит встречается чаще, чем первичный иммунодефицит. Вторичные иммунодефициты не являются самостоятельной нозологией, не могут быть самостоятельным диагнозом, код в Международной классификации болезней 10-го пересмотра отсутствует. В англоязычной литературе для констатации вторичного (приобретенного)

иммунодефицита все чаще используется термин «пациент с компрометированной иммунной системой, или иммунокомпрометированный пациент». Вторичные иммунодефициты являются транзиторными и проходят при исключении иммунокомпрометирующих факторов (Чернишова, 2020; Cortes-Acevedo, 2023).

Вторичные, или приобретенные в процессе постнатального развития, иммунодефициты (ВИД) – всегда клиническая категория, имеющая весьма характерные признаки того, что иммунная система индивидуума не справляется с антигенной нагрузкой, того или иного вида, чаще всего с инфекционной (вирусы, бактерии, грибы), что проявляется, в первую очередь, нетипично протекающими инфекциями, инфекционно-воспалительными заболеваниями, резистентными к традиционной терапии. В основе клинических признаков, клинического проявления ВИД лежат приобретенные повреждения иммунной системы количественного или функционального характера, – своеобразная, лабораторно выявляемая формула иммунных дефектов (Лусс, 2018; Нестерова, 2019; Ширинский, 2020; Raje, 2015; Srivastava, 2023).

Как и в случае с первичными иммунодефицитами, при ВИД могут нарушаться либо отдельные компоненты иммунной системы, либо вся система в целом, нарушая как гуморальные, так и клеточные механизмы регуляции иммунологической памяти, которые чрезвычайно важны для понимания адаптационных механизмов, обеспечивающих выживание организма в окружении потенциально патогенных факторов. ВИД рассматривают как важный элемент патогенеза хронических воспалительных заболеваний различной этиологии (Tiwari, 2018). Они проявляются хроническими рецидивирующими трудно поддающимися стандартному терапевтическому воздействию инфекционно-воспалительными процессами любой локализации с развитием генерализации процесса или необычных, атипичных осложнений. Помимо инфекционного процесса отдельные авторы к проявлениям ВИД относят также аллергический, аутоиммунный и лимфопролиферативный синдромы. К основным заболеваниям или состояниям, сопровождающимся ВИД, относят: острое и хроническое течение вирусных и бактериальных инфекций; протозойные и глистные инвазии;

заболевания органов кроветворения, почек; спленэктомию в анамнезе; нефротический синдром; синдром мальабсорбции; хронические заболевания печени; хирургические вмешательства и анестезиологическое пособие; хронический стресс; ионизирующую радиацию; воздействие ксенобиотиков и др. (Ильина, 2013; Ляликов, 2017; Газалиева, 2017; Пищенко, 2019).

Вирус иммунодефицита - самая частая причина вторичного иммунодефицита, он поражает CD4 Т-лимфоциты (хелперы) и может привести к тяжелому синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД). Иммуносупрессивные агенты, используемые для лечения онкологических заболеваний, преимущественно влияют на клеточный иммунитет. С увеличением проведения трансплантации органов костного мозга, когда осуществляется массивная иммуносупрессивная терапия, увеличилось количество иммунокомпрометированных пациентов. В последнее время в качестве иммуносупрессивной терапии используются моноклональные антитела с более точечным воздействием на иммунитет. Кортикостероиды оказывают иммуносупрессивное действие при их системном использовании. Онкология сама может быть причиной иммунодефицита. К примеру, хоть какой рак, поражающий костный мозг (лейкоз и лимфома), может препятствовать выработке костным мозгом обычных лейкоцитов: В-клеток и Т-клеток. Такие медико-хирургические процедуры, как удаление селезенки также приводят к иммуносупрессии, преимущественно клеточного звена иммунитета. Имеются данные, что травма связана с угнетенным фенотипом иммунной системы Th1 и экспансией CD4+Tregs, которые играют решающую роль в поддержании иммунологической стойкости, сохранении баланса между про- и противовоспалительными иммунными реакциями. Радиационная терапия, облучение, направленное на костный мозг, приводят к иммуносупрессии. Причинами более легкой иммуносупрессии признают такие факторы как недоедание, алкоголизм, диабет, почечная недостаточность, хронический гемодиализ. Когда недостаточное питание приводит к снижению массы тела менее 80% от рекомендуемого веса, иммунная система часто нарушается. Уменьшение до 70% обычно вызывает серьезные нарушения.

Белково-калорийное недоедание является основной глобальной причиной вторичного иммунодефицита, который может затронуть почти 50% населения в некоторых общинах развивающихся стран. Количество и функция Т-клеток уменьшаются пропорционально уровням дефицита белка, что делает пациента особенно восприимчивым к диарее и инфекциям дыхательных путей. Эта форма иммунодефицита обычно исчезает при лечении недоедания. Установлено, что наличие нарушений ферментсекретирующей функции поджелудочной железы способствует формированию и прогрессированию синдрома мальабсорбции, что ведет к большим потерям белка и запускает формирование иммунодефицитного состояния. Диабет может привести к возникновению иммунодефицита, так как лейкоциты недостаточно функционируют, когда уровень сахара в крови высок. Есть некоторые редкие, наследственные проблемы со здоровьем, такие как дефицит транскобаламина и кишечная лимфангиэктазия, не относящиеся к первичному иммунодефициту, но вызывающие сбой производства антител или потерю антител из кишечника. Утрата иммуноглобулинов может быть при нефротическом синдроме. Имеются данные о влиянии на иммунную функцию дефицита витамина А (нужен для развития почти всех иммунных клеток — В, Т, НК, нейтрофилов, дендритных клеток), дефицита цинка, входящего в состав тимулина, нужен Т-лимфоцитам и функции фагоцитов (Сизякина, 2016; Нестерова, 2019; Жарин, 2019; Чернишова, 2020; Friman, 2016; Sánchez-Ramón et al., 2019; Steiger, 2022).

Для новорожденных и детей раннего возраста характерен функциональный иммунодефицит созревания. Недоношенные дети имеют низкий уровень антител, так как IgG передается от матери через плаценту преимущественно в последние месяцы гестации. У людей после 65 лет функция иммунитета снижается постепенно (Маркова, 2014; Сергеева, 2017; Ширинский, 2020; Vitlic, 2014).

Несмотря на современные достижения в области иммунологии, вопросы, связанные с проблемами вторичных иммунодефицитов, по-прежнему привлекают внимание медицинских специалистов.

1.2. Коррекция иммунодефицитных состояний с использованием растительных лекарственных средств

В настоящее время актуальность проблемы восстановления иммунологических нарушений с помощью иммунокорректирующих средств очевидна. По данным литературы следует, что за последние десятилетия достигнуты значительные успехи в поиске, изучении, разработке и создании новых иммуномодулирующих препаратов, и современные алгоритмы лечения многих заболеваний включают в себя применение иммуномодулирующих средств (Студенцов, 2013; Рахматов, 2022; Nair, 2018; Rogova, 2018; Bhattacharya, 2021; Khanna et al., 2021). Несмотря на значительные успехи, которых добилась современная медицина в области вирусологии и иммунологии, проблема так называемых персистирующих инфекций все еще остается весьма актуальной. Заболеваемость не имеет тенденции к снижению, а наоборот, возрастает. В связи с вышесказанным постоянно продолжается поиск эффективных, экономически доступных схем лечения и профилактики (Санталова, 2009).

Иммуномодуляция — очень широкий термин, который относится к любым изменениям иммунного ответа и может включать индукцию, экспрессию, усиление любой части или фазы иммунного ответа. С клинической точки зрения иммуномодуляторы можно разделить на следующие три категории: иммуноадьюванты, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты (Фроленок, 2023; Brindha, 2016). Иммуномодуляторы представляют собой агенты, способные воздействовать на иммунную систему, усиливая иммунную защиту для улучшения реакции организма на инфекционные или экзогенные повреждения, или подавляя аномальный иммунный ответ, возникающий при иммунных нарушениях. Кроме того, иммуноадьюванты могут поддерживать иммунную систему, воздействуя на неиммунные мишени, тем самым, улучшая иммунный ответ. Модуляция воспалительных путей и микробиома также может способствовать контролю иммунной функции. Иммуномодуляторы являются оптимальным выбором для лечения часто болеющих детей и взрослых пациентов с вторичной иммунной недостаточностью. Некоторые иммуномодуляторы, наряду с

иммуномодулирующим эффектом, обладают антимикробным потенциалом широкого действия: не только противобактериальным, но и противовирусным и противогрибковым. Иными словами, иммуномодуляторы – это препараты, специфически влияющие на функциональную систему иммунного гомеостаза в общем или на ее отдельные регуляторные звенья и характеризующиеся тропностью к иммунной системе. В клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и синтетические. К экзогенной группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. К эндогенным препаратам относятся цитокины и иммунорегуляторные пептиды (Булгакова, 2017). Основная область клинического применения иммуномодуляторов – вторичные иммунодефициты, проявляющиеся частыми рецидивирующими или резистентными к терапии инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Иммуномодуляторы применяются с целью:

- повышения эффективности этиотропной противoinфекционной терапии;
- увеличения длительности ремиссии и снижения частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях;
- предупреждения развития инфекционных осложнений у лиц групп риска по развитию вторичной иммунной недостаточности;
- нормализации нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга.

Согласно Jantan et al. (2015) в качестве иммуномодуляторов используются витамины, цитокины и лекарственные растения. Известно, что лекарственные растения обладают большим потенциалом для лечения некоторых заболеваний, в том числе поражающих различные компоненты иммунной системы, из-за их множественного действия. Применение природных иммуностимуляторов является перспективным направлением, поскольку они обычно более переносимы, чем фармакологические методы лечения, биоразлагаемы, биосовместимы и безопасны для здоровья человека (Барнаулов, 2015; Gong et al., 2015; Noor et al., 2023).

В настоящее время все более актуальным становится применение иммуномодуляторов, что связано с нарастающим иммунодефицитом населения, вызванным как различными микроорганизмами, в том числе вирусом SARS COVID-19, особо актуальным в настоящее время. Известно, что иммуномодуляторы могут оказывать положительное влияние на течение острых и хронических заболеваний респираторного тракта. Их назначение при остром процессе показано только при наличии клинических признаков иммунокомпрометации. При хронических заболеваниях иммуномодуляторы могут включаться как в фазе ремиссии с целью ее пролонгации (возможно, в качестве монотерапии), так и обострения с целью сокращения его сроков, потребности в базисной и симптоматической терапии, а также профилактики осложнений (Белан, 2017). Вместе с тем, постоянно растет устойчивость организмов к различным лекарственным препаратам, использование синтетических препаратов, в свою очередь, вызывает множество побочных эффектов (Bascones-Martinez, 2014; Amanu, 2014; Walker, 2020) Резистентность и неблагоприятное воздействие синтетических препаратов в совокупности требуют немедленного поиска новых и эффективных средств из лекарственных растений (Куркин, 2021; Feng, 2018; Gong, 2021).

Систематические исследования в области фитотерапии способствовали тому, что за последнее десятилетие некоторые лечебно-профилактические средства растительного происхождения с иммуномодулирующим действием заняли одно из ведущих мест среди лекарств, применяющихся в клинической практике. Это обусловлено достаточной эффективностью, минимальным риском развития побочных эффектов, простотой и удобством применения, а также относительно низкими издержками производства подобных препаратов (Ramalingum, 2014; Raman, 2018; Tarapdar, 2020; Noor et al., 2023). Фитосредства проявляют иммуномодулирующее действие по различным механизмам, включающим стимуляцию лимфоидных клеток, фагоцитоз макрофагов и усиление клеточной иммунной функции. Кроме того, увеличивается выработка антиген-специфического иммуноглобулина, общее количество лейкоцитов и

ингибирование TNF- α , IFN- γ , NF- κ B, IL-2, IL-6, IL-1 β и других цитокинов, влияющих на иммунную систему (Sharma, 2017; Noor, 2023).

Эхинацея пурпурная (*Echinacin liquidum*, *Echinal*, *Echinaceae*, *Tinc. Echinaceae*, *Immunal*) имеет наибольшую популярность среди средств фитотерапии. Широкое признание в медицине она получила в качестве эффективного иммуномодулятора. Экстракт эхинацеи пурпурной влияет на процесс передвижения фагоцитов в очаг поражения, инициирует фагоцитоз и продукцию активных форм кислорода, разрушающих антиген. Основное действующее вещество – это липидная фракция данного препарата: эхинацеин, эхинолон и цикориевая кислота. В исследованиях было установлено, что экстракт эхинацеи повышает активность моноцитов, но если препарат содержит более 50 % этанола, то полисахариды подвергаются процессу преципитации и лишаются фармакологической активности (Грибкова, 2013; Зейналов, 2018; Шур, 2019; Aarland et al., 2017; Dobrange, 2019). Трава эхинацеи пурпурной содержит производные кофейной кислоты: цикориевая, кофеатная, каффаровая, хлорогеновая кислоты, эхинакозид; полисахариды: инулин, фруктаны, фукогалактоксилоглюкан, гетероксилян; липофильные компоненты: полиины эфирных масел – эхинолон, алкиламида ненасыщенных кислот – эхинацеин, изобутиламида тетраеновой и додекатетраеновой кислот; флавоноиды: кверцетин, 3-глюкозид, 7-глюкозид, 3-рабиноз, 3-ксолозилгалактозид, рутин, кемферол-3-рутинозид (Косман, 2012). Активность в качестве иммуномодулятора заключается в повышении неспецифической активности противоифекционного иммунитета (Fonseca, 2014; Pimenov, 2016; Catanzaro, 2018).

Эхинацея пурпурная (рудбекия) - *Echinacea purpurea* L. Moench распространена в юго-восточной, приатлантической части Северной Америки (Загуменников, 2011; Абрамчук, 2014;). Произрастает в прериях и по песчаным берегам рек. Род эхинацея включает 5 видов травянистых растений, которые в диком виде встречаются в приатлантических районах Северной Америки и Мексики. В медицинских целях используются эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*), э. парадоксальная (*E. paradoxa*), э. стимулирующая (*E. stimulata*), э.

темно-красная (*E. atropurpurea*) (Амелина, 2014). В настоящее время эхинацея широко применяется в составе многих антиаллергенных препаратов и признана одним из наиболее эффективных иммуностимуляторов растительного происхождения (Мингалев, 2019). Оценка иммуномодулирующего действия препарата «Эхинавит-М» на основе *Echinacea purpurea* в условиях иммунодефицита, индуцированного гидрокортизоном, проведена Е.В. Литвиновой и др. (2014), в эксперименте определено его стимулирующее влияние на процессы антителообразования.

Корни элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* или *Acanthopanax senticosus*) содержат комплекс биологически активных веществ, которые объединены под общим названием элеутерозиды, подгруппы А-М, которые проявляют противоканцерогенный, противовоспалительный и антибактериальный эффекты. Наиболее активные составляющие элеутерококка, которые оказывают иммуностимулирующее воздействие – лириодендрин (элеутерозид Е), сиригин (элеутерозид В) и сесамин (элеутерозид В4). Экстракт элеутерококка колючего имеет высокую биологическую активность: элеутерозиды В и D вызывают увеличение активности Т-киллеров в 3 раза. Также в клинических исследованиях было показано, что экстракт элеутерококка приводит к повышению в крови общего количества всех популяций лимфоцитов у детей, особенно увеличению общего числа Т-лимфоцитов, в частности, Т-киллеров (Зейналов, 2018).

Растительный препарат Максифам плюс, полученный из водорослей *Laminaria japonica* и разновидностей Спирулины, оказывал стимулирующее влияние на гуморальное звено иммунной системы, увеличивая количество АОК как у интактных животных, так и при иммунодефиците, вызванном дексаметазоном, в 2 и 2,5 раза, соответственно (Аксенова, 2012). Применение растительного сбора из одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale*), ромашки аптечной (*Matricaria recutita*) и пастушьей сумки (*Capsella bursa-pastoris*) у беспородных мышей с моделированным вторичным иммунодефицитом на фоне сернокислого фенилгидразина также приводило к достоверному увеличению АОК в 1,2 раза (Игамбердиева, 2015).

Изучение иммуномодулирующего потенциала коры стебля *Nyctanthes abrortristis* отражено в работе Н. Kumar (2022); иммуномодулирующая активность метанольного экстракта листьев *Moringa oleifera* - в экспериментах Р. Sudha (2010). А.М. Zimmermann-Klemd et al. (2019) изучили иммуномодулирующие свойства непальских растений *Bassia longifolia*, *Gmelina arborea* с использованием реакций *in vitro*. О. Mahamat et al. (2018) провели иммунологические исследования *in vivo* и *in vitro* водного экстракта коры стебля *Pterocarpus erinaceus Poir (Fabaceae)*. Водный экстракт показал более выраженное стимулирующее действие на поглощение нейтрального красного, производство оксида азота и активность фосфатазы в макрофагах, активированных липополисахаридами. Кроме того, водный экстракт значительно стимулировал пролиферацию активированных фитогемагглютинином лимфоцитов, увеличивал скорость восстановления уровня лейкоцитов у мышей с лейкопенией, вызванной хлорамфениколом.

А. Amany (2014) изучил возможный модулирующий эффект целастрола из традиционных китайских лекарственных трав семейства *Celastraceae* на профиль цитокинов Th1/Th2, иммуногистохимическую экспрессию TLR2 и количество CD3+Т-лимфоцитов в рецидивно-ремиттирующей модели рассеянного склероза у крыс. Применение целастрола приводило к значительному сдвигу профиля цитокинов с Th1 за счет снижения TNF- α в сторону Th2 за счет увеличения IL-10, значительному снижению экспрессии NF- κ B, уровня нитритов, а также иммуногистохимической экспрессии TLR2 и числа CD3+ Т-лимфоцитов. V.P. Kumar и Y.P. Venkatesh (2016) отмечали облегчение вызванной циклофосфамидом иммуносупрессии у крыс Wistar с помощью лукового лектина (*Allium sera agglutinin*). S.N. Vikasari et al. (2020) оценили положительное влияние водного экстракта листьев *Averrhoa bilimbi* на фагоцитарное звено иммунной системы. Результаты исследований I.D. Kumalasari et al. (2012) по оценке иммуностимулирующего действия экстракта клубня маранты (*Maranta arundinacea*) *in vitro* и *in vivo* показали, что он стимулировал продукцию IgM клетками HB4C5 и продукцию иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM) спленоцитами *in vitro*. Кроме того, экстракт клубней значительно повышал выработку

интерферона- γ спленоцитами. Исследования *in vivo* показали, что экстракт *Maranta arundinacea* повышал уровни IgG, IgA и IgM в сыворотке мышей.

P.E. Joshua et al. (2022) исследовали модуляцию иммунологических ответов водного экстракта семян *Datura stramonium* на циклофосфан-индуцированную иммуносупрессию у крыс Wistar. Введение экстракта привело к значительному увеличению количества иммунных клеток, синтеза иммуноглобулинов, концентрации липопротеинов высокой плотности и антиоксидантного статуса крыс в группах лечения.

Препараты растительного происхождения «Бакплан»: (БАКСП) из сосновых почек, (БАККД) коры дуба, (БАКТЗ) травы зверобоя также обладают иммуномодулирующим действием (Колесникова, Колесников, 2017).

В работе Н.П. Тимофеева (2000) отражена активность препарата «Биоинфузин», полученного из левзеи сафлоровидной, под влиянием которого отмечалось повышение фагоцитарной активности лейкоцитов. А.А. Ивановским (2017) изучено влияние фитобактериального комплекса Фантплюс, включающего микроорганизм *Lactobacillus plantarum* и левзею сафлоровидную (*Leuzea carthamoides*), в эксперименте на нелинейных белых мышах. Полученные данные продемонстрировали, что Фантплюс усиливал опсонофагоцитарную реакцию.

В Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН разработаны экстракты из клубней *Phlomis tuberosa* (L.) Moench, надземных частей *Gentiana algida* Pall, *Silene jeniseensis* Willd, *Serratula marginata* Tausch, обладающие иммуномодулирующими свойствами при экспериментальном иммунодефиците (Будаева, 2016; Цыренова, 2017; Халзанова, 2022; Будацыренова, 2023).

Д.И. Кайимовой (2019) исследованы извлечения из черной шелковицы, перспективного лекарственного растения с антибактериальными, иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами. Иммуномодулирующие свойства элеутерококка колючего, подорожника большого, бадана толстолистного и солодки голой в онкологии были подтверждены в лабораторных и клинических экспериментах. Их можно

рекомендовать в качестве сопроводительного лечения в онкологии с целью улучшения иммунологических показателей (Корепанов, 2012).

Исследование Fredrick C. Asogwa (2019) показало, что *Psorospermum febrifugum* проявляет выраженную антипсориазическую и иммуномодулирующую активность. О. Mykhailenko и др. (2019) отмечают иммуномодулирующую, антимикробную и противоопухолевую активность *Crocus sativus*. A. Winanta et al. (2019) исследовали иммуномодулирующую активность экстракта коры *Falook* (*Sterculia quadrifida*) путем оценки их влияния на пролиферацию лимфоцитов мышей BALB/c, активность макрофагов, продукцию оксида азота и титр иммуноглобулина G методами *in vivo*.

S.E. Bharani et al. (2010) установили, что экстракт *Morus alba* стимулирует как гуморальный, так и клеточный иммунитет. D.U. Putri et al. (2018) в исследованиях *in vitro* определили иммуномодулирующие свойства водного экстракта *Phyllanthus niruri*.

В экспериментах Д.А. Ивановой и др. (2013) изучены антигипоксическая, противовоспалительная и иммуномодулирующая активность 10 настоев из 8 лекарственных растений. Установлено, что настои *Melissa officinalis*, *Inula helenium*, *Polemonium caeruleum*, *Thymus serpyllum* и *Cetraria islandica* ограничивали развитие реакции ГЗТ у мышей. Во всех экспериментах настои надземной части *Inula helenium* и *Polemonium caeruleum* проявили более выраженные эффекты, чем извлечения из подземной части этих растений.

Экстракт листьев *Carica papaya* способен опосредовать сдвиг типа Th1 в иммунной системе человека, потенциально может служить средством для лечения и профилактики некоторых заболеваний человека, таких как рак, различные аллергические расстройства, а также может служить в качестве иммуноадьюванта для вакцинотерапии (Otsuki et al., 2010).

Исследованиями З.В. Жарковой и др. (2022) показано иммуностропное действие сборного экстракта из цмина песчаного, тысячелистника мелкоцветкового и солодки голой у мышей на фоне иммуносупрессии, индуцированной введением гидрокортизона. Анализ полученных результатов

показал, что введение сборного экстракта способно ослаблять супрессивное действие глюкокортикостероидов на показатели периферической крови, макрофагальное звено иммунитета и иммунокомпетентные органы, что позволяет рекомендовать его для дальнейшего изучения с целью создания новых растительных иммуномодулирующих препаратов.

Иммуномодулирующий потенциал экстракта *Pueraria tuberosa tuber* оценен на швейцарских крысах-альбиносах (Maji et al., 2014).

В.Н. Буркова (2022) отмечает, что водный экстракт пихты сибирской (*Abies sibirica*) обладает противолучевым, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектом.

P. Sudha et al. (2010) изучили иммуномодулирующее действие метанольного экстракта листьев *Moringa oleifera* на экспериментальной модели иммунодефицита. Экстракт стимулирует как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ.

Изучение механизмов иммунокорректирующего действия препаратов растительного происхождения открывает новые перспективы для их использования в медицинской практике. Кроме того, лекарственные растения были также определены как потенциально полезный источник иммуномодуляторов против COVID-19 (Nugraha et al., 2020; 2020; Khanna 2021; Dutta et al., 2021; Nagoor et al., 2021; Alhazmi, 2021; Tang et al., 2022).

В Прибайкалье (Забайкалье) произрастает более 2 тысяч видов сосудистых растений, из которых около 500 видов применяются в научной, народной или тибетской медицине. Одна из причин положительного эффекта применения лекарственных растений в лечении и профилактике заболеваний связана с наличием в их составе макро- и микроэлементов в наиболее доступной и усвояемой форме и в составе соединений, свойственных живой природе. Лекарственные средства растительного происхождения способны синтезировать и накапливать биологически активные соединения, которые оказывают комплексное воздействие на основные звенья патогенеза (Саканян, 2015; Макаров, 2022; Буркова, 2022).

1.3. Влияние индивидуальных веществ лекарственных растений на иммунитет

1.3.1. Растительные полисахариды

Среди большого многообразия соединений природного происхождения особое место занимают углеводы и их производные. В настоящее время повышен интерес к полисахаридам природного происхождения. Природные полисахариды - высокомолекулярные углеводы, макромолекулы которых построены из моносахаридных звеньев, связанных друг с другом гликозидными (ацетальными) связями. Большинство полисахаридов обладает многоплановой физиологической активностью и относится к группе модификаторов биологического ответа - иммуномодуляторов (Мирович, 2018; Шиповская, 2019).

Арабиногалактаны представляют собой структурные полисахариды клеточной стенки растений, которые связаны с белками, образующими так называемые белки арабиногалактана (AGP). Они представляют собой семейство высокогликозилированных белков, сгруппированных с белками клеточной стенки, богатыми гидроксипролином. Эти гликопротеины выполняют важные и разнообразные функции в растениях, такие как рост, клеточная дифференциация, передача сигналов (Villa-Rivera, 2021).

Растительное сырье, содержащее полисахариды в качестве биологически активных веществ, представлено листьями подорожника большого, мать-и-мачехи, семенами льна, фиалки удивительной и др. Фармакологические и клинические исследования показали, что растительные полисахариды обладают множеством эффектов, таких как противоопухолевая активность, противовоспалительное действие, противовирусная активность, противорадиационные свойства и гипогликемическое действие.

В последние десятилетия возросло внимание к возможным иммуномодулирующим свойствам растительных полисахаридов (Голуб, 2020; Huang, 2016; Zhang, 2018; Dobrange et al., 2019; Li et al., 2021; Qian, 2022; Wang, 2022; Weng, 2023). Основным эффектом растительных полисахаридов является

усиление и/или активация иммунных реакций макрофагов, включая увеличение выработки активных форм кислорода (АФК) и усиление секреции цитокинов и хемокинов. Поэтому растительные полисахариды обладают значительным терапевтическим потенциалом и представляют собой новое направление в открытии и разработке эффективных иммуномодулирующих лекарств (Yin, 2019).

На сегодняшний день известны иммуномодулирующие свойства сульфатированных полисахаридов из бурых водорослей (Крыжановский, 2013). В эксперименте изучено иммуномодулирующее действие сульфатированных полисахаридов – каррагинанов, выделенных из красных водорослей семейств *Gigartinales* и *Tichocarpaceae* Японского моря (Ермак, 2009). С. Li (2020) исследовал структурную характеристику и иммуностимулирующую активность нового полисахарида из листьев *Moringa oleifera*. Y. Zheng et al. (2017) отмечали положительный эффект полисахарида *Trametes orientalis* против иммуносупрессии и окислительного стресса у мышей, получавших циклофосфамид. Z. Xie et al. (2022) доказали иммуномодулирующую активность полисахаридов из *Fuzhuan brick tea*. G. Pan et al. (2017) опубликовали результаты экспериментов по изучению иммуностимулирующих эффектов полисахаридов, извлеченных из *Lilium lancifolium*.

Х. Jia et al. (2018) изучили полисахарид PRM3 из корня *Rhynchosia minima*. По результатам эксперимента отмечено, что PRM3 заметно усиливал фагоцитарную способность макрофагов и способствовал высвобождению NO и секреции цитокинов (TNF- α , IL-6 и MCP-1) из макрофагов, эффективно ослаблял иммуносупрессию, вызванную циклофосфамидом у мышей. С.А. Витязевой (2008) обнаружена более высокая степень иммунной перестройки организма при изучении динамики морфологических изменений в селезенке и лимфатических узлах экспериментальных животных при сочетанном введении *Yersinia pestis* EV с арабиногалактаном лиственницы сибирской (*Larix sibirica*, АГ) и его металлопроизводными.

В эксперименте А.Ю. Айрапетовой (2013, 2014) иммунологические исследования выявили, что введение водорастворимой фракции полисахаридов

трутовика лекарственного (*Fomitopsis officinalis*) приводило к иммуномодулирующему эффекту на формирование иммунного ответа в организме животных. Показано, что введение фракции водорастворимых полисахаридов приводит к стимулированию формирования иммунного ответа по клеточному типу в селезенке и усилению фагоцитарной активности нейтрофилов крови у крыс. Н.У. Hsu (2004) продемонстрировано, что полисахариды экстракта *Ganoderma lucidum* (Reishi или Ling-Zhi) оказывают иммуномодулирующее действие, стимулируя экспрессию воспалительных цитокинов из клеток селезенки мышей.

Х. Ji et al. (2019) отразили многочисленные свойства, включая иммуномодулирующие и антиоксидантные, полисахарида, полученного из *Plantago lanceolata*. Полисахариды *Astragalus membranaceus* изучены L. Zhou et al. (2017). В работе данных авторов исследованы эффекты и механизмы данных полисахаридов на мышцах-носителях макрофагов RAW 264.7 и EAC. Реакция Griess и анализы ELISA показали, что концентрации оксида азота, TNF- α , IL-1 β и IL-6 были увеличены под влиянием полисахаридов *Astragalus membranaceus*.

Иммунотропное влияние водорастворимых полисахаридов растений рода *Saussurea* на активность NO-синтазы перитонеальных макрофагов мышей отражена в работе А.А. Лигачёва и др. (2022). Установлено, что образцы водорастворимых полисахаридов, выделенные из растений рода *Saussurea*, способствуют значительному усилению продукции оксида азота макрофагами и могут быть использованы для детального изучения иммуномодулирующих свойств и дальнейшей разработки на их основе новых приемов лечения различных заболеваний, требующих коррекции и регуляции функциональной активности иммунных клеток, включая макрофаги. S. Fan (2021) в исследовании показано, что полисахарид (ABPS), выделенный из *Achyranthes bidentata*, обладает множественной биологической активностью, включая иммуномодулирующее действие. ABPS индуцирует активацию макрофагов через сигнальный путь TLR4/MyD88/NF- κ B. Это исследование также обеспечивает основу для разработки и использования ABPS в качестве иммуностимулятора или агониста TLR4. X. Zhu et al. (2012) продемонстрировали в эксперименте, что полисахариды из травы

Achyranthes bidentata усиливают противомаларийный иммунитет при заражении мышей *Plasmodium yoelii* 17XL.

J. Yu (2018) установлен иммуномодулирующий эффект полисахаридов *Schisandra* (SCP) у мышей с иммунодефицитом, индуцированным циклофосфаном. Результаты показали, что SCP предотвращает вызванное циклофосфаном нарушение клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета и может быть вспомогательным иммунным энхансером для предотвращения иммунной гипофункции. X. Chen et al. (2019) также продемонстрировали физико-химические свойства, антиоксидантную активность и иммунологические эффекты *in vitro* полисахаридов из *Schisandra sphenanthera* и *Schisandra chinensis* (обозначенные как SSP и SCP соответственно). Установлено, что в отношении жизнеспособности клеток, фагоцитоза, продукции NO и активности кислой фосфатазы SCP оказывает более сильное влияние, чем SSP; во многом это было связано с высоким содержанием маннозы, галактозы, арабинозы и глюкозы.

В работе А.А. Лигачевой (2022) изучено влияние водорастворимых полисахаридов (ВРПС), выделенных из надземной части соссуреи иволистной (*S. salicifolia*), соссуреи спорной (*S. controversa*), соссуреи Фролова (*S. frolovii*), при различных условиях экстракции на активность фермента NO-синтазы и пролиферацию перитонеальных макрофагов. Установлено, что образцы ВРПС, выделенные из растений рода Соссуреи при помощи кислого экстрагента, не обладают цитотоксическими свойствами и не содержат примеси эндотоксина, а также способствуют значительному усилению продукции оксида азота макрофагами и могут быть использованы для детального изучения иммуномодулирующих свойств и дальнейшей разработки на их основе новых приемов лечения различных заболеваний, требующих коррекции и регуляции функциональной активности иммунных клеток, включая макрофаги.

И.А. Балдуева и др. (2017) показали в эксперименте, что препарат «Биобран», иммуномодулятор растительного происхождения, представляющий собой комплекс полисахаридов, основным из которых является арабиноксилан, способствует увеличению абсолютного содержания НК- и НКТ-клеток в

периферической крови больных с диссеминированным опухолевым процессом на фоне активной специфической иммунотерапии во 2-й и последующих линиях лекарственного лечения.

Противоопухолевая и иммуномодулирующая активность полисахаридов корней *Actinidia eriantha* изучили Xu H.-Sh. et al. (2009). Было определено их влияние на рост трансплантируемой опухоли мыши, пролиферацию спленоцитов, активность естественных киллеров (NK) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), продукцию цитокинов из спленоцитов и уровни антиген-специфических антител в сыворотке у мышей-опухоленосителей. Zhou X. et al. (2018) отмечают иммуномодулирующую активность нового полисахарида *Lonicera japonica* у мышей с иммуносупрессией, индуцированной циклофосфамидом, а Zhang T. et al. (2020) - антиоксидантную активность водорастворимых полисахаридов *Lonicera japonica*.

В механизме иммуномодулирующей активности полисахаридов особое значение имеет способность индуцировать синтез и секрецию провоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда, способствующих экспрессии молекул адгезии, выходу нейтрофилов в воспалительный очаг, активации нейтрофилов и NK-клеток, усилению фагоцитоза и продукции супероксидных радикалов, ускорению пролиферации лимфоцитов, а также увеличению синтеза IFN γ натуральными киллерами (Кусайкин и др., 2014; Bhatia et al., 2008; Leonard et al., 2012).

В целом, основным эффектом растительных полисахаридов является усиление и/или активация иммунных реакций макрофагов, что приводит к иммуномодуляции, противоопухолевой активности, заживлению ран и другим терапевтическим эффектам. Более того, растительные полисахариды связываются с общими поверхностными рецепторами и вызывают сходные иммуномодулирующие реакции в макрофагах.

Таблица 1 – Влияние растительных полисахаридов на состояние иммунной системы

Наименование растения/препарата	Влияние на параметры иммунной системы	Ссылка
<i>Rhynchosia minima</i> (корни)	Усиление фагоцитарной способности макрофагов, высвобождение NO и секреция цитокинов (TNF- α , IL-6 и MCP-1) из макрофагов, ослабление иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом у мышей.	Jia et al. (2018)
<i>Fomitopsis officinalis</i>	Стимулирование формирования иммунного ответа по клеточному типу в селезенке и усиление фагоцитарной активности нейтрофилов крови у крыс.	Айрапетова (2013, 2014)
<i>Ganoderma lucidum</i> (Reishi или Ling-Zhi)	Стимуляция экспрессии воспалительных цитокинов из клеток селезенки мышей.	Hsu (2004)
<i>Saussurea salicifolia</i> , <i>S. controversa</i> , <i>S. frolovii</i>	Значительное усиление продукции оксида азота макрофагами.	Лигачёва и др. (2022)
<i>Astragalus membranaceus</i>	Повышение концентрации оксида азота, TNF- α , IL-1 β и IL-6. Модуляция иммунитета организма хозяина посредством активации TLR4-опосредованного MyD88-зависимого сигнального пути.	Zhou et al. (2017).
<i>Achyranthes bidentata</i> Blume	Индукция активации макрофагов через сигнальный путь TLR4/MyD88/NF- κ B.	Fan (2021)
Препарат «Биобран»	Увеличение абсолютного содержания НК- и НКТ-клеток в периферической крови больных с диссеминированным опухолевым процессом на фоне активной специфической иммунотерапии.	Балдуева и др. (2017)
<i>Chlorella ellipsoidea</i>	Стимулирование макрофагов к выработке значительного количества оксида азота и различных цитокинов.	Qi (2017)
<i>Okra</i>	Увеличение экспрессии IL-8, IL-1 β и TNF- α .	Trakoolpolpruek et al. (2019)
<i>Coriolus versicolor</i>	Усиление экспрессии mPHK NO и TNF- α .	Zhang et al. (2021)
<i>Pimpinella anisum</i>	Стимулирующее влияние на основные звенья иммунного ответа.	Tabarsa (2022)
<i>E. purpurea</i> и <i>E. canadensis</i>	Увеличение эффективности фагоцитоза и высвобождение свободных радикалов	Paulovičová, (2022)

1.3.2. Растительные полифенольные соединения

Известно, что фенольными соединениями называются вещества, содержащие ароматические кольца с гидроксильной группой, а также их различные производные. Выявлено более восьми тысяч фенольных соединений, такое разнообразие связано с различными типами углеродного скелета молекул и замещениями в бензольных кольцах в разных положениях. В настоящее время фенольные соединения широко изучаются в различных направлениях, выявляются новые свойства этих соединений и связанные с ними функции, а также возможность использования фенольных соединений в неизвестных ранее аспектах (Федураев, 2018; Пояркова, 2019; Dudareva, 2018).

Все растительные полифенольные соединения можно разделить на гидролизуемые танины (эфиры галловой кислоты с глюкозой и другими сахарами) и фенилпропаноиды. Фенилпропаноиды – самая большая группа природных полифенолов с разнообразными функциями (Костюк, 2016). Фенилпропаноиды широко распространены в лекарственных растениях. Они обладают разнообразными биологическими свойствами, что даёт основание для создания на их основе эффективных тонизирующих, иммуностимулирующих, гепатопротекторных, антибластомных, антимикробных, противовоспалительных препаратов. Это послужило основанием для выделения их в самостоятельную группу биологически активных соединений и нашло отражение в химической классификации лекарственных растений. Кроме того, разработана классификация фенилпропаноидов на основе современных представлений о биосинтезе фенольных соединений, в котором ключевую роль играют коричные спирты и коричные кислоты (Машенцева, 2010). Молекулы гидроксикоричных кислот (паракумаровая, кофейная, феруловая, синаповая кислоты и др.) имеют фенилпропановый скелет, состоящий из С6-С3 углеродных единиц, и являются биогенетическими предшественниками других фенольных соединений, в частности, флавоноидов, обладающих широким спектром доказанной фармакологической активности. В растениях гидроксикоричные кислоты могут образовывать эфиры с хинной, винной, шикимовой и др. кислотами. Наиболее

известными являются хлорогеновая (3-кофеилхинная), кафтаровая (2-О-кофеилвинная) и цикориевая (2,3-Одикофеилвинная) кислоты (Дитченко, 2017).

Многочисленные исследования показывают, что растительные фенольные соединения, обладая крайне низкой цитотоксичностью, проявляют широкий спектр фармакологических и терапевтических эффектов, включая антиоксидантные, антипролиферативные, противовирусные, антибактериальные и антивозрастные свойства (Караулов, 2013; Николаева, 2016; Поздняков, 2017; Миравалова, 2018; Ахмедова и др., 2022; Razzaghi-Asl, 2013; Rahini, Anuradha, 2014; Maisuria et al., 2015; Schepetkin et al., 2016; Wang et al., 2016; La Foya et al., 2019; Demiroz 2020). Исследования последних нескольких лет показали, что и в антимикробных свойствах средств из растительного сырья главную роль могут играть фенольные соединения (Прокопенко, 2018; Vajko, 2016; Feng, 2018).

Одна из важных особенностей растительных полифенолов - чрезвычайно широкий спектр клеточных и внеклеточных мишеней, на которые они способны воздействовать. Данный феномен обусловлен не только большим разнообразием структурных различий растительных полифенолов, но также и тем, что многие полифенолы могут влиять на различные ферментные системы и могут быть вовлечены в различные пути биосигнализации и внутриклеточной передачи сигнала (сигнальная трансдукция) (Костюк, 2016).

Множество биологических эффектов растительных полифенолов реализуется посредством неспецифического взаимодействия с разнообразными мишенями: от белков до малых молекул и ионов. Однако, основное внимание уделяют результатам взаимодействия растительных полифенолов с активными формами кислорода и азота. Одной из наиболее важных мишеней растительных полифенолов является анион-радикал кислорода. Супероксид, как еще часто называют анион-радикал кислорода, играет важную роль как в физиологических, так и патологических процессах в клетке. В значительной степени это обусловлено тем, что анионрадикал кислорода вовлекается в ряд свободно-радикальных реакций, ведущих к образованию сильных оксидантов - гидроксильного радикала и пероксинитрита. Кроме того, супероксид и образующийся в результате его

дисмутации пероксид водорода функционируют как сигнальные молекулы, в различных путях сигнальной трансдукции, включая провоспалительные сигнальные каскады. Установлено, что растительные полифенолы являются эффективными перехватчиками супероксида, константа скорости второго порядка находится в диапазоне от 1 до $20 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Kostyuk, 2011; Potapovich, 2011). Помимо прямого антиоксидантного действия, растительные фенолы могут оказывать защитное действие за счет активации редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE и регуляции аутофагии (Zenkov, 2016). Флавоноиды также обладают способностью ослаблять воспаление, воздействуя на различные внутриклеточные сигнальные пути, запускаемые NF- κ B, AP-1, PPAR, Nrf2 и MAPK (Chen, 2018).

Несколько исследований *in vitro* с использованием различных клеточных линий показали, что фенилпропаноиды ингибируют индуцированную липополисахаридом (LPS) активность фактора некроза опухоли α (TNF- α) в макрофагах и LPS-индуцированную активность IL-8 в клетках A549 легких. Более того, в глиальных клетках было показано, что фенилпропаноиды могут ингибировать LPS-индуцированные уровни мРНК TNF- α и интерлейкина (IL)-1 α ; этот эффект приводил к уменьшению апоптотической гибели нейрональных клеток, индуцированной активацией микроглии. Фенилпропаноиды ингибируют выработку ферментов, вызывающих воспаление (циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы (LOX)). Они ограничивают вызванное LPS воспаление посредством ингибирования Src- и Syk-опосредованного фосфорилирования тирозина фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)-(p85) и последующего образования комплекса Toll Like Receptor 4 (TLR4)/MyD88/PI3K, который ограничивает активацию нижестоящей передачи сигналов пути в клетках RAW 264.7. Также фенилпропаноиды могут ингибировать Fc ϵ RI-опосредованное высвобождение провоспалительных цитокинов, триптазы и гистамина из культивированных тучных клеток пуповинной крови человека (hCBMC); это ингибирование, по-видимому, связано с ингибированием притока кальция, а также фосфопротеинкиназы C (PKC) (Li, 2016; Pérez-Cano, 2016).

Есть сведения, что хлорогеновые кислоты ингибируют генерацию iNOS в LPS- активированных макрофагах, снижают содержание IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α , повышают уровни IgM, IL-12 и IFN- α , а также стимулируют показатели клеточного иммунитета (Sranujit, 2021, Kzhyshkowska, 2022; Noor et al., 2023; Gu et al., 2023).

Однако роль фенольных соединений, в том числе фенилпропаноидов, в специфическом иммунном ответе все еще остается изученной не в полном объеме.

Вместе с тем имеются данные по иммуномодулирующей активности фенольных соединений (Bae, et al., 2011; Sadowska, 2017; Pina, 2019). Известно, что многие растительные полифенолы обладают выраженными антирадикальным и антиоксидантным действиями (Филиппенко, 2012; Гайибов и др., 2018; Ягольник, 2019; Абдуллаева и др, 2019; Vulić, 2016; Zhou et al., 2017; Li et al., 2019; Miao, 2020).

Антирадикальная способность полифенольных соединений, выделенных из растений *Helichrysum maracandicum*, отражена в результатах эксперимента С.Э. Ахмедова и др. (2022), где при добавлении в спиртовой раствор к свободному радикалу 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилу (ДФПГ) исследуемых экстрактов наблюдается снижение оптической плотности раствора ДФПГ. Работами А. Ganeshpurkar (2017) показано протективное действие полифенола-рутина на гуморальный и клеточный иммунитет. Рутин вызывал значительное увеличение титра антител в реакции гемагглютинации, повышение уровня иммуноглобулина и усиление реакции гиперчувствительности замедленного типа, индуцированной бараньими эритроцитами. Он также увеличил фагоцитарный индекс в анализе клиренса углерода. В экспериментах М.А. Секинаевой и др. (2018) изучен состав фенольных соединений и антиоксидантная активность высушенных до воздушно-сухого состояния зрелых плодов *Lycium barbarum* и *Lycium ruthenicum*. Определение суммарного содержания антиоксидантов показало, что антиоксидантная активность плодов *Lycium ruthenicum* несколько выше, чем *Lycium barbarum* (2,67 мг/г против 2,00 мг/г в пересчете на кислоту галловую). Результаты исследований фенилпропаноидов лекарственных растений В.А. Куркина (2015) представляют наибольший интерес в плане источника

антиоксидантных и иммуномодулирующих препаратов. Перспективными источниками лекарственных препаратов вышеперечисленного спектра фармакологической активности являются корневища родиолы розовой (*Rhodiola rosea*), кора сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris*), корневища элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus*), кора ивы корзиночной (*Salix viminalis*).

Н. Fuxia et al. (2022) в своих исследованиях установили, что очищенный фенольный экстракт *C. speciosa*, богатый хлорогеновой кислотой, процианидином В1 и катехином (определенные с помощью ВЭЖХ-Q-TOF-MS/MS) проявляли дозозависимое противовоспалительное действие на обработанные липополисахаридом (LPS) макрофаги RAW264.7. Экстракт в концентрации 30 мкг/мл был наиболее активным при стимуляции LPS, не вызывая цитотоксичности. Экстракт подавлял уровни оксида азота (NO), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-1 β (IL-1 β), а также экспрессию мРНК и белка оксида азота синтазы (iNOS) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

В целом, анализ литературы позволяет проследить тенденцию исследований по изучению фенольных соединений в направлении применения как лекарственных препаратов, так и в виде пищевых добавок для активации системы иммунитета при хронических воспалительных процессах (Погодин, 2010). Так, И.В. Сафроновой (2016) продемонстрированы иммуномодулирующие свойства полифенольных соединений растений семейства Вересковые (*Ericaceae*). На модели иммуносупрессии, индуцированной воздействием гамма-излучения, на экспериментальных животных показана иммуностимулирующая активность антоциансодержащей фракции плодов брусники. Отмечено иммуномодулирующее действие фенилпропаноидов из плодов *Siraitia grosvenorii* (Gong, 2019), *Ravensara anisata (madeira)*, *Ocimum basilicum* (Alves Júnior, 2020). А. Zeng (2021) установил, что хлорогеновая кислота улучшает противоопухолевый иммунитет при раке молочной железы. Иммуномодулирующая активность вербаскозида из *Nepeta ucrainica* исследована в эксперименте Р. Акбай et al. (2002). С.М. Адекеновым (2017) изучены фенольные соединения этанольных извлечений *Lemna minor*, *Lemna trisulca* и *Lemna polyrrhiza* и их иммуномодулирующая активность. Установлено,

что полифенольные комплексы, выделенные из ряски малой, ряски тройчатой и ряски многокорневой, обладают низкой цитотоксичностью по отношению к клеткам лимфоидной природы, но в высоких концентрациях снижают пролиферативные свойства клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Выявленная цитотоксичность обуславливает снижение продукции нитритов антигенпрезентирующими клетками. Полученные данные доказывают наличие у изученных фенольных соединений иммуномодулирующих свойств и позволяют рассматривать их в качестве перспективных лекарственных субстанций для профилактики и терапии хронических воспалительных заболеваний.

Е.В. Авдеева (2007.) в своих исследованиях делает выводы о целесообразности привлечения иммуномодуляторов фенилпропаноидной природы в комплексную терапию ряда заболеваний.

Среди лекарственных растений, содержащих фенилпропаноиды, наиболее перспективным источником иммуномодуляторов является эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea* L. Moench.) Основными биологически активными соединениями (БАС) травы эхинацеи выступают гидроксикоричные кислоты (ГКК) и их производные (Дитченко, 2017). В работе В.Б. Хобраковой (2017) установлено иммуномодулирующее действие в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа фенилпропаноида Форситозида В из клубней зопника клубненосного при циклофосфановом иммунодефиците.

В эксперименте на мышах Р. Wangchuk et al. (2018) показаны иммуномодулирующие свойства фенилпропаноида изомиристицина, кумаринов бергаптена и изоимператорина из *Aconitum laciniatum*, *Ajania nubegina*, *Corydalis crispa*, *Corydalis dubia* и *Pleurospermum amabile*.

В таблице 2 приведены данные по влиянию некоторых растительных полифенольных соединений на состояние иммунной системы.

Таблица 2 – Влияние растительных полифенольных соединений на состояние иммунной системы

Наименование растения/препарата	Влияние на параметры иммунной системы	Ссылка
<i>Curcuma longa</i>	Активность на различных уровнях иммуномодулирующего каскада арахидоновой кислоты и воздействие на различные ферменты и цитокины.	Funmilayo (2018)
<i>Chaenomeles speciosa</i>	Подавление в макрофагах RAW264.7, обработанных LPS, выработки NO и уровня TNF- α , IL-6 и IL-1 β , а также снижение экспрессии мРНК и белков iNOS и COX-2.	Fuxia et al. (2023)
<i>Cassia auriculata</i>	Увеличение процентного содержания Т- и В-клеток наряду с усиленной пролиферацией спленоцитов как в покоящихся, так и в клетках, стимулированных липополисахаридами.	John et al. (2011)
<i>Patrinia villosa</i>	Выраженная цитопротекторная активность за счет модуляции miR-144-3p/ Путь Nrf2, удаление внутриклеточных АФК in vitro.	Feng et al. (2018)
<i>Pseudobrickellia brasiliensis</i>	Снижение экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α и IFN- γ и ингибирование пролиферации лимфоцитов.	Almeida et al. (2017)
<i>Caléndula officinális, Urtica dióica, Sórbus aucupária</i>	Влияние на индуцированный синтез цитокинов и иммуноглобулинов в опытах in vitro. После инкубации стимулированных клеток с полифенольным комплексом крапивы - снижение уровня IL-2, IFN γ , IgM и IgG.	Шукшина и др. (2014)
<i>Coffea canephora</i>	Снижение количества TNF- α , IL-6 и IL-1 β и выраженное дозозависимое ингибирование высвобождения интерферона- β (IFN- β). Уменьшение ядерной транслокации p-IRF-3, основного транскрипционного фактора, ответственного за синтез IFN- β .	Navabhatra et al. (2022)

1.3.3. Фитоэкдистероиды

Экдистероиды составляют самое распространенное и многочисленное семейство стероидных соединений в биосфере. Они участвуют в жизнедеятельности практически всех классов организмов, выполняя множественные функции. Присутствие экдистероидов характерно как для растительного, так и животного мира (Васильев и др., 2015; Lafont, 2003). Наиболее массово они обнаружены в папоротниках, голосеменных и высших цветковых растениях, членистоногих, в некоторых одноклеточных простейших, древних группах кишечнополостных, а также в моллюсках, кольчатых и плоских червях, нематодах. Ни одним из видов млекопитающих экдистероиды не синтезируются, в организм человека и других теплокровных они поступают вместе с растительной пищей. В последнее время проводятся интенсивные фармакодинамические исследования фитоэкдистероидов (Федорова и др., 2020; Buniam et al., 2020; Dinan et al., 2020; Das et al., 2021; Dinan, 2023). Фитоэкдистероиды являются аллелохимическими токсинами и антиоксидантами для неадаптированных видов насекомых-фитофагов. Для проявления гормональной активности важное значение имеет структурная организация молекулы фитоэкдистероида. Наиболее важными элементами являются цис-соединение колец А и В, наличие D 7–6-конъюгированной кетогруппы и полная стероловая боковая цепь. Присутствие 14 α -ОН, 2 β -ОН, 3 β -ОН и 20R-ОН повышает биологическую активность (Yusupova, 2021).

В научной литературе появляется все больше данных о механизмах физиологического действия фитоэкдистероидов на организм животных (Федорова, 2020; Wu, 2016; Buniam, 2020; Shantanova, 2021). Одним из наиболее широко изучаемых природных соединений стероидной структуры, выделяемых из растений, в частности из корней и корневищ левзеи сафлоровидной, является 20-гидроксиэкдистерон (Соловьева, 2021). 20-гидроксиэкдистерон играет ключевую роль в развитии насекомых через ядерные рецепторы экдистероидов (Наумова, 2019; Lafont, 2021; Dinan, 2021; Shuvalov, 2023; Jin, 2023).

Среди многочисленных экистероидсодержащих препаратов, предлагаемых в настоящее время на мировом коммерческом рынке, треть составляют средства на основе левзеи сафлоровидной (Васильев, 2015). Из-за значительного содержания экистероидов во всех частях растения, *Rhaponticum carthamoides* расценивается как источник этих дорогостоящих, фармакологически активных и перспективных соединений (Газетдинов, 2021).

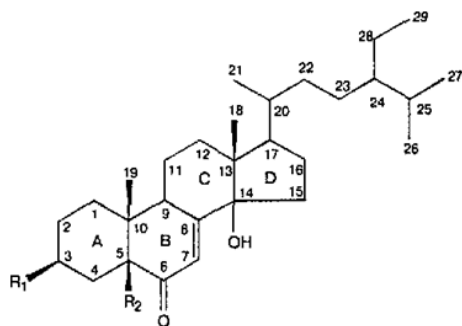


Рисунок 1.3.3.1 – Общая структурная формула фитоэкистероидов R1 –ОН, =О; R2 –ОН

В отношении иммунной системы фитоэкистероиды обладают следующими свойствами: повышение фагоцитарной активности в крови, увеличение концентрации гамма-глобулинов, стимуляция антитоксической резистентности, а также ослабление течения аутоиммунных состояний (Маслова, 2021; Ахметкаримова, 2021; Wang, 2014). В медицине экистероидсодержащие травяные сборы применяют при нарушениях работы и снижении функций сердечно-сосудистой, центральной нервной и репродуктивной систем, как тонизирующее и стимулирующее средство при умственном и физическом утомлении, для заживления ран, язв, лечения ожогов; профилактически — в качестве адаптогенных, анаболических, антидепрессивных, гемореологических, ноотропных и противоопухолевых средств (Тимофеев, 2007). В работе А.А. Масловой (2021) отражено влияние фитоэкистероидов экстракта *Rhaponticum scariosum* на специфический иммунитет, отмечено увеличение количества и плотности лимфоидных узелков в тонком и толстом кишечнике белых беспородных нелинейных мышей. Растительные экистероиды, выделенные из растений рода *Silene*, также обладают иммуотропными свойствами в отношении гуморального звена иммунного ответа, увеличивая в селезенке количество

антителообразующих клеток, секретирующих IgM в ответ на иммунизацию эритроцитами барана, а также повышая выраженность реакции ГЗТ и фагоцитарный индекс (Шахмурова и др., 2013; Халзанова, 2022). По данным R. Marahatha (2021) фитостероиды проявляют противовоспалительное действие различными способами через трансрепрессию или селективную активность ферментов ЦОГ-2. Несмотря на определённые успехи, достигнутые в области изучения фитостероидов, многие аспекты ещё остаются недостаточно изученными, в частности, вопросы, связанные с механизмом их действия.

В таблице 3 приведены данные по влиянию некоторых фитостероидов на состояние иммунной системы.

Таблица 3 – Влияние фитостероидов на состояние иммунной системы

Наименование растения/препарата	Влияние на параметры иммунной системы	Ссылка
<i>Helleborus purpurascens</i>	Цитотоксическое действие на линию раковых клеток легочного происхождения (Calu-1) и на другие линии раковых клеток (HepG2 и Saso-2), снижение входа в S-фазу и индуцирование апоптоза клеток.	Grigore et al. (2021)
<i>Silene linicola</i>	Повышение активности лизосомальных ферментов и генерация супероксид-анионов, ингибирование уровня оксида азота и экспрессия провоспалительных медиаторов и цитокинов, увеличение выработки NO-1 и ядерного фактора, связанного с эритроидом 2 (Nrf2), снижение белков субъединиц NF-κB в ядре и уменьшение активации MAPK и Akt.	Bhardwaj et al. (2019)
Препараты силекбин и аюстан из <i>Silene brahuica</i> , <i>Ajuga turkestanica</i>	Увеличение количества АОК в селезенке, клеточности центральных и периферических органов иммунной системы у интактных животных и при моделировании вторичных иммунодефицитов (острый токсический гепатит, облучение в сублетальной дозе).	Шахмурова (2013)
<i>Silene viridiflora</i>	Увеличение количества АОК в селезенке	Бобаев (2012)
<i>Silene jeniseensis</i> , <i>Serratula marginata</i>	Повышение числа АОК, индекса реакции ГЗТ и РТПХ, фагоцитарного индекса при циклофасфановой иммуносупрессии	Халзанова (2022); Будацыренова (2023)

1.4. Характеристика *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC

Rhaponticum Vaill. – небольшой род из трибы Cynareae семейства *Asteraceae*, распространенный преимущественно в тропических и субтропических регионах Европы, Азии и Африки. Всего к роду принадлежат более 20 видов, распространенных узкой полосой в северном полушарии от Атлантического побережья до Тихого океана. В литературе имеются данные о произрастании левзеи в климатических зонах Лигурийских и Приморских Альп (Пьемонт, Италия) (Carasso, 2020). Близкими к *Rhaponticum* являются средиземноморский монотипный род *Leuzea* и небольшой азиатский род *Stemmacantha*, включающий около 10 видов. Многие виды *Rhaponticum* обладают хозяйственным значением и некоторые введены в культуру как декоративные или лекарственные растения (Lekouaghet et al. 2020). К числу видов, представляющих практический интерес, относится *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC, - левзея одноцветковая (син. *Leuzea uniflora* (L.) Holub) - многолетнее травянистое растение высотой 50—80 (200) см. Корневая система мощная, корень стержневой, разрастающийся в корневище с множеством ветвящихся корней. Стебель полый, ребристый, паутинисто-опушённый. Листья глубоко-перистораздельные с яйцевидно-ланцетовидными, зубчатыми по краям долями. Цветки трубчатые, фиолетовые, собраны в одиночные крупные (диаметром 3—8 см) корзинки. Левзея сафлоровидная признана лечебным растением, и с давних времен применяется в медицине, умеренное употребление препаратов с левзеей благотворно влияет на организм человека (Бухарметова, 2021). В народной медицине Сибири левзею считали лекарством от 14 болезней и корнем молодости. Отвары его корней, травы использовали при упадке сил, утомляемости, для продления жизни. В современной научной медицине установлено, что препараты левзеи возбуждают ЦНС, увеличивают амплитуду сердечных сокращений, повышают артериальное давление. В Корее молодые бутоны *R. uniflorum* являются пищевым продуктом, а корни (пуро) применяются для лечения хронических гастритов в качестве противовоспалительного,

дезинтоксикационного, жаропонижающего и обезболивающего средства (Баторова и др., 2013).

В Бурятии помимо *R. uniflorum* под тем же названием для лечения гастроэнтеритов, пневмонии, бронхитов и туберкулеза использовались соцветия *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin, а также соцветия и корни *Carduus crispus* Guirao ex Nyman и *Cirsium esculentum* (Siev.) C.A. Mey. В тибетской медицине растения *spyang-tser* назначались для очищения ран и язв, несварении и других заболеваниях желудка, болезнях легких. Цветки лулу (LLF) представляют собой соцветия *R. uniflorum*, которые широко используются в монгольской медицине для лечения воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний из-за его теплоочищающих свойств, дезинтоксикационного действия.

В экспериментах на животных установлено противосудорожное, противотревожное действие экстракта из подземной части *R. uniflorum*, нейропротективное влияние при хроническом стрессе экстракта из надземной части, влияние экстракта на функциональное состояние центральной нервной системы при ее повреждении (Татарина, 2015, 2017; Shantanova et al., 2021; Маркова, 2022). Исследование В. Hu et al. (2022) было направлено на изучение кардиопротекторных эффектов этанольных экстрактов цветков Loulu (соцветия *R. uniflorum*) против кардиотоксичности, вызванной доксорубицином. Антиоксидантную активность экстрактов *R. carthamoides* отмечали в своих исследованиях Е. Biskup, Е. Lojkowska (2010).

Показано, что экстракты и некоторые соединения *R. uniflorum* обладают широким спектром биологической активности, в том числе противовоспалительной, противоопухолевой, иммуностимулирующей, анксиолитической, стресс-защитной, актопротекторной, антигипоксической, анаболической, гепатопротекторной, ингибирующей рецепторы PPAR γ , антиатеросклеротической и гиполипидемической (Оленников, 2018, 2019, 2022; Skała, 2016).

R. uniflorum широко используется в традиционной медицине Китая и Монголии как детоксикационное, противоопухолевое, лактирующее средство, для

повышения жизненных сил организма (Баторова и др., 2013; Lee, 2013; Singh, 2021; Ну, 2022; Zhen, 2022). Спиртовые настойки обладают ноотропными, гепатопротекторными свойствами (Елизарова, 2017; Разуваева и др., 2020; Оленников, 2022; Маркова и др., 2022; Chen et al., 2017). Экстракты, полученные из надземной и подземной частей *R. uniflorum*, проявляют адаптогенное действие при эмоциональном и иммобилизационном стрессах; экстракт из листьев оказывает нейропротективное влияние; экстракт, выделенный из подземной части растения, восстанавливает параметры основных звеньев иммунной системы при азатиоприновой иммуносупрессии (Татарина, 2017; Хобракова и др., 2017; Шантанова и др., 2020, 2021; Разуваева, 2020; Маркова, 2022).

В настоящее время *R. uniflorum* представляет научный интерес для химиков, биологов и фармакологов. Изучение хеморазнообразия *R. uniflorum* выявило наличие 225 соединений, в том числе сесквитерпены, экистероиды, тритерпены, стерины, тиофены, гидроксициннаматы, флавоноиды, лигнаны, нуклеозиды и витамины, алканы, жирные кислоты и углеводы. Наиболее изученными группами веществ являются фенолы (76 соединений) и тритерпеноиды (69 соединений).

Основными действующими веществами данного растения являются экистероиды (экистерон, рапонтистерон, 2-дезоксидеоксидэкизон) (Nikolaeva et al., 2014), обладающие высокой биологической активностью, в том числе, иммуномодулирующими свойствами (Shakhmurova, 2018).

Известные сведения литературы, касающиеся исследования спектра фармакологической активности извлечений *R. uniflorum*, относятся преимущественно к лекарственным средствам из корней растения в виде экстрактов и отваров (Olennikov, Kashenko, 2018).

Представляет интерес исследовать экстракт левзеи одноцветковой, полученный из надземной части, а также выделенные из нее индивидуальные вещества на предмет наличия у них иммуномодулирующих свойств при экспериментальном иммунодефиците.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и течение многих патологических процессов, в том числе инфекционно-воспалительного, сопровождается нарушениями функционирования иммунной системы организма. Все чаще традиционное этиотропное лечение инфекционных болезней усложняется развитием устойчивости патогенов к противомикробным терапевтическим средствам. В связи с этим все шире применение в клинической практике получают методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа.

Иммуномодулирующая терапия, не оказывая непосредственного воздействия на патоген, не вызывает развития множественной лекарственной устойчивости среди микробов. Благодаря этому применение иммуномодуляторов в клинической практике может стать возможным решением стремительного распространения антимикробной резистентности. Иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с иммунными расстройствами, у которых применение антибактериальных препаратов и вакцинации часто оказываются недостаточно эффективными.

На сегодняшний день особо актуальным становится применение иммуномодуляторов в связи с нарастающим иммунодефицитом популяции, вызванным как различными микроорганизмами, в том числе вирусом SARS COVID-19, особо актуальным в настоящее время, так и другими стрессорами (неблагоприятная экологическая обстановка, нерациональное питание, большое количество пищевых добавок и др.). Растительные иммуномодуляторы среди других препаратов этих групп представляют наибольший интерес для фармакологии и медицины ввиду достаточно простого способа получения, а также экологически безопасного происхождения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Экспериментальные животные

Исследования выполнены на животных, полученных из питомника РАМН Столбовая (Таблица 2.1.). Содержание животных соответствовало Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) и Постановлению Правительства РФ N 855 от 13 июня 2020 г. Экспериментальная апробация и протокол исследования одобрен этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол №1 от 23.01.2019 г.). Животных выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков под легким эфирным наркозом.

Таблица 2.1 – Экспериментальные животные

Животные	Количество, масса	Линия	Условия содержания	Температура, световой режим	Группы
Мыши	160, 18-20 г.	СВА	До начала экспериментов - карантин в виварии в течение 14 дней. Свободный доступ к воде и гранулированному корму, в отдельных пластиковых клетках с решетчатыми крышками из нержавеющей стали, с подстилкой, обеспыленной из деревянной стружки. После карантина животных разделяли на группы по принципу рандомизации, по полу, возрасту, весу.	Постоянная комнатная температура 21 °С ± 1,5 и световой режим - 12 часов свет/12 часов темнота	10 особей на клетку
Мыши-гибриды	740, 18-20 г.	F1 (СВАхС 57В1/6)			
Мыши	20, 20-22 г	Valb/С			
Белые крысы	180, 180-200 г.	Wistar			10 особей на клетку

2.2. Методика моделирования иммунодефицита у экспериментальных животных

Иммуносупрессию вызывали циклофосфамидом. Для этого использовали препарат циклофосфан-ЛЭНС (Таблица 2.2.)

Таблица 2.2 – Модель экспериментальной иммуносупрессии

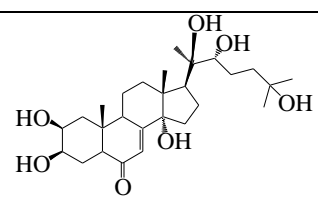
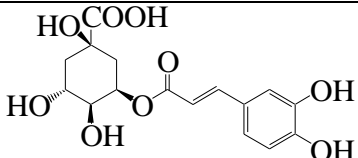
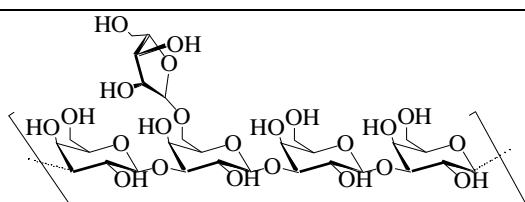
Препарат	Производитель	Лекарственная форма	Путь введения	Максимально переносимая доза вводимого цитостатика	Ссылка
цитостатик Циклофосфан-ЛЭНС- <i>Cyclophosphamide</i>	(ООО «ВЕРО-ФАРМ»)	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения во флаконах	однократно, внутривенно	250 мг/кг в объеме 1,0 мл/мышь	Борсук, 2010; Масная, 2011

2.3. Объекты исследования

1. Экстракт сухой из надземной части *Rhaponticum uniflorum*¹
2. Индивидуальные соединения, полученные из надземной части *Rhaponticum uniflorum* (Таблица 2.3.1.):
 - 2.1. Фенилпропаноид 5-*O*-кофеилхинная кислота;
 - 2.2. Полисахарид арабино-3,6-галактан;
 - 2.3. Экдистероид 20-гидроксиэкдизон¹.

¹ Экстракт *R.uniflorum*, фракции и индивидуальные соединения получены в лаборатории медико-биологических исследований ИОЭБ СО РАН зав.лаб., д.фарм.н. Д.Н. Оленниковым

Таблица 2.3.1 – Индивидуальные соединения из надземной части *R. uniflorum*

Группа соединений	Соединение	Формула
Экдистероиды	20-Гидроксиэкдизон	
Фенилпропаноиды	5-О-Кофеилхинная кислота	
Полисахариды	Арабино-3,6-галактан	

В таблице 2.3.2. представлены методы и способы выделения индивидуальных соединений из надземной части *R. uniflorum* (Olennikov, 2018, 2019).

Таблица 2.3.2 – Выделение индивидуальных соединений из надземной части *R. uniflorum*

Индивидуальное соединение	Метод выделения	Способ выделения	Выход чистых соединений
5-О-кофеилхинная кислота	Хроматографический	Колоночная хроматография на оксиде алюминия (III), Сефадексе LH-20, обращено-фазовом силикагеле и препаративной ВЭЖХ	2.5% (чистота 95%)
20-гидроксиэкдизон			0.53% (чистота 98%)
Арабино-3,6-галактан	Ионообменная хроматография на DEAE-целлюлозе (HCO ₃ ⁻ -форма) и гель-хроматография на Sephacryl 300-HR	После депротеинизации и диализа с последующим разделением	3.5%

Трава *R. uniflorum* была собрана в период с июня по август 2018 г. в Селенгинском, Прибайкальском районах Республики Бурятия. Экстракт сухой и перечисленные вещества получены в лаборатории медико-биологических исследований Института общей и экспериментальной биологии СО РАН. Для получения экстрактов измельченное сырье экстрагировали трехкратно последовательно 70, 40, 20 % спиртом этиловым при температуре 60°C. Спиртовые извлечения после экстракций упаривали, сепарировали и высушивали в вакуум-сушильном шкафу.

Полученный экстракт *R. uniflorum* применяли в виде водного раствора в экспериментально-терапевтических дозах 50, 100 и 300 мг/кг; индивидуальные соединения 5-*O*-кофеилхинная кислота – 10 мг/кг, арабино-3,6-галактан – 3 мг/кг, 20- гидроксизон - 3 мг/кг (дозы рассчитывали исходя из процентного содержания их в экстракте) (Таблица 2.3.3.).

Таблица 2.3.3 – Экспериментальные группы

Группа	Доза, мг/кг	Пути введения	Длительность введения	Постановка реакции
Интактная	-	Внутрижелудочно	14 дней	На 15 день в эксперименте на интактных животных; на 16 день в эксперименте на модели иммунодефицита
Контрольная, (Циклофосфан)	250	Внутрибрюшинно	1 день	
Экстракт <i>R. uniflorum</i>	50, 100, 300	Внутрижелудочно зондом 1 раз в сутки	14 дней в эксперименте на интактных животных;	
5- <i>O</i> -кофеилхинная кислота	10		14 дней на модели иммунодефицита, начиная со 2-го дня после введения циклофосфана	
Арабино-3,6-галактан	3			
20-гидроксизон	3			
Эхинацея, таблетки, ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия.	200			

Для расчета доз индивидуальных веществ исходили из экспериментально-терапевтической дозы экстракта сухого (100 мг/кг – 1/10 DL₅₀) и концентрации веществ в нем. Для сравнения был выбран препарат на основе эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.), в виде таблеток, производство ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия. В интактную группу были включены мыши того же возраста, массы, пола, которые получали воду очищенную в соответствующем объеме по аналогичной схеме. Контрольная группа животных с иммунодефицитом, вызванным циклофосфаном, получала подобный объем воды очищенной по аналогичной схеме (Таблица 2.3.3.).

2.4. Методы исследования

В таблице 2.4.1. приведены методы по оценке острой токсичности испытуемого экстракта и его влияния на массу и клеточность иммунных органов.

Таблица 2.4.1 – Методы по оценке острой токсичности испытуемого экстракта и его влияния на массу и клеточность иммунных органов

Метод	Содержание метода	Экспериментальные животные	Оценка	Ссылка
Метод 1- Спирмера-Кербера - определение острой токсичности экстракта сухого <i>R. uniflorum</i>	Экстракт <i>R. uniflorum</i> вводили интрагастрально, методом принудительного зондирования per os в теплом (37,0±0,1 0С) виде.	Мыши гибриды F1, массой 18-20 г.	Выживаемость мышей и рассчитанная среднесмертельная доза. Установлен класс токсичности.	(Руководство..., 2012). Классификация К.К. Сидорова (1973).
Метод 2 - Определение массы и клеточности органов иммунной системы	Тимус и селезенку взвешивали на торсионных весах и рассчитывали отношение их массы к массе тела мыши в %. Иммунные органы гомогенизировали в среде 199 для определения клеточности. Для освобождения суспензии от сопутствующих эритроцитов 20 мкл клеточной суспензии помещали в 3% раствор уксусной кислоты.	Мыши гибриды F1, массой 18-20 г., выведенные из эксперимента путем дислокации шейных позвонков	Подсчет концентрации ядродержащих клеток (ЯСК) в органе и в относительных величинах по отношению к массе органа. Подсчет ЯСК путем введения полученного раствора в камеру Горяева.	(Руководство..., 2012).

В таблице 2.4.2. приведены методы по оценке влияния экстракта на состояние клеточного звена иммунитета (Руководство..., 2012)

Таблица 2.4.2 – Методы по оценке клеточного иммунитета

Основа метода	Содержание метода	Оценка
Реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)		
Мышей сенсibilизировали корпускулярным тимусзависимым антигеном с последующим введением дискриминирующей дозы эритроцитов барана (ЭБ) для воспроизведения реакции ГЗТ.	Мышей сенсibilизировали внутрибрюшинной инъекцией 0,1% суспензии ЭБ в физиологическом растворе. На 4-е сутки в заднюю лапу под подошвенный апоневроз вводили разрешающую дозу антигена - 50 мкл 50% взвеси ЭБ. В контралатеральную лапу вводили равный объем физиологического раствора. Через 24 часа сразу после забоя обе лапки отрезались по голеностопному суставу.	По разнице массы опытной (P _о) и контрольной (P _к) лапок. Индекс реакции ГЗТ (ИР ГЗТ) вычисляли по формуле: $ИР = \frac{P_o - P_k}{P_k} \times 100\%$
Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)		
Оценка реактивности лимфоидных клеток реципиента по отношению к антигенам трансплантата донорских клеток. Толерантность реципиента к инъекцированным клеткам, иммунологическая компетентность трансплантированных клеток и антигенные различия между донорскими и реципиентными клетками являются важными условиями индукции РТПХ. Указанное состояние возникает, когда лимфоидные клетки одной из родительских линий вводятся гибридам F1.	У взрослых гибридов F1 (СВАхС57В1/6) локальную форму РТПХ индуцировали путем переноса клеток лимфатических узлов мышей линии СВА под кожу стопы задней лапки. В качестве контроля мышам-реципиентам вводили сингенные лимфоциты под кожу контралатеральной лапки. Количество вводимых сингенных и полуаллогенных клеток лимфатических узлов составило 1×10^6 в 0,02 мл среды 199. Реципиентов умерщвляли путем дислокации шейных позвонков через 7 дней после переноса суспензии клеток и удаляли подколенные лимфатические узлы. Критерием выраженности реакции служило увеличение клеточного состава регионарного лимфатического узла.	Интенсивность выражали в виде индекса реакции (ИР), рассчитываемого как частное от деления числа клеток регионарных лимфатических узлов (выделенных из конечности, в которую вводили суспензию спленоцитов) на число клеток контралатерального лимфатического узла. При значении индекса выше 1,2 разница по сравнению с контролем считалась достоверной.

В таблице 2.4.3. приведен метод по оценке влияния экстракта на состояние гуморального звена иммунитета (Cunningham, 1965).

Таблица 2.4.3 – Метод по оценке гуморального иммунитета

Метод	Основа метода	Содержание метода	Оценка
Метод локального гемолиза определения антителообразующих клеток (АОК)	Способность антиэритроцитарных антител, секретируемых АОК иммунизированных животных, лизировать ЭБ в присутствии комплемента. Если клетки-антителопродукторы находятся в монослое эритроцитов, то в месте их расположения формируются прозрачные сферические зоны локального гемолиза — бляшки.	Иммунизацию мышей проводили путем внутрибрюшинного введения в дозе 2×10^8 клеток на мышь. На 5-е сутки после иммунизации ставили реакцию. Из извлеченной селезенки готовили клеточную суспензию с помощью стеклянного гомогенизатора. Суспендирование проводили в растворе Хенкса в объеме 5 мл на холоде. Непосредственно перед постановкой реакции, из равных объемов суспензии лимфоидных клеток (1 селезенка гомогенизирована в 5 мл среды), ЭБ (10%) и комплемента (1:5) готовили смесь. В приготовленные заранее камеры из двух предметных стекол, соединенных между собой по краям парафином, вводили полученную смесь, с учетом входящего объема суспензии. Заполненные раствором камеры помещали в термостат на 1 час при температуре 37°C , после чего с помощью лупы проводили подсчет количества зон гемолиза – бляшек, по всей камере.	Подсчитывали количество АОК на 1 селезенку и на 10^6 клеток с ядрами.

В таблице 2.4.4. приведены методы по оценке влияния экстракта на состояние макрофагального звена иммунитета (Руководство... 2012)

Таблица 2.4.4 – Методы по оценке функциональной активности фагоцитов

Основа метода	Содержание метода	Оценка
Фагоцитоз перитонеальных макрофагов (ПМ)		
<p>Фагоцитарную активность исследовали с помощью модели макрофагов перитонеального экссудата в отношении частиц коллоидной туши</p>	<p>При внутрибрюшинном введении животным 2 мл суспензии коллоидной туши в физиологическом растворе индуцировали образование интактных перитонеальных макрофагов. Через 10 минут брюшную полость мышей, забитых путем дислокации шейных позвонков, промывали 5 мл физиологического раствора NaCl. Клетки осаждали центрифугированием, удаляли супернатант и осадок клеток лизировали водой для инъекций.</p>	<p>Оптическую плотность лизата клеток перитонеального экссудата измеряли на спектрофотометре «СЕСІІ-2011» при длине волны 620 нм и определяли светопоглощение, пропорциональное количеству туши, поглощенной перитонеальными фагоцитами.</p>
Антигенпрезентирующая функция макрофагов		
<p>Метод клеточного переноса является важной моделью для изучения роли макрофагов в индукции синтеза антител. Показано, что клетки перитонеального экссудата, содержащие около 80-85 % фагоцитирующих моноцитов, после захвата антигена способны индуцировать иммунный ответ к ЭБ в сингенном организме.</p>	<p>Экспериментальным животным вводили внутрибрюшинно ЭБ в дозе 2×10^7 клеток на 1 кг массы тела. Через 2 часа получали из них «примированные» перитонеальные макрофаги. Клетки отмывали, полученную суспензию макрофагов вводили интактным животным в количестве 6×10^6 клеток в 1 мл физиологического раствора NaCl. На 5-е сутки после переноса макрофагов оценивали иммунный ответ по числу АОК в селезенке.</p>	<p>Циклофосфан в дозе 250 мг/кг и экстракт <i>R. uniflorum</i> в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг вводили мышам линии СВА до иммунизации. Клетки перитонеального экссудата переносили интактным мышам этой же линии и на 5-й день после переноса определяли число АОК в селезенке.</p>

В таблице 2.4.5. приведен метод по оценке морфофункционального состояния тимуса и селезенки (Коржевский, 2010).

Таблица 2.4.5 – Морфометрический метод исследования микроанатомии тимуса и селезенки

Метод	Содержание метода	Оценка
Метод по оценке морфо-функционального состояния тимуса и селезенки	Для проведения патоморфологических исследований тимуса и селезенки животных декапитировали (под эфирным наркозом) на 16 сутки эксперимента, извлекали тимус и селезенку. Иммунные органы фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине с последующей стандартной спиртовой проводкой и заливкой в парафин. Срезы, приготовленные на микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином и азур-эозином. Морфометрические исследования микрофотографий, полученных с помощью цифровой камеры «AxioCam ERc5s на микроскопе «Axio LAB.A1» (Германия), проводили с помощью программного обеспечения «ZEN 2012» (Германия).	На срезах тимуса измеряли: площадь дольки, ширину коркового вещества, толщину мозгового вещества, плотность клеток в субкапсулярной зоне и глубоких слоях коркового вещества, а также в мозговом слое. В субкапсулярной и центральной зоне коркового вещества подсчитывали число эпителиоретикулярных клеток, макрофагов, лимфобластов, больших, средних и малых лимфоцитов, клеток с фигурами митоза, а также деструктивно измененных клеток. В селезенке определяли площадь белой и красной пульпы.

Методы по определению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты организма

Влияние испытуемого экстракта на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в условиях индуцированного иммунодефицита оценивали путем определения в гомогенате селезенки белых крыс концентрации продукта ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) (Камышников, 2017), состояние эндогенной антиоксидантной системы – по активности супероксиддисмутазы (СОД) (Chevari, 1985), каталазы (Королюк, 1988) и глутатионпероксидазы (ГП) (Pinto, Bartley, 1969).

Мембраностабилизирующую активность испытуемого средства оценивали с использованием метода перекисного и осмотического гемолиза 1%-ной суспензии эритроцитов донорской крови (Ковалев, 1986). Перекисный гемолиз эритроцитов вызывали реактивом Фентона, компоненты которого были использованы в минимальных концентрациях, вызывающих 100% лизис эритроцитов: $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,01 мг/мл (в пересчете на 100% раствор перекиси водорода). Для получения осмотического гемолиза к суспензии эритроцитов добавляли равный объем дистиллированной воды. Экстракт сухой исследовали в конечных концентрациях 0,002; 0,01; 0,09; 1,0; 9,8 и 98,4 мкг/мл, соответствующих экспериментально-терапевтическим дозам. В качестве вещества сравнения использовали аскорбиновую кислоту (Sigma Aldrich, USA). Для получения полного гемолиза во все пробы с реакционной смесью вносили 8% (масса/объем) раствор додецилсульфата натрия (контроль). Мембраностабилизирующее действие экстракта *R. uniflorum* выражали в процентах по отношению к контролю. Рассчитывали концентрацию исследуемого экстракта, необходимую для ингибирования гемолиза на 50 % (IC_{50}).

Антирадикальную активность оценивали по способности экстракта *R. uniflorum* нейтрализовать радикалы 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) (Adesanwo, 2013) и 2,2'-азино-бис-3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты (ABTS^{•+}) (Нурут, 2017); по степени связывания супероксидного анион-радикала

(O_2^-) в неэнзиматической системе феназинметосульфат/НАДН (Rahini, 2014). Fe^{2+} -хелатирующую активность экстракта сухого определяли с использованием офенантролинового метода (Оленников, 2008). В качестве веществ-сравнения использовали аскорбиновую кислоту и тролокс (SigmaAldrich, USA). Все эксперименты *in vitro* проводили в трехкратной повторности. Значения полученных результатов выражали через концентрацию, необходимую для связывания 50 % реактивных частиц в инкубационной среде (IC_{50}).

Принадлежность исходных данных к выборке из нормальной генеральной совокупности была подтверждена методом Шапиро-Уилка. В дальнейшем статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ «Biostat-2006» с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов

Для оценки пролиферативной активности лимфоцитов использовали колориметрический метод, основанный на способности митохондриальных ферментов живых клеток восстанавливать тетразолиевую соль МТТ (бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил) -2,5-дифенилтетразолия) до МТТ-формаза (Mosmann, 1983). Выделение мононуклеаров из селезенки мышей осуществляли путем щадящей гомогенизации в RPMI-1640 (Thermo Fisher Scientific, США) с осмотическим лизисом эритроцитов в растворе 0,15 М хлорида аммония. Выделенные лимфоидные клетки культивировали при 37 °С, 100% влажности и 5% CO_2 в RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной фетальной телячьей сыворотки (Thermo Fisher Scientific, США), пенициллина (100 ЕД/мл), стрептомицина (100 мкг/мл) («полная среда») в 96-луночных круглодонных планшетах для культур клеток (Corning Costar, США). Для активации Т-клеток использовали конканавалин А (ConA, PanEco LLC, Россия) в конечной концентрации 15 мкг/мл, для В-клеток - липополисахарид в конечной концентрации 10 мкг/мл соответственно.

Суспензию спленоцитов (5×10^6 клеток/мл) в «полной среде» культивировали в 96-луночных плоскодонных планшетах для культур клеток с добавлением

митогенов при 37 °С, 100% влажности и 5% CO₂. Через 24 ч добавляли экстракт сухой *R. uniflorum* в исследуемых концентрациях и дополнительно культивировали в течение 24 ч. За 4 ч до окончания инкубации в каждую лунку добавляли 20 мкл 0,5% раствора МТТ. Затем среду удаляли и в каждую лунку добавляли 100 мкл диметилсульфоксид (ДМСО) для растворения частиц формазана. Оптическую плотность измеряли при 492 нм с использованием микропланшетного фотометра Immunochem 2100 (USA). Результат выражали в процентах к контролю.

Статистическая обработка данных

Обработку полученных результатов исследования проводили по общепринятым статистическим методам для малой выборки, определяя среднюю величину (M) и ошибку (m). Значимость различий между данными групп определяли с помощью t-критерия Стьюдента при условии, что выборка имеет нормальное распределение. При вероятности 95% ($P \leq 0,05$) различия между контрольными и опытными данными считались достоверными (Сергиенко, Бондарева, 2006).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на показатели иммунной системы интактных животных

Острую токсичность экстракта сухого *R. uniflorum* исследовали на мышах гибридах F₁, массой 18-20 г. Испытуемое средство вводили интрагастрально, однократно, методом принудительного зондирования per os в теплом (37,0±0,1 0С) виде, в дозах: от 250 до 1750 мг/кг, интервал в 250 мг. Конечный объем вводимого средства составлял 1.0 мл/100 г. массы животного, растворителем являлась дистиллированная вода. После введения внутрь экстракта в разных дозах оценивали состояние мышей. Критериями оценки острой токсичности служили картина интоксикации и выживаемость животных в течение 48 часов. В первый день после введения животные находились под непрерывным наблюдением, дальнейшее наблюдение проводили в течение 14 дней. В ходе эксперимента было установлено, что при однократном внутрибрюшинном введении экстракта *R. uniflorum* DL₅₀ составила 978,25 мг/кг. При внутрижелудочном введении высоких доз экстракта (от 250 мг/кг до 1750 мг/кг) в течение всего времени наблюдения особенно остро проявлялись признаки общей интоксикации в первые 2 суток, животные были малоподвижны, отмечалось взъерошенность шерсти, наблюдалось снижение потребления корма и учащение дыхания, вместе с тем, гибели животных в течение 14 суток не наблюдалось.

В соответствии с Классификацией токсичности веществ при введении под кожу и в брюшную полость животного (по К.К. Сидорову) "МУ 1.2.1105-02. 1.2. Общие вопросы. Гигиена, токсикология, санитария. Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств. Методические указания" (утв. Минздравом России 10.02.2002), экстракт из надземной части *R. uniflorum* можно отнести к группе «практически нетоксичные вещества».

Действие экстракта *R. uniflorum* на процессы антителообразования и клеточное звено иммунной системы на фоне иммунодефицита, вызванного цитостатиком циклофосфаном, предварительно оценивали в дозах: 50, 100 и 300

мг/кг. Данные результатов проведенных экспериментов приведены в таблице 3.1.2. Таблица 3.1.2 – Дозозависимый эффект экстракта *R. uniflorum* на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы на фоне иммунодефицита, вызванного цитостатиком циклофосфаном

Группы животных	Доза, мг/кг	Число АОК на селезенку	Индекс реакции ГЗТ
Интактная, n = 10	-	71834 ± 4235	47,02 ± 3,12
Контрольная (Циклофосфан+H ₂ O), n = 10	200	48870 ± 2650*	34,30 ± 2,01*
Опытная 1 (Циклофосфан+экстракт <i>R. uniflorum</i>), n = 10	50	58644 ± 3181**	37,73 ± 3,25
Опытная 2 (Циклофосфан+экстракт <i>R. uniflorum</i>), n = 10	100	73751 ± 1486**	53,46 ± 4,34**
Опытная 3 (Циклофосфан+экстракт <i>R. uniflorum</i>), n = 10	300	54676 ± 3301	41,16 ± 3,22

Примечание: * – различия достоверны при $p \leq 0,05$ по сравнению с данными в интактной группе, ** - по сравнению с данными в контрольной группе, n - число животных в каждой группе

В ходе исследования установлено, что экстракт *R. uniflorum* в дозах 50 и 300 мг/кг повышал абсолютное количество АОК в 1,2 и 1,1 раза в обеих группах по сравнению с данными в контрольной группе животных, получавших цитостатик циклофосфан, а под влиянием исследуемого средства в дозе 100 мг/кг этот показатель увеличился в 1,5 раза. При изучении влияния испытуемого экстракта на клеточное звено иммунитета было установлено, что его введение в дозах 50 и 300 мг/кг вызывало незначительное увеличение индекса реакции ГЗТ в 1,1 и 1,2 раза, соответственно, напротив дозы 100 мг/кг, которая приводила к увеличению показателя в 1,6 раза.

Установлено, что эффективной дозой экстракта, при которой наблюдали более выраженный эффект в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунитета, явилась доза 100 мг/кг.

Учитывая установленные результаты, дальнейшие исследования по изучению воздействия экстракта *R. uniflorum* на состояние иммунной системы организма проводили, используя экспериментально-терапевтическую дозу 100 мг/кг.

Показатели массы и клеточности тимуса и селезенки мышей при
воздействии экстракта *Rhaponticum uniflorum*

Исследования проведены на мышах F1 (СВАхС57/В1/6) обоего пола массой 18-20 г. Изучаемые экстракты вводили через зонд один раз в сутки (Таблица 3.1.3.) Интактная группа животных получала по подобной схеме воду очищенную.

Таблица 3.1.3 – Путь и длительность введения изучаемых средств

№	Наименование препарата	Экспериментально-терапевтическая доза	Путь введения	Длительность введения
1	Экстракт <i>R. uniflorum</i>	100 мг/кг	внутрижелудочно	14 дней
2	Экстракт <i>E. purpurea</i>	200 мг/кг	внутрижелудочно	14 дней

Изучение влияния экстракта *R. uniflorum* на относительную массу и клеточность основных органов иммунной системы (тимус, селезенка), продемонстрировало, что экстракты *R. uniflorum* и *E. purpurea* не оказывают существенного влияния на данные показатели по сравнению с таковыми в интактной группе (Рисунок 3.1.1., 3.1.2.)

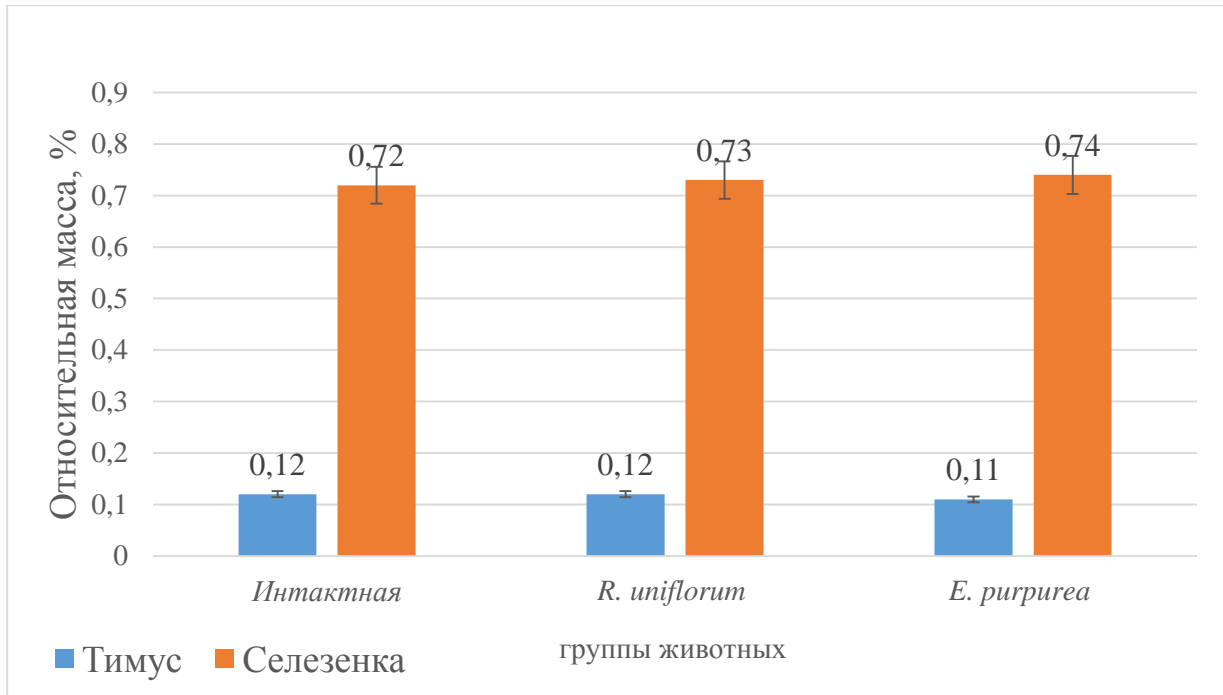


Рисунок 3.1.1 – Относительная масса иммунных органов мышей при воздействии экстракта *R. uniflorum*

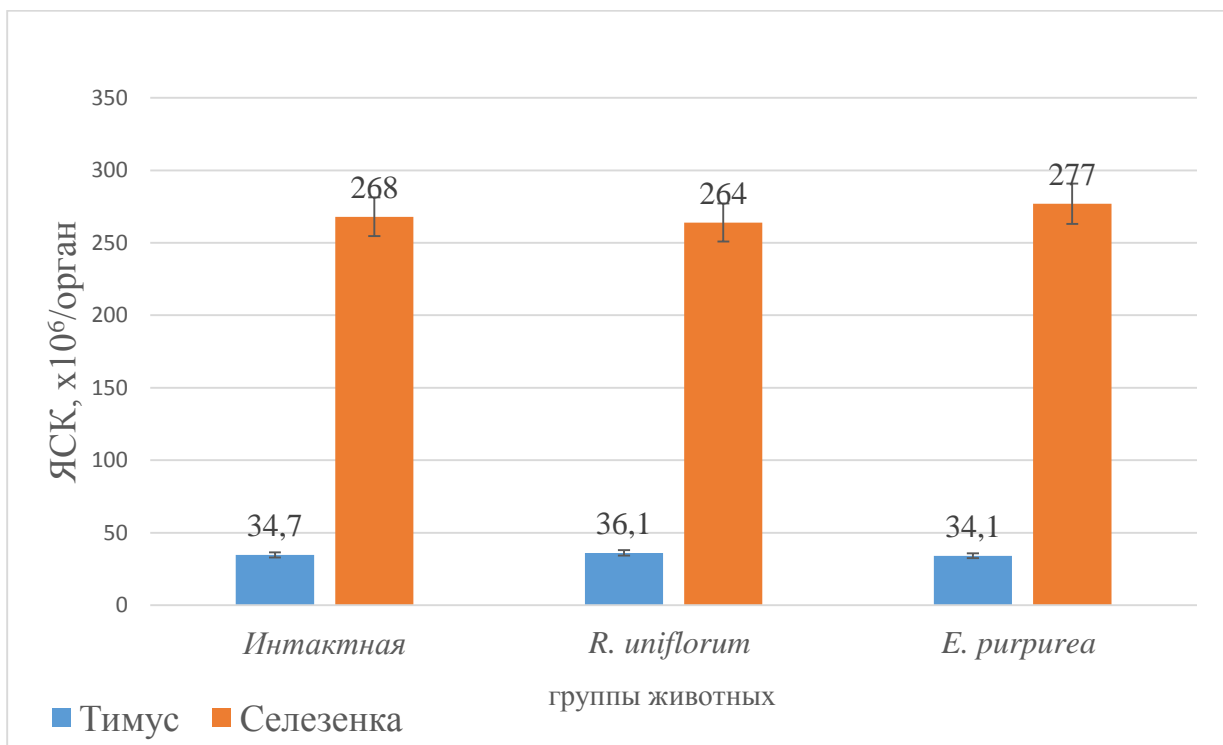


Рисунок 3.1.2 – Число ядродержащих клеток в иммунных органах мышей при воздействии экстракта *R. uniflorum*

Показатели функционального состояния основных звеньев
системы иммунитета при воздействии экстракта *Rhaponticum uniflorum*

При оценивании динамики антителообразования при воздействии экстракта *R. uniflorum* и препарата сравнения экстракта *E. purpurea* установлено, что данные средства не оказывали значимого воздействия на процессы антителообразования в сравнении с показателями интактной группы животных (Таблица 3.1.4.).

Таблица 3.1.4 – Количество АОК при воздействии экстракта *R. uniflorum*

Группы животных	Абсолютное число АОК на селезенку	Число АОК на 10 ⁶ спленоцитов
Интактная, n=10	75904 ± 6716	394,03 ± 13,19
Опытная 1 (экстракт <i>R. uniflorum</i>), n=10	76423 ± 3772	372,48 ± 32,97
Опытная 2 (экстракт <i>E. purpurea</i>), n=10	77412 ± 5185	394,08 ± 21,51

Воздействие *R. uniflorum* и препарата *E. purpurea* на параметры клеточного иммунитета продемонстрировало, что экстракт *R. uniflorum* и препарат сравнения - экстракт *E. purpurea* существенно не изменяют показатели клеточно-опосредованной реакции ГЗТ по сравнению с данными в интактной группе животных (Рисунок 3.1.3).

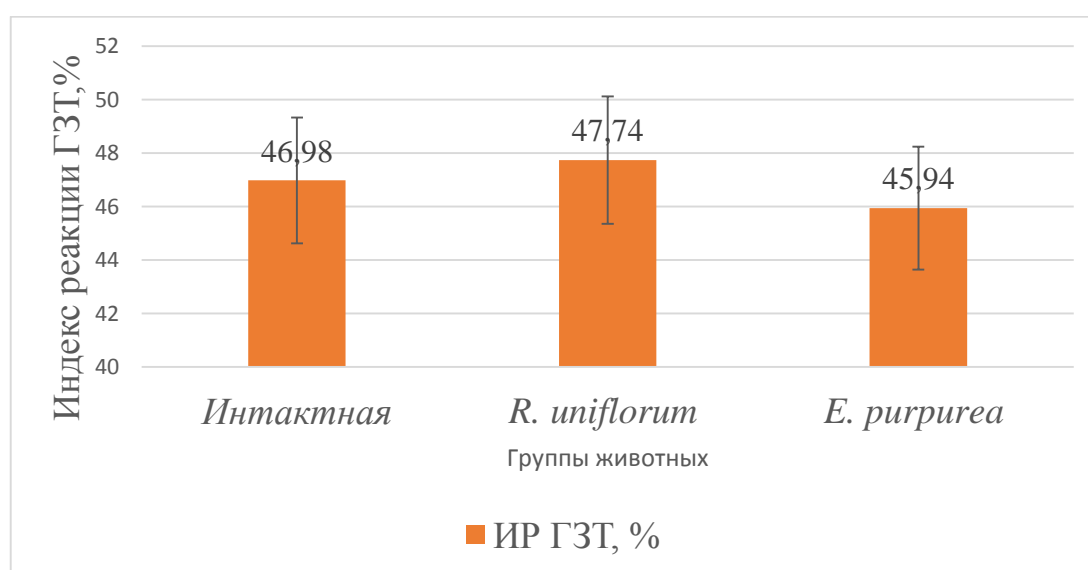


Рисунок 3.1.3 – Выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа при воздействии экстракта *R. uniflorum*

При изучении фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов в отношении коллоидных частиц туши установлено, что экстракт *R. uniflorum* и препарат сравнения – экстракт *E. purpurea* практически не влияют на фагоцитарный индекс по сравнению с данными в интактной группе (Рисунок 3.4).



Рисунок 3.1.4 – Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов мышей при воздействии экстракта *R. uniflorum*

В эксперименте оценивали влияние экстракта *R. uniflorum* на пролиферацию активированных лимфоцитов на мышах Balb/C, массой 20-22 г. Лимфоциты активировали митогенами: LPS – для В-лимфоцитов, ConA – для Т-лимфоцитов. Источником лимфоцитов в экспериментах служили спленоциты мышей линии Balb/c, которые стимулировали добавлением митогенов в течение 24 ч до воздействия экстрактом *R. uniflorum*. Таким образом, изучаемый экстракт добавляли к предварительно активированным лимфоцитам. На рисунках 3.1.5. и 3.1.6. представлены результаты 24-часовой экспозиции митоген-активированных спленоцитов с экстрактом *R. uniflorum* в диапазоне концентраций 1 – 100 мкг/мл. Установлено, что добавление изучаемого экстракта не приводило к значимому изменению пролиферации LPS-активированных спленоцитов ни в одной из изучаемых концентраций. Также добавление экстракта *R. uniflorum* к ConA-стимулированным спленоцитам не вызывало увеличение пролиферации клеток.

Таким образом, экстракт *R. uniflorum* значимо не изменял пролиферацию ConA- и LPS-активированных спленоцитов ни в одной из изучаемых концентраций

по сравнению с контролем.

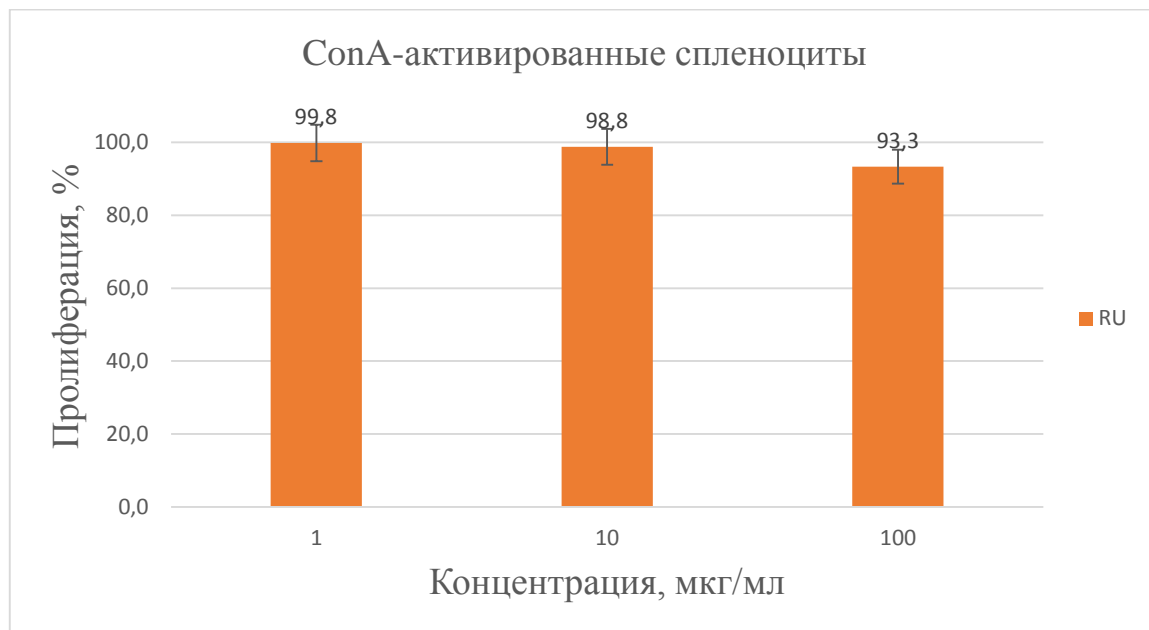


Рисунок 3.1.5 – Пролиферация ConA-активированных спленоцитов мышей Balb/C *in vitro* при воздействии экстракта *R. uniflorum*. Уровень 100% соответствует контрольному значению.

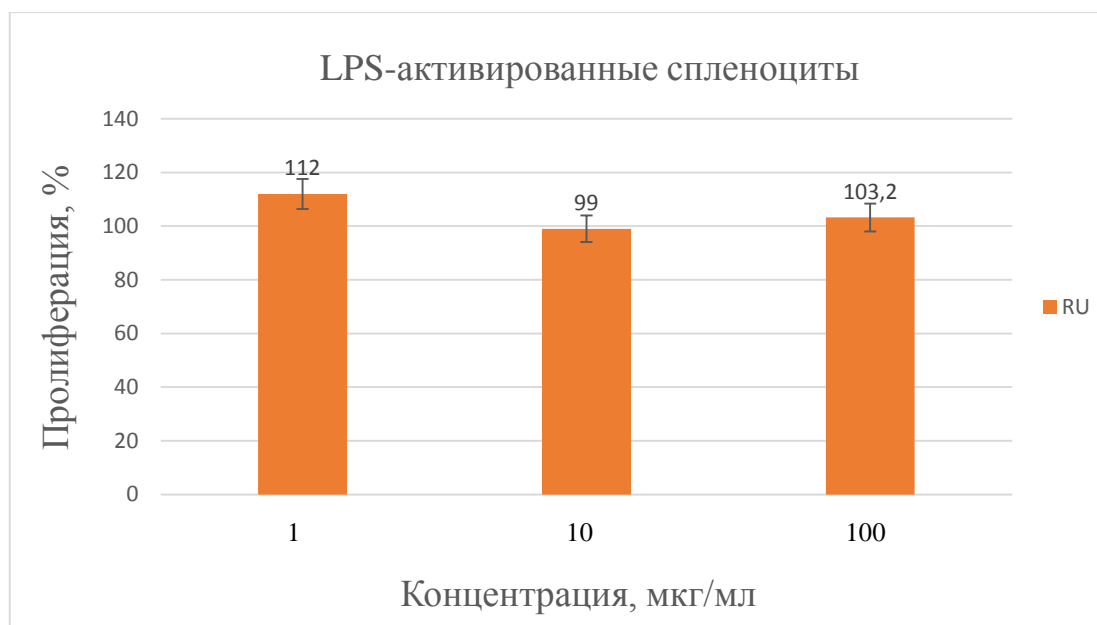


Рисунок 3.1.6 – Пролиферация LPS- активированных спленоцитов мышей Balb/C *in vitro* при воздействии экстракта *R. uniflorum*. Уровень 100% соответствует контрольному значению.

3.2. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на состояние иммунной системы мышей, подвергнутых иммунодефициту, вызванному циклофосфаном

3.2.1. Оценка влияния экстракта *Rhaponticum uniflorum* на массу и клеточность иммунных органов мышей на фоне циклофосфановой иммуносупрессии

Исследования проведены на мышах гибридах F₁ (СВА х С57В1/6) массой 18-20 г. Модель иммунодефицита вызвана посредством введения максимально переносимой дозы циклофосфана. Изучаемый экстракт *R. uniflorum* и препарат сравнения вводили на следующий день после введения циклофосфана, начиная со 2 дня эксперимента (Таблица 3.2.1.) Подобным образом интактная группа животных получала очищенную воду.

Таблица 3.2.1 – Путь и длительность введения изучаемых средств

№	Наименование препарата	Доза, мг/кг	Путь введения	Длительность введения
1	Циклофосфан	250	внутрибрюшинно	однократно
2	Экстракт <i>R. uniflorum</i>	100	внутрижелудочно	14 дней
3	Экстракт <i>E. purpurea</i>	200	внутрижелудочно	14 дней

На фоне применения циклофосфана наблюдалось снижение относительных масс тимуса и селезенки на 64% и 53% и уменьшение числа тимоцитов и спленоцитов на 30% и 36%, соответственно, по сравнению с показателями интактной группы. Воздействие экстракта *R. uniflorum* в течение 14 дней продемонстрировало возрастание относительной массы тимуса и селезенки в 2,6 и 2,2 раза соответственно по сравнению с группой контроля. При воздействии экстракта аналогично отмечалось повышение ядродержащих клеток тимуса и селезенки в 1,3 и 1,6 раза, соответственно, по сравнению с результатами в группах животных, получавших только циклофосфан. Воздействие препарата сравнения - экстракта *E. purpurea* на относительную массу иммунокомпетентных органов продемонстрировало увеличение массы тимуса и селезенки в 2,6 и 2,0 раза, а число кариоцитов тимуса и селезенки увеличилось в 1,3 и 1,9 раза, соответственно, по сравнению с данными в контрольной группе (Рисунок 3.2.1.1, 3.2.1.2.).

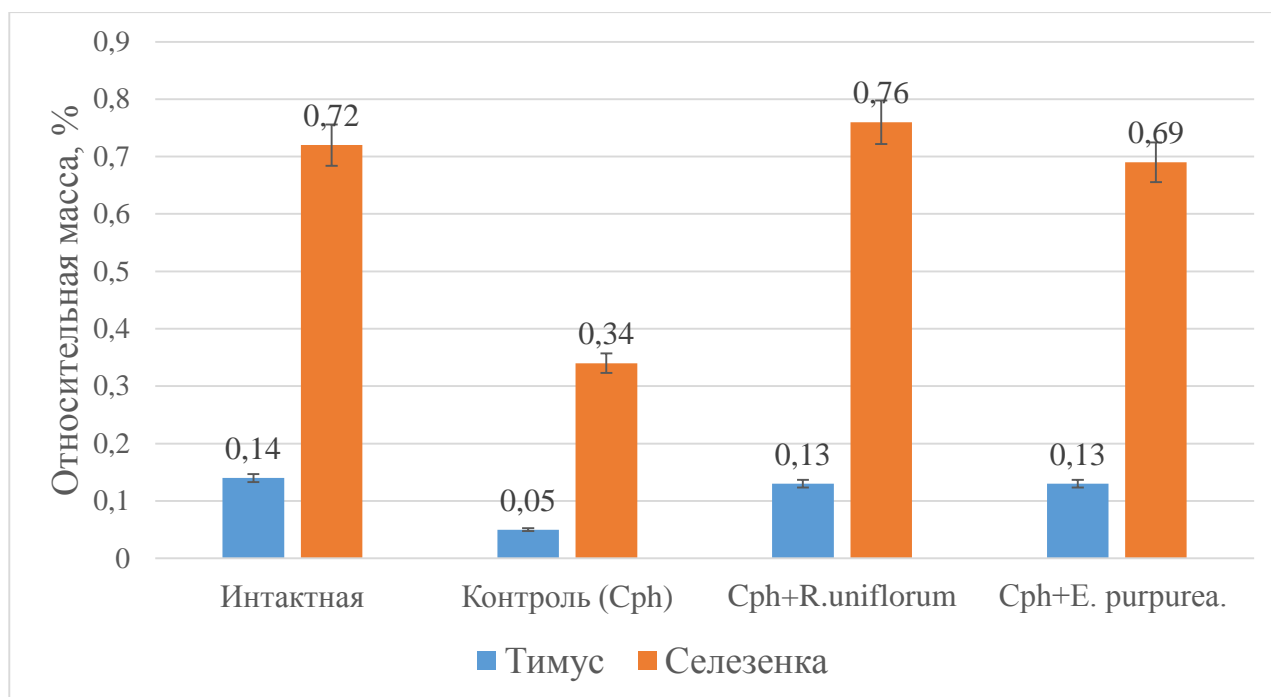


Рисунок 3.2.1.1 – Относительная масса иммунных органов мышей при воздействии экстракта *Rhaponticum uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном (Cph – циклофосфан)

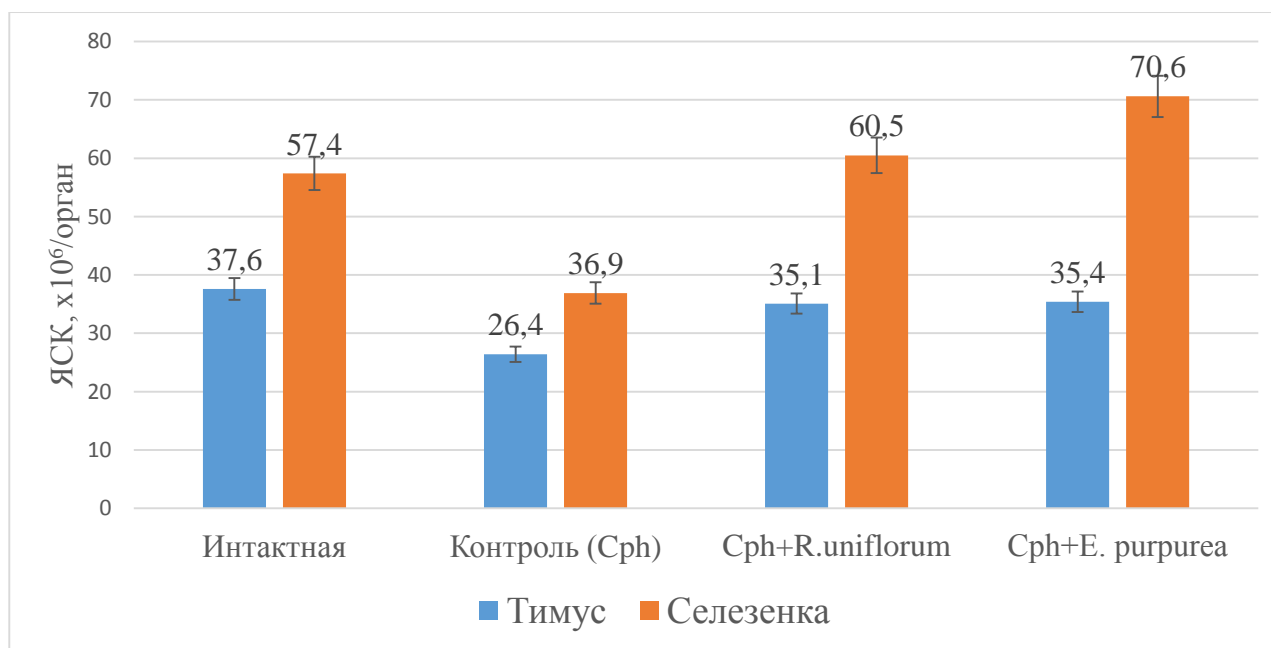


Рисунок 3.2.1.2 – Количество карицитов тимуса и селезенки мышей при воздействии экстракта *Rhaponticum uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном (Cph – циклофосфан)

Учитывая вышесказанное, проведенные эксперименты продемонстрировали восстанавливающее действие на массу и клеточность иммунных органов – тимуса

и селезенки экстракта *R. uniflorum* и референтного препарата – экстракта *E. purpurea* на фоне иммунодефицита, вызванного циклофосфаном.

3.2.2. Исследование влияния экстракта *Rhaponticum uniflorum* на показатели гуморального звена иммунного ответа на фоне циклофосфановой иммуносупрессии

Изучение состояния гуморального звена иммунного ответа при воздействии экстракта *R. uniflorum* на фоне циклофосфановой иммуносупрессии в эксперименте продемонстрировало, что испытуемое средство восстанавливает показатели антителообразования. В группе животных контроля, получавших циклофосфан, абсолютное и относительное количество АОК уменьшилось на 32% и 23% соответственно по сравнению с параметрами интактной группы (Таблица 3.2.2.).

Таблица 3.2.2 – Количество антителообразующих клеток при воздействии экстракта *Rhaponticum uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

Группы животных	Абсолютное число АОК на селезенку	Число АОК на 10 ⁶ спленоцитов
Интактная, n = 10	74416 ± 6202	386,31 ± 12,94
Контрольная (Циклофосфан+H ₂ O), n = 10	50825 ± 2757*	297,85 ± 9,63*
Опытная 1 (Циклофосфан + экстракт <i>R. uniflorum</i>), n = 10	74622 ± 1545**	521,15 ± 45,86**
Опытная 2 (Циклофосфан + экстракт <i>E. purpurea</i>), n = 10	76788 ± 2153**	400,27 ± 9,91**

Примечание: * – различия достоверны при $p \leq 0,05$ по сравнению с данными в интактной группе, ** - по сравнению с данными в контрольной группе, n - число животных в каждой группе

При воздействии экстракта *R. uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном, отмечали повышение количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10⁶ спленоцитов в 1,5 и 1,7 раза

соответственно, в сравнении с группой контроля. В опытной группе животных 2, получавших препарат - экстракт *E. purpurea*, те же показатели увеличились в 1,5 и 1,3 раза по сравнению с группой контроля (Таблица 3.2.2.).

3.2.3. Определение влияния экстракта *Rhaponticum uniflorum* на показатели клеточного звена иммунного ответа на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

Действие циклофосфана на клеточное звено иммунной системы проявлялось подавлением выраженности реакции ГЗТ. Иммуносупрессия выражалась в снижении индекса местной реакции ГЗТ на 27% по сравнению с результатами интактных животных. Воздействие экстракта *R. uniflorum* на мышей в состоянии иммунодефицита проявлялось увеличением ИР ГЗТ в 1,6 раза в сравнении с показателями группы животных контроля (Рисунок 3.2.3.1.).

При воздействии препарата сравнения экстракта *E. purpurea* отмечалось подобное увеличение этого показателя по сравнению с группой контроля (в 1,5 раза) (Рисунок 3.2.3.2.).

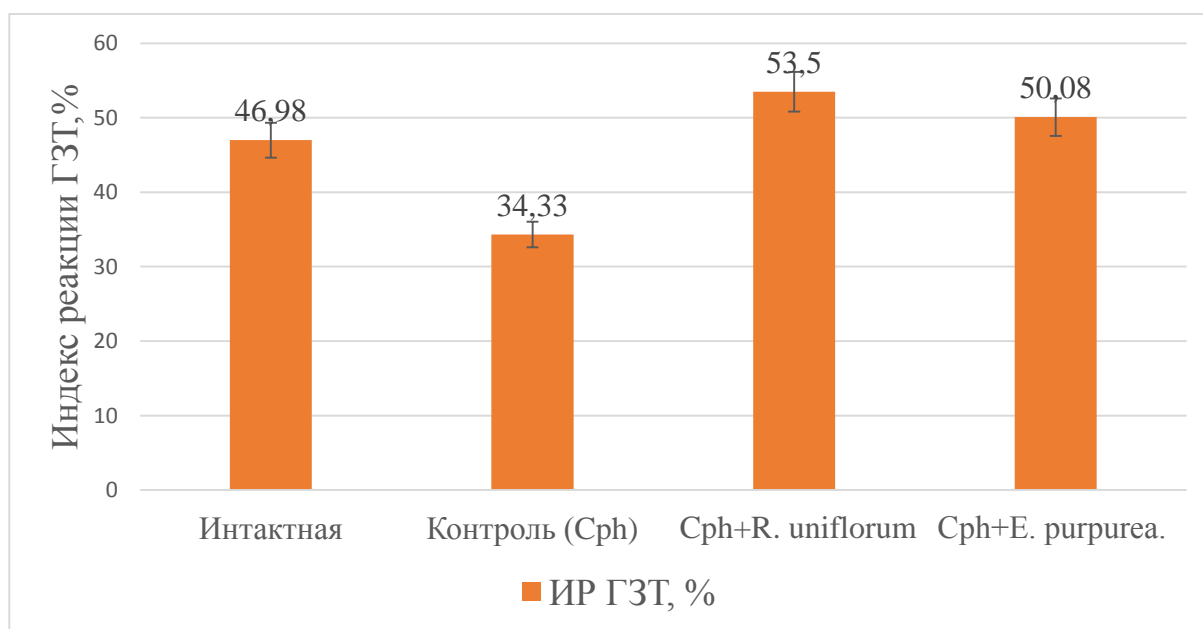


Рисунок 3.2.3.1 – Выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа при воздействии экстракта *R. uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном (Cph – циклофосфан)

Применение циклофосфана подавляло клеточно-опосредованный иммунный ответ «трансплантат против хозяина», что проявлялось в снижении соотношения клеточного содержания лимфатических узлов контрольной и опытной лапок по сравнению с данными у интактной группы на 32%. Воздействие экстракта *R. uniflorum* в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг на фоне иммуносупрессии повышало индекс увеличения лимфатических узлов в 1,8 раза; препарат сравнения экстракт *E. purpurea* увеличил данный показатель в 1,6 раза по сравнению с группой животных контроля (Рисунок 3.2.3.2).

Учитывая результаты проведенных экспериментов, можно отметить стимулирующее действие экстракта *R. uniflorum* на течение клеточно-опосредованных реакций ГЗТ и РТПХ.

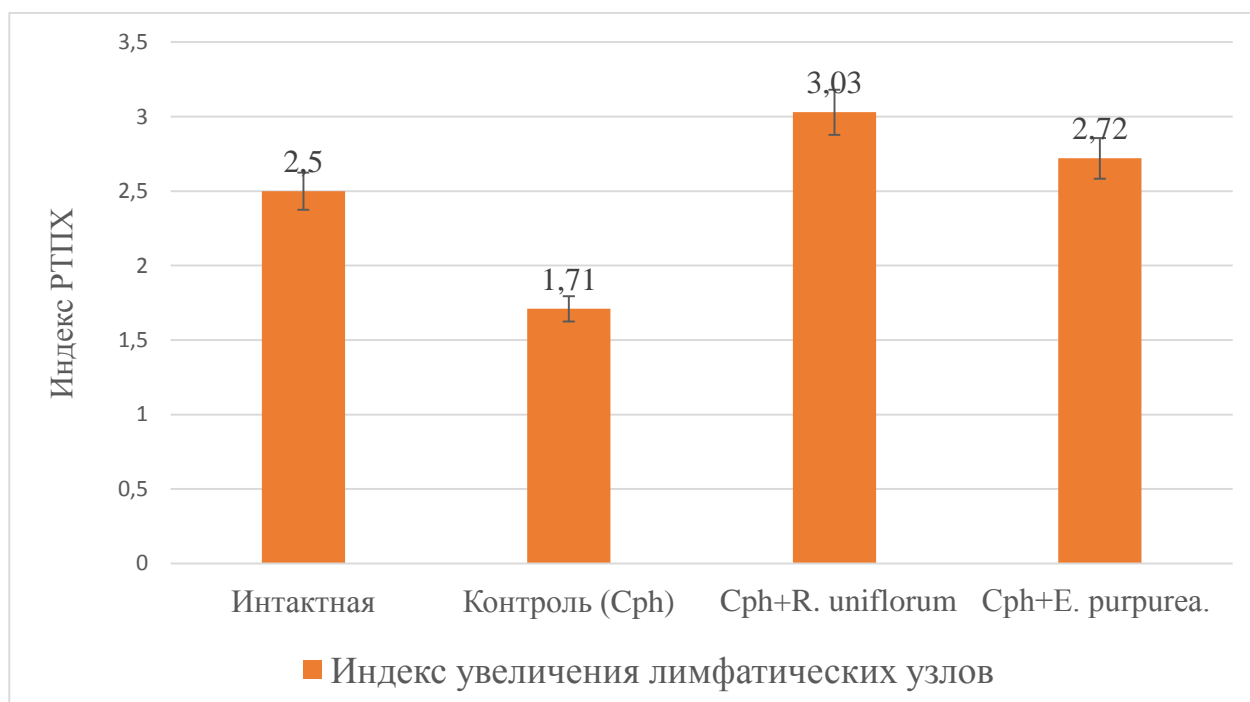


Рисунок 3.2.3.2 – Выраженность реакции «трансплантат против хозяина» при воздействии экстракта *R. uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном (Сph – циклофосфан)

3.2.4. Исследование влияния экстракта *Rhaponticum uniflorum* на фагоцитарную активность макрофагов в отношении частиц коллоидной туши

Изменение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов по отношению к коллоидным частицам туши продемонстрировало снижение фагоцитарного индекса на 31% в группе животных, получавших циклофосфан, в сравнении с показателями группы животных интактной группы.

В опытной группе 1 введение экстракта *R. uniflorum* на фоне применения циклофосфана увеличивало фагоцитарный индекс в 1,5 раза; в опытной группе 2 (препарат *E. purpurea*) данный показатель повышался также в 1,5 раза, подобным образом, в сравнении с группой животных контроля (Рисунок 3.2.4.1.).



Рисунок 3.2.4.1 – Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов мышей в отношении частиц коллоидной туши при воздействии экстракта *Rhaponticum uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном (Сph – циклофосфан)

3.2.5. Оценка антигенпрезентирующей способности макрофагов под влиянием экстракта *Rhaponticum uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

При переносе интактным мышам клеток перитонеального экссудата от мышей-доноров, которым вводили эритроциты барана и циклофосфан, отмечали подавление гуморального иммунного ответа, что проявлялось снижением количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10^6 спленоцитов в 1,6 и 1,5 раза, соответственно, по сравнению с данными в интактной группе животных (Таблица 3.2.5.1.).

Таблица 3.2.5.1 – Показатели антигенпрезентирующей функции макрофагов мышей при воздействии экстракта *Rhaponticum uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

Группы животных	Количество АОК	
	на селезенку	на 10^6 спленоцитов
Интактная, n=10	51610 ± 2688	402 ± 22
Контрольная (Циклофосфан+H ₂ O), n=10	31998 ± 2009*	262 ± 14*
Опытная 1 (Циклофосфан + экстракт <i>R. uniflorum</i>), n=10	55467 ± 3667**	416 ± 27**
Опытная 2 (Циклофосфан + экстракт <i>E. purpurea</i>), n=10	51517 ± 2535**	419 ± 20**

В группе мышей, которым вводили исследуемый экстракт иммунизированным мышам-донорам, подвергшимся действию циклофосфана, и переносили от них перитонеальные макрофаги сингенным мышам-реципиентам, наблюдали увеличение абсолютных и относительных показателей АОК в 1,7 и 1,6 раза, по сравнению с параметрами в группе животных, получавших циклофосфан.

При использовании препарата *E. purpurea* наблюдалось увеличение абсолютного и относительного числа АОК в среднем в 1,6 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что реализация иммуномодулирующей активности экстракта *R. uniflorum* осуществляется за счет усиления иммунорегуляторной функции макрофагов.

3.2.6. Оценка морфофункционального состояния тимуса и селезенки при введении мышам экстракта *Rhaponticum uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

Результаты патоморфологических исследований показали, что на фоне введения циклофосфана наблюдается выраженная гипоплазия тимуса, характеризующаяся снижением массы органа, площади его коркового и мозгового слоев, а также уменьшением плотности клеток. При микроскопическом изучении тимуса контрольных животных выявлено, что строма органа отекая, капсула разволокнена, и в ней отмечаются адипоциты (Рисунок 3.2.6.1.). По данным морфометрических исследований средний размер капсулы в контроле на 39% превышает интактный показатель (Рисунок 3.2.6.2.). В мозговом веществе наблюдаются дилатация и кровенаполнение сосудов. Паренхима органа имеет однотонный цвет, отсутствует контраст между корковым и мозговым веществом, вследствие снижения количества тимоцитов в корковом (на 21-29%) и увеличения клеточной инфильтрации в мозговом слое (на 20%) (Рисунок 3.2.6.2). Граница между корковой и мозговой зонами нечеткая (Рисунок 3.2.6.1).

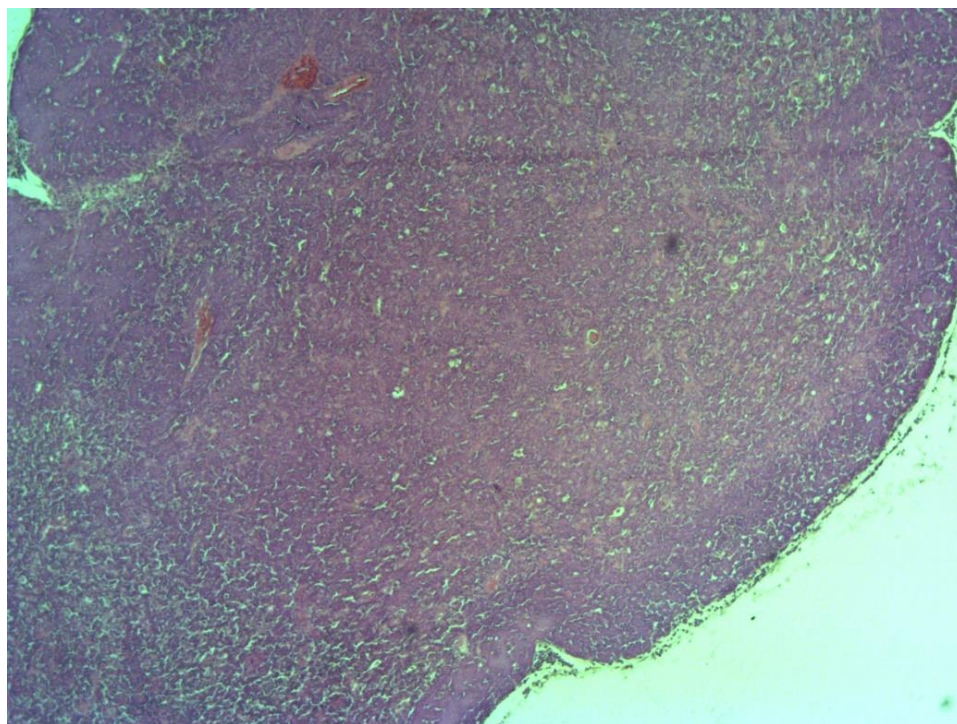


Рисунок 3.2.6.1 – Циклофосфановая иммуносупрессия. Тимус мыши контрольной группы. Наблюдается разволокнение капсулы органа, кровенаполнение сосудов. Граница между корковой и мозговой зонами нечеткая. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ок. 10, об. 5

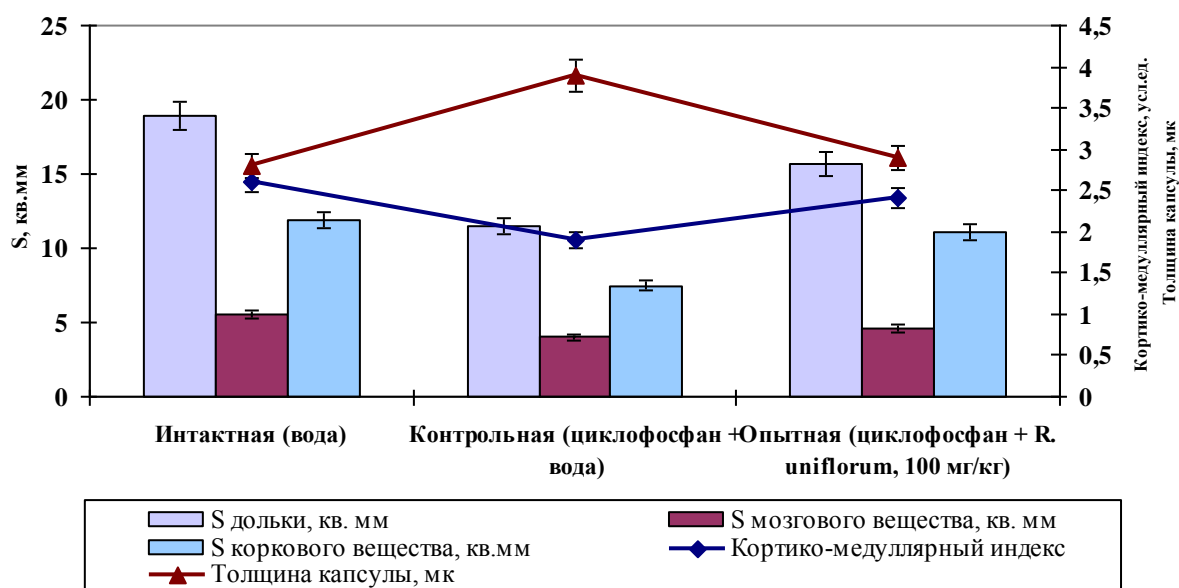


Рисунок 3.2.6.2 – Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на морфометрические показатели тимуса мышей при циклофосфановой иммуносупрессии

Данные морфометрических исследований свидетельствуют, что однократное введение циклофосфана способствует снижению площади тимуса на 39 % ($p \leq 0,05$) относительно таковой у животных интактной группы (Рисунок 3.2.6.2). При этом снижение размеров тимуса происходит, в основном, за счет уменьшения размеров коркового вещества (на 37%, $p \leq 0,05$), чем мозгового вещества (на 25%). Кортико-медулярный индекс в контроле составляет $1,9 \pm 0,53$, что на 24% ниже показателя в интактной группе. Данные результаты свидетельствуют об акцидентальной инволюции тимуса и соответствуют результатам других авторов, показавших, что введение цитостатиков способствует уменьшению размеров органа, инверсии слоев и снижению плотности клеток, за счет усиления процессов некроза и апоптоза тимоцитов, а также снижения их пролиферации и дифференцировки (Бобрышева, 2013; Железнов, 2015; Лебединская и др., 2016).

При анализе клеточного состава коркового вещества установлено, что введение цитостатика способствует снижению пролиферативной активности тимоцитов и усилению процессов апоптоза и некроза (Рисунок 3.2.6.4). Так, в субкапсулярной и средней зонах коры тимуса контрольных животных количество бластов снижается на 80 и 54%, больших лимфоцитов – на 71 и 73%, число деструктивно измененных клеток увеличивается в 2,8 и 2,4 раза соответственно по сравнению с таковыми показателями у интактных животных. Количество макрофагов в корковом веществе контрольных животных повышается в 2,3-2,6 раза по сравнению с интактом, что свидетельствует об активации макрофагальной реакции.

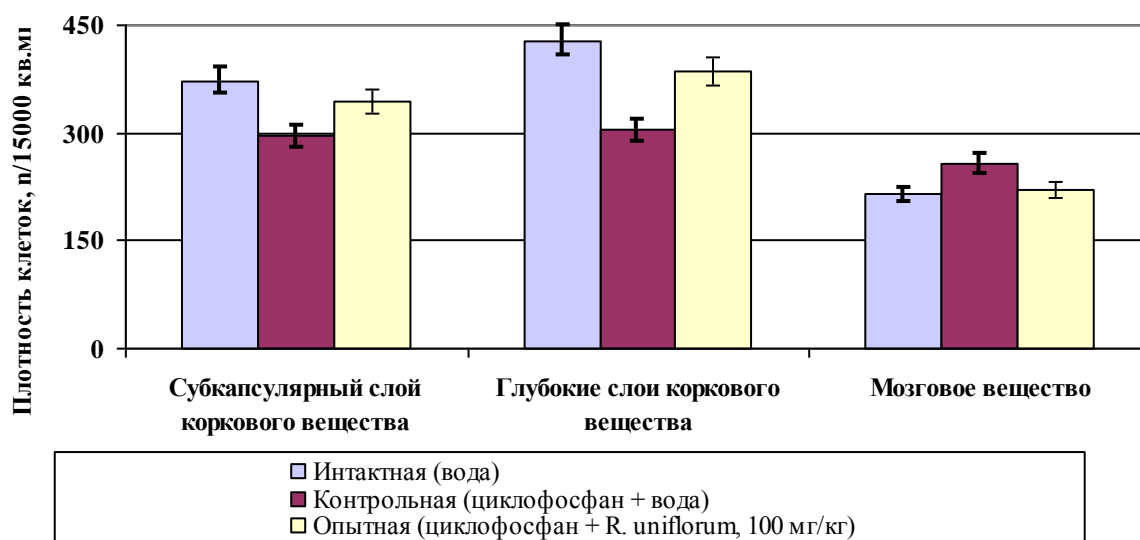
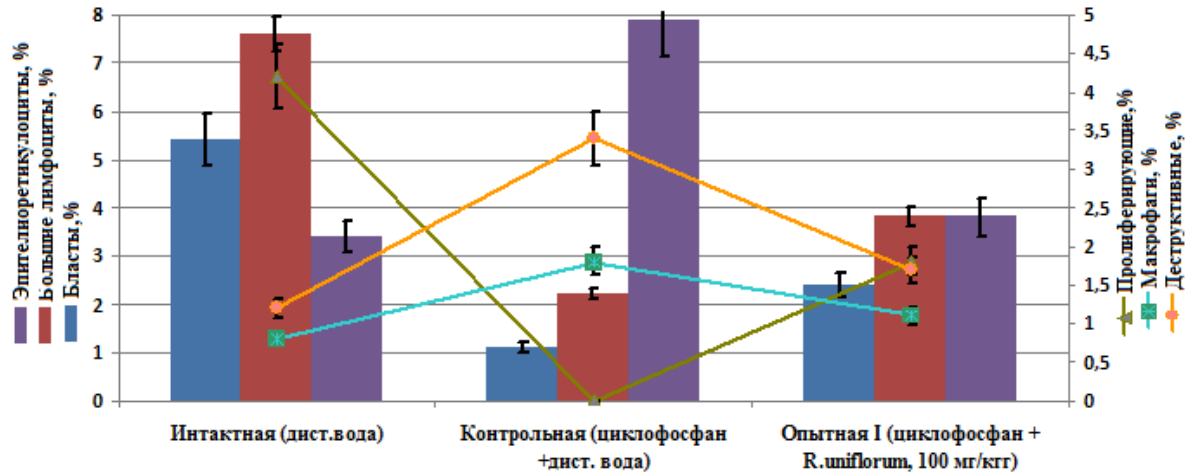
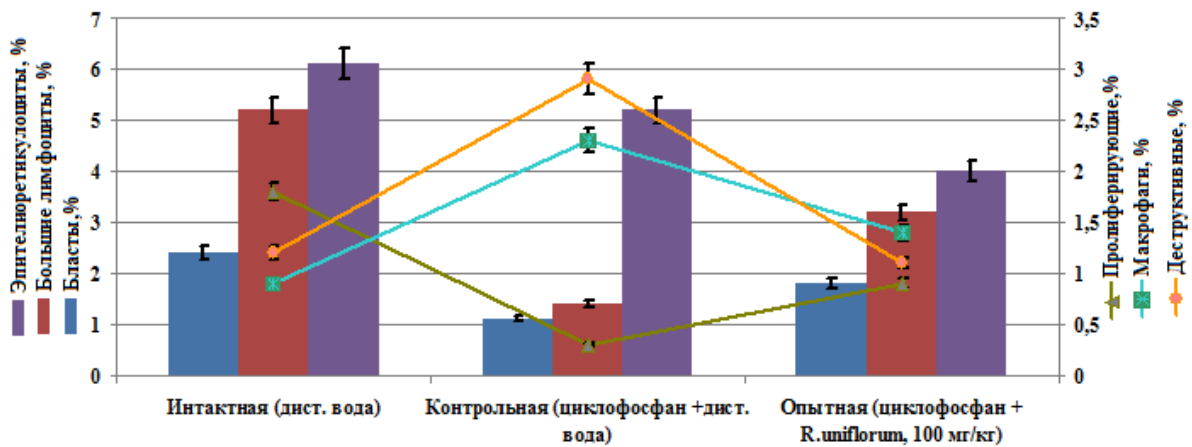


Рисунок 3.2.6.3 – Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на плотность клеток в тимусе мышей при циклофосфановой иммуносупрессии

Установлено, что курсовое введение животным экстракта *R. uniflorum* ограничивает акцидентальную инволюцию тимуса и ускоряет в нем репаративные процессы. Так, у животных, принимавших экстракт *R. uniflorum*, в основном, за счет увеличения площади коркового вещества (на 48%; $p \leq 0,05$), общая площадь долики тимуса увеличивается на 37% ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольным показателем. Кортико-медулярный индекс составляет $2,43 \pm 0,22$, что на 26% выше такового в контрольной группе (Рисунок 3.2.6.1). Вследствие увеличения количества плотности тимоцитов в субкапсулярной зоне (на 17%) и в средних слоях коркового вещества (на 27%), а также снижения данного показателя в мозговом веществе (на 14%) относительно контроля, кортико-медулярная граница выглядит четкой, «инверсии слоев» не отмечается ни у одного животного опытной группы (Рисунок 3.2.6.5).



А



Б

Рисунок 3.2.6.4 – Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на клеточный состав коркового вещества тимуса мышей при циклофосфановой иммуносупрессии: А – субкапсулярная зона; Б – средние слои

Увеличение плотности клеток в корковом веществе тимуса животных опытной группы обусловлено усилением репаративных и снижением деструктивных процессов (Рисунок 3.2.6.4). Так, у животных, получавших исследуемый экстракт, в субкапсулярной области и средних слоях коркового вещества увеличивается количество пролиферирующих лимфоцитов (в 6,0 и 3,0 раза), бластов (в 2,2 и 1,6 раза) и больших лимфоцитов (в 1,7 и 2,3 раза), а также снижается число деструктивных клеток (в 2,0 и 1,6 раза) и макрофагов (на 39 и 32% соответственно) по сравнению с показателями контрольных животных.

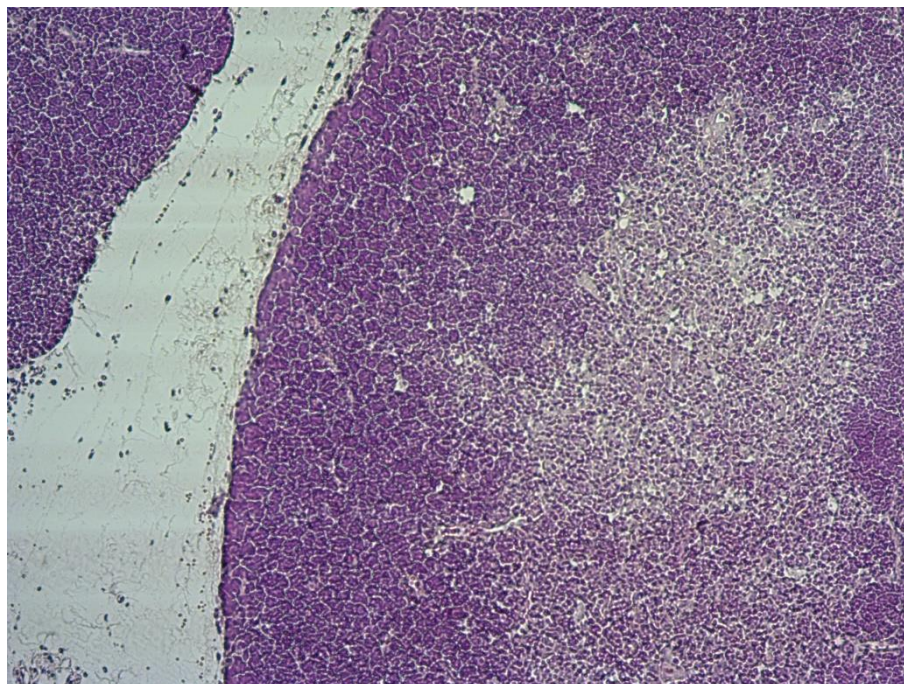


Рисунок 3.2.6.5 – Циклофосфановая иммуносупрессия. Тимус мыши, получавшей экстракт *R. uniflorum*. Кортико-медуллярная граница выглядит четкой, «инверсия слоев» не наблюдается. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ок. 10, об. 5

Микроскопические исследования показали, что селезенка мышей покрыта фиброзной капсулой и перитонеальным мезотелием; от фиброзной капсулы отходят соединительнотканые трабекулы, пронизывающие паренхиму органа, в состав которой входят красная и белая пульпа. Последняя представляет собой совокупность лимфоидных фолликулов темно-синего цвета и составляет в среднем одну третью часть от общей площади органа (Рисунок 3.2.6.6). У всех животных интактной группы в лимфоидных фолликулах хорошо выражен центр размножения, периартериальная лимфоидная муфта, четко отграниченные мантийной зоной из малых лимфоцитов (Рисунок 3.2.6.7).

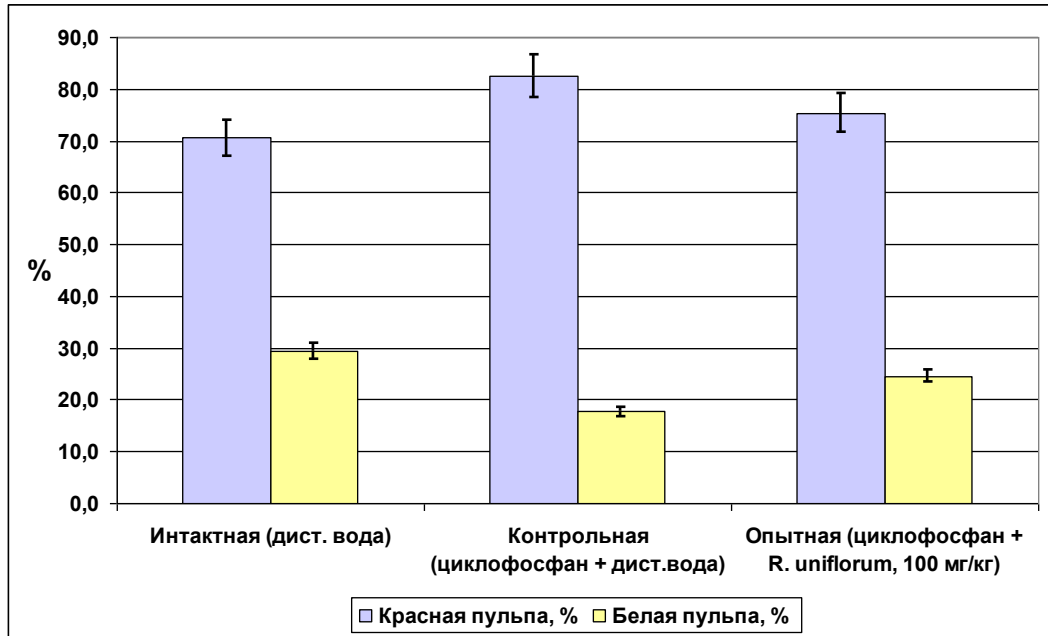


Рисунок 3.2.6.6 – Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на морфометрические показатели селезенки при циклофосфановой иммуносупрессии

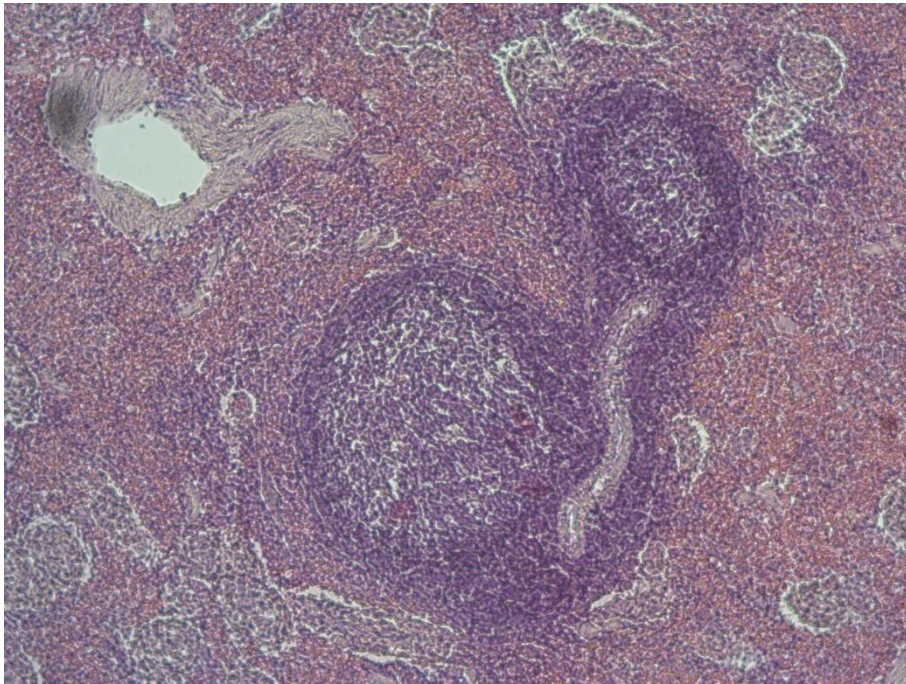


Рисунок 3.2.6.7 – Селезенка мыши интактной группы. Фиброзная капсула, от которой отходят соединительнотканые трабекулы, пронизывающие паренхиму органа, состоящую из красной и белой пульпы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ок. 10, об. 10

Однократное введение токсической дозы циклофосфана способствует формированию структурных изменений в селезенке, характеризующихся гемодинамическими нарушениями и инволюцией белой пульпы селезенки. Так, у животных контрольной группы относительный объем белой пульпы составляет $17,6 \pm 1,38\%$ от общей площади органа, против $29,4 \pm 2,96\%$ в интактной группе (Рисунок 3.2.6.6). Центры размножения не выявляются ни у одного животного контрольной группы. Вследствие снижения пролиферативной активности лимфоцитов и их апоптоза снижается плотность клеток, и окраска фолликула становится светлой и однородной. В лимфоидных фолликулах нет четкого разграничения на мантийную и маргинальную области (Рисунок 3.2.6.8). Аналогичные результаты получены другими исследователями (Кащенко, Золотаревская, 2011; Бобрышева, 2015), показавшими, что цитостатики оказывают лимфотоксическое действие, характеризующееся клеточным опустошением лимфоидных органов у лабораторных животных, уменьшением соответствующих зон распределения лимфоцитов и плотности клеточного инфильтрата.

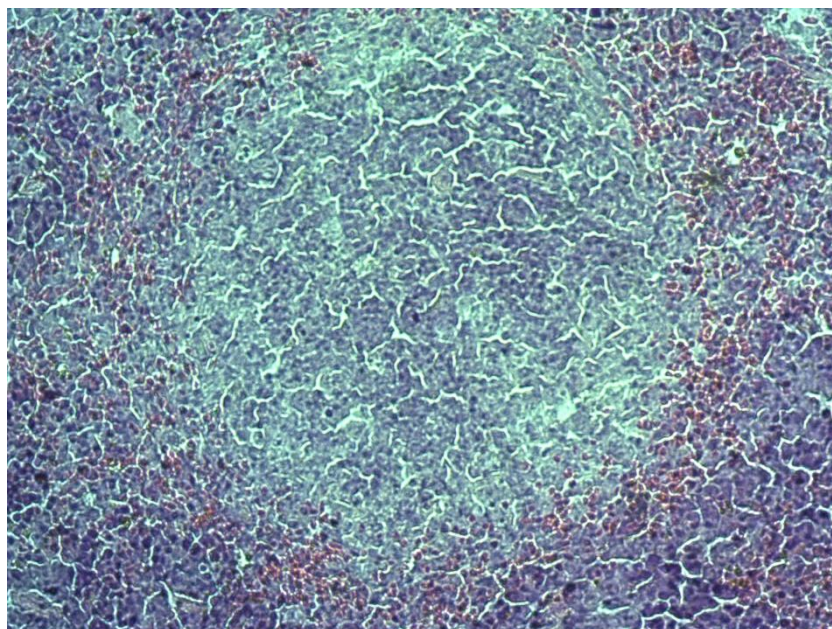


Рисунок 3.2.6.8 – Циклофосфановая иммуносупрессия. Селезенка мыши контрольной группы. Фолликул не имеет центр размножения. Кровенаполнение сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ок. 10, об. 20

У животных опытной группы, получавших экстракт *R. uniflorum*, структурные изменения в селезенке менее выражены, чем у контрольных животных. Общая площадь белой пульпы выше на 39%, чем в контроле. Лимфоидные узелки имеют правильную овальную или округлую форму с формирующимися в них центрами размножения. У 50% животных единично встречаются вторичные лимфоидные узелки, с четким разделением на зоны (Рисунок 3.2.6.9).

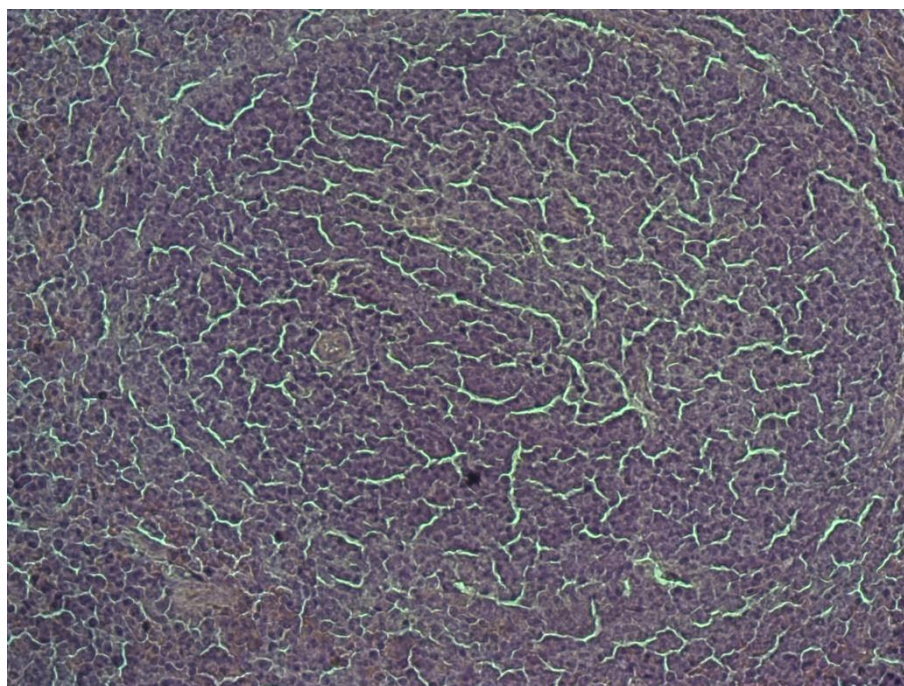


Рисунок 3.2.6.9 – Циклофосфановая иммуносупрессия. Селезенка мыши, получавшей экстракт *R. uniflorum*. Формирование центра размножения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ок. 10, об. 20

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг оказывает иммунокорректирующее действие на морфофункциональное состояние тимуса и селезенки на фоне введения циклофосфана. Исследуемый экстракт ограничивает деструктивные процессы, некроз и апоптоз тимоцитов и спленоцитов, усиливает их пролиферативную активность и дифференцировку, и тем самым увеличивает объемную долю лимфоидной ткани.

3.3. Исследование антиоксидантных свойств экстракта

Rhaponticum uniflorum на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

Антиоксидантные свойства экстракта *R. uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном, изучали на белых крысах линии Wistar массой 180-200 г.

Влияние экстракта *R. uniflorum* на интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА), состояние эндогенной антиоксидантной системы – по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГП) в гомогенате селезенки белых крыс. Активность экстракта в отношении свободных радикалов оценивали по его способности нейтрализовывать 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH[•]) и 2,2'-азино-бис-3-этилбензотиазолин-6-сульфонат (ABTS^{•+}), супероксидный анион-радикал (O²⁻) и металл переменной валентности - Fe²⁺. Процесс металлкаatalизируемой модификации белков и влияние исследуемого экстракта на его течение изучали в модельной биологической системе (МБС) желточных липопропротеидов (ЖЛП). Вещества-сравнения в экспериментах *in vitro* – тролокс и аскорбиновая кислота (Sigma Aldrich). Значения исследуемых видов активности в условии *in vitro* выражали через показатель IC₅₀, означающий эффективную концентрацию вещества, при которой ингибирование свободно-радикальной реакции или нейтрализация радикалов происходит на 50%.

Принадлежность исходных данных к выборке из нормальной генеральной совокупности была подтверждена W-критерием Шапиро - Уилка. Поскольку данные подчинялись нормальному закону распределения, результаты представлены как среднее и стандартное отклонение (M±SD), анализ различий между выборками проводили с помощью программы «BioStat-2009» с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Установлено, что введение циклофосфана усиливает интенсивность процессов ПОЛ. Так, в гомогенате селезенки белых крыс отмечено повышение

содержания МДА в 3,1 раза и снижение активности ферментов эндогенной антиоксидантной системы (активность СОД и ГП снизилась в среднем в 1,8, каталазы – 2,1 раза) по сравнению с интактной группой. Состояние животных опытной группы, получавших экстракт *R. uniflorum* на фоне циклофосфанового иммунодефицита, характеризовалось снижением выраженности оксидативного стресса, что выражалось в уменьшении содержания МДА в 1,8 раза; повышении ферментативной активности СОД и каталазы в 1,6 раза, ГП - 1,4 раза по сравнению с контролем (Таблица 3.3.1.). Таким образом, экстракт *R. uniflorum* способствует повышению антиоксидантного статуса организма, снижает выраженность оксидативного стресса при циклофосфановой иммуносупрессии.

Таблица 3.3.1 – Влияние экстракта *R. uniflorum* на интенсивность окислительного стресса в селезенке белых крыс при циклофосфановой иммуносупрессии

Группа животных	МДА, мкмоль/г ткани	СОД, мкмоль/мин/ мг белка	Каталаза, мкмоль/мин/ г ткани	ГП, нмоль/мин/ мг белка
Интактная, n=10	5,44±0,21	41,05±2,15	120,11±3,12	12,10±0,32
Контрольная (Циклофосфан+H ₂ O), n=10	17,10±1,10*	22,60±1,14*	57,20±2,41*	6,82±0,21*
Опытная (Циклофосфан + экстракт <i>R. uniflorum</i>), n=10	9,42±0,33**	35,94±0,33**	91,83±3,15**	9,53±0,25**

Примечание. n - количество животных, включенных в анализ * – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с данными в интактной группе, ** – по сравнению с данными в контрольной группе, при $p < 0,05$.

В исследованиях *in vitro* установлено, что экстракт *R. uniflorum* обладает мембраностабилизирующей активностью при перекисном ($IC_{50}=605,00$ мкг/мл) и осмотическом воздействии на плазмалемму эритроцитов ($IC_{50}=75,20$ мкг/мл). Выявленная биологическая активность экстракта обусловлена, по-видимому, его

способностью блокировать течение свободно-радикальной реакции Фентона, сохраняя тем самым структурно-функциональную активность плазматической мембраны. В условиях осмотического гемолиза исследуемый экстракт также предотвращал разрушение эритроцитов, что обусловлено, вероятно, поддержанием им изотонических условий в реакционной среде.

Предполагаемый антирадикальный механизм действия экстракта *R. uniflorum* показан в условиях *in vitro*: DPPH[•] (IC₅₀=57,10 мкг/мл), ABTS^{•+} (IC₅₀=93,10 мкг/мл). Кроме того, экстракт сухой проявлял значительный хелатирующий эффект в отношении ионов Fe²⁺ (IC₅₀=701,20 мкг/мл) и оказывал протективное действие по отношению к полипептидам, предупреждая их окисление (IC₅₀=720,15 мкг/мл) (Таблица 3.3.2.).

Таблица 3.3.2 – Антиокислительная активность экстракта *R. uniflorum in vitro*, IC₅₀ мкг/мл

Объект	Реакционно-активные молекулы				
	DPPH [•]	ABTS ^{•+}	O ²⁻	Fe (II)	Fe (II)/OH [•] (МБС-ЖЛП)
Экстракт <i>R. uniflorum</i>	57,10±2,12	93,10 ±34,25	104,11±11,32	701,20±13,21	720,15±10,51
АК ^a	5,60±0,32	-	128,31±7,03	132,11±5,22	256,00±9,42
Тролокс ^a	2,10±0,11	51,33±1,14	-	-	-

Примечание. ^a - вещество сравнения; АК – аскорбиновая кислота

Таким образом, экстракт *R. uniflorum* снижает выраженность процессов свободнорадикального окисления липидов (содержание МДА), повышает активность ферментов антиоксидантной защиты организма (каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), обладает мембраностабилизирующей активностью и антирадикальным действием.

3.4. Оценка иммуномодулирующих свойств индивидуальных соединений, выделенных из надземной части *Rhaponticum uniflorum*, на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

Воздействие индивидуальных соединений 5-*O*-кофеилхинной кислоты (в дозе 3 мг/кг), арабино-3,6-галактана (в дозе 10 мг/кг), и 20-гидроксиэкдизона (в дозе 10 мг/кг), полученных из надземной части *R. uniflorum*, на состояние основных звеньев иммунитета оценивали в экспериментах на мышах линии СВАхС57В1/6.

При исследовании влияния 5-*O*-кофеилхинной кислоты, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэкдизона из надземной части *R. uniflorum* на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что индивидуальные вещества восстанавливают индекс данной реакции в условиях циклофосфановой иммуносупрессии.

Введение циклофосфана приводило к развитию иммунодефицитного состояния, которое характеризовалось снижением индекса реакции ГЗТ на 27% по сравнению с тем же показателем в интактной группе (Таблица 3.4.1.).

Таблица 3.4.1 – Влияние 20-гидроксиэкдизона, 5-*O*-кофеилхинной кислоты и арабино-3,6-галактана из надземной части *R. uniflorum* на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

Группа животных	Ир, %
Интактная, $n = 10$	$50,64 \pm 1,14$
Контрольная (Циклофосфан+H ₂ O), $n = 10$	$37,20 \pm 0,82^*$
Опытная 1 (Циклофосфан +20-гидроксиэкдизон), $n= 10$	$46,42 \pm 1,73^{**}$
Опытная 2 (Циклофосфан +5- <i>O</i> -кофеилхинная кислота), $n= 10$	$49,23 \pm 3,24^{**}$
Опытная 3 (Циклофосфан +арабино-3,6-галактан), $n= 10$	$51,11 \pm 1,14^{**}$

Примечание: здесь и далее различия достоверны по сравнению с данными: * – в интактной группе, ** – в контрольной группе при $p \leq 0,05$; n – количество животных в группе.

После введения животным опытной группы, подвергшимся иммунодепрессии, 20-гидроксиэкдизона, 5-*O*-кофеилхинной кислоты и арабино-3,6-галактана отмечалось увеличение индекса реакции ГЗТ в 1,2, 1,3 и 1,4 раза соответственно по сравнению с данными в контрольной группе животных (Таблица 3.4.1.).

При исследовании влияния индивидуальных веществ на процессы антителообразования установлено, что извлечения повышают показатели гуморального иммунного ответа в условиях циклофосфановой иммуносупрессии. Введение циклофосфана приводило к снижению как абсолютного числа АОК, так и числа АОК на 10^6 спленоцитов на 35% и 28% соответственно, по сравнению с теми же показателями в интактной группе (Таблица 3.4.2.).

Таблица 3.4.2 – Изменение количества антителообразующих клеток (АОК) селезенки мышей под воздействием 20-гидроксиэкдизона, 5-*O*-кофеилхинной кислоты и арабино-3,6-галактана из надземной части *R. uniflorum* на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

Группа животных	Количество АОК на селезенку	Количество АОК на 10^6 спленоцитов
Интактная, $n = 10$	55741 ± 1869	$216,0 \pm 14,8$
Контрольная (Циклофосфан+H ₂ O), $n=10$	$36434 \pm 2762^*$	$156,4 \pm 9,9^*$
Опытная 1 (Циклофосфан +20-гидроксиэкдизон), $n=10$	$49865 \pm 3097^{**}$	$203,6 \pm 17,5^{**}$
Опытная 2 (Циклофосфан +5- <i>O</i> -кофеилхинная кислота), $n=10$	$62605 \pm 2377^{**}$	$255,6 \pm 16,5^{**}$
Опытная 3 (Циклофосфан +арабино-3,6-галактан), $n=10$	$60472 \pm 5109^{**}$	$228,3 \pm 20,7^{**}$

При введении 20-гидроксиэкдизона, 5-*O*-кофеилхинной кислоты и арабино-3,6-галактана из надземной части *R. uniflorum* на фоне иммуносупрессии отмечали достоверное увеличение количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10^6 спленоцитов. В опытной группе 1 первый показатель превышал уровень циклофосфановой супрессии в 1,4 раза, второй – в 1,3 раза; в опытной группе 2 первый показатель превышал уровень циклофосфановой супрессии в 1,7 раза, второй – в 1,6 раза; в опытной группе 3 первый показатель превышал уровень циклофосфановой супрессии в 1,7 раза, второй – в 1,5 раза (Таблица 3.4.2.).

При оценке влияния индивидуальных веществ на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши было установлено, что наибольшее стимулирующее влияние на данное звено оказывает экдистероид 20-гидроксиэкдизон, увеличивая фагоцитарный индекс в 1,7 раза по сравнению с группой мышей, получавших циклофосфан; в группе животных, получавших арабино-3,6-галактан, наблюдалось увеличение индекса в 1,4 раза, и наименьшее стимулирующее влияние отмечалось в группе мышей, получавших фенилпропаноид 5-*O*-кофеилхинная кислота (увеличение в 1,3 раза) (Рисунок 3.4.1.).



Рисунок 3.4.1 – Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов мышей в отношении частиц коллоидной туши при воздействии индивидуальных веществ, полученных из *R. uniflorum* при циклофосфановой иммуносупрессии (Cph – циклофосфан)

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что 20-гидроксиэкдизон, 5-*O*-кофеилхинная кислота и арабино-3,6-галактан из надземной части *R. uniflorum* обладают иммуномодулирующим действием в отношении клеточного, гуморального звеньев иммунного ответа, а также фагоцитоза макрофагов при экспериментальной циклофосфановой иммуносупрессии. При этом наиболее выраженным иммуномодулирующим эффектом на состояние клеточного и гуморального иммунитета обладают арабино-3,6-галактан и 5-*O*-кофеилхинная кислота, а на фагоцитоз макрофагов - 20-гидроксиэкдизон. Эти данные позволяют заключить, что за иммуномодулирующий эффект экстракта *R. uniflorum* ответственны содержащиеся в нем полисахариды, фенилпропаноиды и экдистероиды.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Роль иммунной системы в формировании и сохранении здоровья человека хорошо известны, и глобальной проблемой современности является рост вторичных иммунодефицитов. Известно, что данные нарушения иммунитета возникают в результате болезней, влияния проблем загрязнения окружающей среды, присутствия синтетических химических веществ, безопасности пищевых продуктов, нарушения питания, применения антибиотиков, а также прочих неблагоприятных для организма факторов (Лусс, 2018). Вместе с тем, и пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2, также внесла свои коррективы в состояние здоровья населения во всем мире. Пандемия создала многочисленные проблемы для людей с ослабленным иммунитетом, а тяжелые формы COVID-19 стали характерны для людей из групп риска, с иммунодефицитами разной этиологии (Feuillet et al., 2021). Иммунная система все чаще оказывается вовлеченной в развитие хронических заболеваний и целесообразно воздействовать на иммунную систему, чтобы модулировать риск некоторых хронических заболеваний. Большинство применяемых в клинической практике иммуностимуляторов и иммунодепрессантов обладают серьезными побочными эффектами. Растет интерес к использованию растительных лекарственных средств в качестве многокомпонентных средств для модуляции иммунной системы, в том числе и при профилактике инфекций (Feuillet et al, 2021; Zebeaman, 2023; Noor et al., 2023).

В настоящей работе в качестве объекта изучения на наличие иммуномодулирующего действия, мы исследовали экстракт сухой из надземной части *R. uniflorum*. Исследования по изучению иммунотоксических свойств экстракта *R. uniflorum* установили, что экстракт в дозе 100 мг/кг не оказывает значимого влияния на массу и число кариоцитов тимуса и селезенки мышей, клеточное, гуморальное и макрофагальное звенья иммунной системы и на пролиферативную активность Т- и В- лимфоцитов в сравнении с параметрами у интактных животных. Наши данные согласуются с исследованиями по изучению

сухого растительного экстракта, составленного по прописям тибетской медицины, экстрактов *Tribulus terrestris*, экстракта коры *Kalopanax pictus* и экстракта листьев *Nelumbo nucifera Gaertner*, *Echeveria (Crassulaceae)* (Лебедева, Хребтовский, 2006; Tilwari, 2013; Park, 2022; López-Angulo, 2022). Установлено, что данные экстракты не влияют на показатели интактных животных. В исследованиях М. Gahramanova (2019) показано, что водный экстракт из полиэфирной композиции на основе *Portulaca oleracea* также не оказывал иммунотоксического действия на мышей.

Модель экспериментальной иммуносупрессии была создана при помощи цитостатика «Циклофосфан-ЛЭНС» (ООО «ВЕРОФАРМ»). Циклофосфамид, алкилирующий агент группы азотистого иприта, обычно используется для лечения рака и лимфопролиферативных заболеваний. Помимо антимитотической и антипролиферативной активности, в высоких дозах циклофосфамид дает выраженный иммуносупрессивный эффект. Следует отметить, что влияние циклофосфамида на иммунную систему многообразно и зависит от вводимой дозы препарата. Введение циклофосфамида в высоких дозах приводит к неспецифическому снижению количества Т-клеток. Однако в низких дозах циклофосфамид оказывает действие на различные субпопуляции Т-лимфоцитов: происходит избирательное снижение количества регуляторных Т-клеток (Трег) и ингибирование их супрессивной функции; переключение секреции цитокинов с Тх2 на Тх1; повышение количества и активности Тх17-клеток памяти и цитотоксических CD8+ Т-клеток (Телегин, 2012; Лепешко, 2019; Полюга, 2023; Shirani, 2015).

При исследовании влияния экстракта *R. uniflorum* на процессы антителообразования установлено, что его курсовое применение устраняло иммунодепрессивное действие циклофосфана, что выражалось в усилении процесса первичного антителообразования, проявляющегося увеличением в селезенке числа АОК в ответ на иммунизацию эритроцитами барана (абсолютного и относительного числа).

Наши данные согласуются с результатами авторов, установивших схожие результаты по увеличению числа АОК под влиянием растительных средств (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Растительные средства, оказывающие влияние на гуморальное звено иммунной системы, подобное экстракту *R. uniflorum*

Средство / препарат	Влияние на гуморальный иммунитет	Авторы
Комплексный растительный препарат Максифам плюс, полученный из водорослей <i>Laminaria japonica</i> и разновидностей Спирулины	Усиление процесса первичного антителообразования при иммунодефицитном состоянии, вызванном дексаметазоном	Аксенова (2012)
Сбор из одуванчика лекарственного (<i>Taraxacum officinale</i>), ромашки аптечной (<i>Matricaria recutita</i>) и пастушьей сумки (<i>Capsella bursa-pastoris</i>)	Увеличение числа АОК у беспородных мышей при вторичном иммунодефиците, вызванном сернокислым фенилгидразином	Игамбердиева (2015)
Экстракт из плодов <i>Pistacia khinjuk</i> , <i>Enicostema axillare</i> , препарат на основе эхинацеи, экстракт из корневищ с корнями и травы <i>Coluria geoides</i> (<i>Rosaceae</i>)	Увеличение концентрации антител при иммуносупрессии, вызванной циклоспорином	Roqaya Salih (2022); Saravanan (2012); Bařan (2016); Дутова (2016)
Экстракт коры <i>Albizia procera</i>	Дозозависимое увеличение величины гемагглютинации на доксорубицин-индуцированных иммуносупрессивных крысах	Pasala et al. (2022)
Комбинированный препарат «Эхинавит-М» на основе <i>Echinacea purpurea</i> .	Стимуляция процесса антителообразования в условиях иммунодефицита, индуцированного гидрокортизоном	Литвинова и др. (2014)
Комбинация <i>Ginseng quinquefolium</i> , <i>Astragalus membranaceus</i> и <i>Sophora flavescens</i>	Увеличение числа АОК у мышей при вторичном иммунодефиците, вызванном циклофосфамидом	Li et al. (2021)
Экстракты из трех видов <i>Echeveria</i> (<i>Crassulaceae</i>) (<i>E. craigiana</i> , <i>E. kinnachii</i> и <i>E. subrigida</i>)	Увеличение пролиферации спленоцитов	López-Angulo et al. (2022)
Экстракт сухой из надземной части <i>Gentiana algida</i> ; экстракт сухой из клубней <i>Phlomidoides tuberosa</i>	Увеличение числа АОК у мышей при вторичном иммунодефиците, вызванном азатиоприном	Будаева (2016); Цыренова (2017)
Экстракты сухие из надземной части <i>Silene jeniseensis</i> , <i>Serratula marginata</i>	Увеличение числа АОК у мышей при вторичном иммунодефиците, вызванном циклофосфаном	Халзанова (2022); Будацыренова (2023)

Применение экстракта *R. uniflorum* на фоне экспериментального иммунодефицита у мышей увеличивало индекс реакции ГЗТ и индекс увеличения лимфатических узлов по сравнению с данными контрольной группы животных.

Подобный эффект отмечен при использовании фитосредств у ряда авторов (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Растительные средства, оказывающие влияние на клеточно-опосредованные иммунные реакции, подобное экстракту *R. uniflorum*

Фитосредство	Влияние на клеточный иммунитет	Авторы
Экстракт плодов <i>Pistacia khinjuk</i>	Увеличение индекса реакции ГЗТ	Roqaya Salih et al. (2022),
Препараты на основе <i>эхинацеи</i> (Immunal drops, Immunal forte tablets и Echinacea forte drops).	Увеличение индекса реакции ГЗТ	Balan et al. (2016)
Экстракт коры <i>Albizia procera</i>	Увеличение индекса реакции ГЗТ при иммуносупрессии, вызванной доксорубицином	Pasala et al. (2022)
Экстракт сухой из надземной части <i>Gentiana algida</i> ; экстракт сухой из клубней <i>Phlomis tuberosa</i>	Увеличение индекса реакции ГЗТ у мышей при вторичном иммунодефиците, вызванном азатиоприном	Будаева (2016); Цыренова (2017)
Экстракты сухие из надземной части <i>Silene jeniseensis</i> , <i>Serratula marginata</i>	Увеличение индекса реакции ГЗТ, РТПХ при циклофосфановом иммунодефиците у мышей	Халзанова (2022); Будацыренова (2023)

Фагоцитоз макрофагами является важнейшей составляющей врожденного неспецифического иммунитета (Анохина, 2012; Сарбаева, 2016; Ильин, 2017). Влияние экстракта *R. uniflorum* на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши продемонстрировало, что данное средство увеличивает фагоцитарный индекс по сравнению с контрольной группой. При исследовании влияния экстракта *R. uniflorum* на антигенпрезентирующую функцию макрофагов в условиях циклофосфановой иммуносупрессии также установлено его стимулирующее действие. Полученные нами результаты находят подтверждение в ряде работ (Таблица 4.3).

Таблица 4.3. – Растительные средства, оказывающие влияние на функциональную активность перитонеальных макрофагов, подобное экстракту *R. uniflorum*

Средство / препарат	Влияние на фагоцитоз	Авторы
Препарат «Биоинфузин», полученный из левзеи сафлоровидной.	Повышение фагоцитарной активности макрофагов	Тимофеев (2000)
Экстракт <i>Scutellaria baicalensis</i>	Стимуляция фагоцитарной активности макрофагов при вторичном иммунодефиците, вызванном циклофосфаном	Борсук и др. (2010)
Экстракт <i>Falook (Sterculia quadrifida)</i> .	Увеличение индекса фагоцитоза в эксперименте на мышах	Winanta et al. (2019)
Экстракт коры стебля <i>Nyctanthes abrortristis</i> , экстракт клубней <i>Bengkoang (Pachyrhizus erosus)</i>	Повышение фагоцитарного индекса	Kumar (2022); Sujono (2021)
Экстракт коры <i>Albizia procera</i>	Повышение фагоцитарного индекса	Pasala (2022)
Метанольный экстракт <i>Enicostema axillare</i>	Повышение фагоцитарного индекса	Saravanan et al. (2012)
<i>Ginseng quinquefolium</i> , <i>Astragalus membranaceus</i> и <i>Sophora flavescens</i>	Повышение фагоцитарного индекса у мышей с иммуносупрессией, вызванной циклофосфамидом	Li et al. (201)
Экстракты корня <i>Red Platycodon grandiflorus</i> , <i>Rhapontici Radix</i> , <i>Phyllanthus niruri</i> , <i>Cervus nippon mantchuricus</i>	Стимуляция фагоцитарной активности макрофагов	Jeong et al. (2016); Hong et al. (2017); Putri et al. (2018); Park et al., (2020)
Комплексное растительное средство, составленное по прописям тибетской медицины	Активация антигенпрезентирующей функции макрофагов у мышей с иммуносупрессией, вызванной азатиоприном	Лебедева, Хребтовский, (2006)
Экстракт сухой из надземной части <i>Gentiana algida</i> ; экстракт сухой из клубней <i>Phlomooides tuberosa</i>	Повышение фагоцитарного индекса у мышей с иммуносупрессией, вызванной азатиоприном	Будаева (2016); Цыренова (2017)
Экстракты сухие из надземной части <i>Silene jeniseensis</i> , <i>Serratula marginata</i>	Повышение фагоцитарного индекса, активация антигенпрезентирующей функции макрофагов у мышей с иммуносупрессией, вызванной циклофосфамидом	Халзанова (2022); Будацыренова (2023)

Восстановление показателей основных звеньев иммунитета, нарушенных под влиянием цитостатиков, аналогично получено в исследованиях S. Mazumdar (2022) по оценке влияния экстракта листьев *Annona reticulata*, R.S. Bachhav et al. (2016) - *Trichopus zeylanicus Gaertn.* Изучение экстрактов *Acacia catechu*, *Barleria prionitis*, *Mangifera indica*, также показало иммуномодулирующее действие на неспецифические, гуморальные и клеточно-опосредованные иммунные функции (Ghule, 2012; Sunil, 2019; Saviano 2022). Результаты работы E.M. Noh et al. (2019) на модели крыс с подавленным иммунитетом, вызванным циклофосфамидом, подтвердили иммуностимулирующее действие на основные звенья иммунного ответа экстрактов *Platycodon grandiflorum*.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг оказывает иммунокорректирующее действие на морфофункциональное состояние тимуса и селезенки на модели циклофосфана. Данный эффект испытуемого средства обусловлен содержащимся в нем комплексом БАВ, преимущественно, полифенольными веществами, полисахаридами. По данным И.А. Гольдиной и др. (2020), комплекс биофлавоноидов угнетает супрессивное влияние циклофосфана на спонтанную пролиферативную активность спленоцитов и митоген-индуцированную пролиферацию тимоцитов. Тритерпеноид милиацин ослабляет цитотоксическое воздействие химиотерапии и способствует более быстрому восстановлению морфофункционального состояния красного костного мозга и селезенки (Железнова и др., 2007). Экстракт *Rhizophora apiculata*, содержащий комплекс БАВ, нивелирует гипоплазию тимуса и селезенки при циклофосфановой иммуносупрессии (Prabhu, Guruvayoorappan, 2012). Полученные в ходе экспериментов С.А. Витязевой (2011) данные по изучению клеточного состава тимуса и красного костного мозга белых мышей, иммунизированных *Yersinia Pestis Ev* в сочетании с арабиногалактаном, свидетельствуют о положительных изменениях в тимусе. По-видимому, за счет арабино-3,6-галактана, содержащегося в экстракте *R. uniflorum*, обеспечивается его нормализующее влияние на структуру тимуса мышей. Наши результаты согласуются с данными ряда авторов,

установивших восстановление морфологических показателей иммунных органов в условиях экспериментального иммунодефицита под влиянием экстрактов, выделенных из *Gentiana algida*, *Phlomis tuberosa*, *Astragalus propinquus*, *Panax ginseng*, *Silene jenseensis*, *Nelumbo nucifera*, *Kalopanax pictus*, *Serratula marginata* (Будаева, 2016; Цыренова, 2017; Батоева, 2019; Халзанова, 2022; Будацыренова, 2023; Liu et al., 2019; Park et al., 2022).

Поскольку окислительный стресс лежит в основе различных патологических состояний, в настоящее время особое внимание уделяется достижениям в области природных антиоксидантов. Окислительный стресс опосредован активными формами кислорода (АФК) и вызван дисбалансом между выработкой свободных радикалов и активностью антиоксидантной защиты. Антиоксиданты снижают АФК, удаляя АФК и активируя эндогенную ферментативную антиоксидантную систему в клетках и системах органов. Например, антиоксидантные ферменты супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза (КАТ) удаляют АФК, регулируя внутриклеточные уровни АФК и защищая клетки от окислительного повреждения (Шлапакова, 2020; Ni, 2017; Bao, 2018; Naveed, 2018; Gu, 2023).

В ходе исследования установлено, что состояние животных опытной группы, получавших экстракт *R. uniflorum* на фоне циклофосфанового иммунодефицита, характеризовалось снижением выраженности оксидативного стресса, что выражалось в уменьшении содержания МДА, повышении ферментативной активности СОД, каталазы и ГП по сравнению с группой контроля. Таким образом, экстракт *R. uniflorum* способствует повышению антиоксидантного статуса организма, снижает выраженность оксидативного стресса при циклофосфановой иммуносупрессии. Подобный эффект отмечен в работе В.Х. Мурталиевой и др. (2022), в которой показано, что введение экстракта травы *Astragalus physodes* крысам-самцам на фоне экспериментальной депрессии приводило к существенному ингибированию свободнорадикальных процессов в органах иммунной системы, что подтверждалось снижением в гомогенатах ткани селезенки и тимуса исходного уровня ТБК-реактивных продуктов, а также скорости спонтанного и аскорбатзависимого уровней перекисного окисления липидов.

В ряде работ также установлены антиоксидантная и антирадикальная активности экстрактов из листьев Морошки приземистой (*Rubus chamaemorus*), корней *Leuzea conifera*, *Portulaca oleracea*, масляной смолы *Copaiba* из растений рода *Copaifera* (Стах и Игнатовец, 2021; Barbosa et al., 2018; Rahimi et al., 2019; Gahramanova, 2019; Lekouaghet et al., 2020). G. López-Angulo et al. (2022) показана антиоксидантная активность трех видов *Echeveria* (*Crassulaceae*): *E. craigiana*, *E. kimnachii* и *E. subrigida*. Н. Falleh et al. (2008) при изучении *Cynara cardunculus* выявили, что экстракты семян обладают самой высокой способностью к удалению ДФПГ с самым низким значением IC_{50} в сравнении с листьями и цветами. А.В. Белый и Н.И. Белая (2012) установили антирадикальную активность в реакции с ДФПГ извлечений из корневищ *Bergenia crassifolia*.

Данные по установлению антирадикальной активности фенольных соединений из экстракта *Hypericum wightianum*, полученные в работе В. Balaperiasamy (2014), и оксикоричных кислот (феруловой и хлорогеновой), продемонстрированные в исследованиях А.А. Машенцевой (2010) позволяют заключить, что за антиоксидантное и антирадикальное действия экстракта *R. uniflorum* ответственны содержащиеся в нем, преимущественно, фенольные соединения (5-*O*-кофеилхинная кислота). Кроме того, реализация указанных видов активности испытуемого экстракта связана с наличием в его составе полисахаридов (арабино-3,6-галактан) и экдистероидов (экдистерон, рапонтистерон, 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон), что согласуется с данными ряда авторов (Куркин, Поройков, 2015; Panche et al., 2016; Olennikov, 2018; Das, 2020; Bendimerad-Mouttas et al., 2020).

В ходе изучения влияния индивидуальных веществ из *R. uniflorum* (фенилпропаноида 5-*O*-кофеилхинной кислоты, полисахарида арабино-3,6-галактана и экдистероида 20-гидроксиэкдизона) на процессы антителиобразования, клеточно-опосредованную иммунную реакцию ГЗТ и фагоцитоз макрофагов установлено, что данные вещества восстанавливают показатели основных звеньев иммунного ответа в условиях циклофосфановой иммуносупрессии; наиболее выраженным действием в отношении клеточного и гуморального звеньев

иммунного ответа обладают арабино-3,6-галактан и 5-*O*-кофеилхинная кислота, а 20-гидроксиэксидон более эффективен в отношении фагоцитоза макрофагов. Известно, что полисахариды, выделенные из растений, увеличивают количество иммуноглобулинов в крови и активируют гуморальный иммунитет. В механизме иммуномодулирующей активности полисахаридов особое значение имеет способность индуцировать синтез и секрецию провоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда, способствующих экспрессии молекул адгезии, выходу нейтрофилов в воспалительный очаг, активации NK-клеток, усилению фагоцитоза и продукции супероксидных радикалов, ускорению пролиферации лимфоцитов, а также увеличению синтеза IFN γ натуральными киллерами (Кусайкин и др., 2014; Bhatia et al., 2008; Leonard et al., 2012). Иммуномодулирующее действие растительных полисахаридов на функциональную активность макрофагов, в основном, реализуется за счет их пролиферации, изменения ими секреции цитокинов, стимуляции образования активных форм кислорода и фагоцитарной активности. Известно, что полисахариды могут влиять на поляризацию лимфоцитов через соответствующую активацию антиген-презентирующих клеток. Растительные полисахариды стимулируют продукцию NO и провоспалительных цитокинов макрофагами через активацию NF- κ B/Rel, стимулируют синтез различных цитокинов макрофагами, вызывают быструю деградацию I κ B α , стимулируют NF- κ B, повышают экспрессию TLR4 (Генералов, 2015; Chen, 2014; Li, 2017; Yin, 2019).

Данные многочисленных экспериментальных исследований демонстрируют иммуномодулирующие свойства полисахаридов растительного происхождения и согласуются с нашими данными. Так, при экспериментальной иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом, установлено восстановление основных звеньев иммунитета под влиянием полисахаридов *Malus Halliana*, *Apios Americana*, *Paeonia suffruticosa.*, *Onosma hookeri.*, *longiforum Duthie*, *Phlomis tuberosa*, *Lycium ruthenicum*, *Lonicera japonica*, *Silene jeniseensis*, *Serratula marginata* (Цыренова, 2017; Халзанова, 2022; Будацыренова, 2023; Gong et al., 2015; Yu, 2018; Chu et al., 2019; Ma, 2019; Niu et al., 2020; Zhang et al., 2022; Nam, 2022; Wu, 2023).

Е.Р. Будаевой и В.Б. Хобраковой (2015) в опытах на мышах линии СВА показано, что полисахаридная фракция, полученная из надземной части горечавки холодной, способна устранять супрессивное действие цитостатика азатиоприна на антителогенез и клеточноопосредованную иммунную реакцию ГЗТ. В экспериментах А.А. Лигачёва (2010) установлено, что полисахариды полыни горькой, клевера лугового, берёзы повислой стимулируют Th1 тип иммунного ответа, активируя его клеточное и гуморальное звено; при этом только полисахариды берёзы усиливают функциональную активность антителопродуцентов. Исследование водорастворимых полисахаридов корней *Anemarrhena asphodeloides*, плодов лимонника китайского показали увеличение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, повышая их способность к пиноцитозу, продукции оксида азота, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12 (Chen, 2012; Huang, 2022).

Фенольные кислоты в последнее время привлекли к себе значительное внимание в связи с их различными биологическими и фармакологическими эффектами. В наших исследованиях фенилпропаноид 5-*O*-кофеилхинная кислота оказывает стимулирующее влияние на все звенья иммунной системы. Известно, что фенольные соединения, обладая иммуномодулирующей активностью, способны как стимулировать, так и угнетать продукцию оксида азота в культуре клеток, снижать уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона (ИФН)- γ и подавлять секрецию TNF- α , оказывая протективный эффект при Con-A-индуцированном иммунном повреждении печени. Фенольные соединения группы проантоцианидинов, ингибируя синтез ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12p70, и, напротив, активируя синтез ИЛ-10, селективно подавляют поляризацию наивных Т-лимфоцитов по Th1-типу иммунного ответа (Филиппенко, 2012; Гайибов и др., 2018; Ягольник, 2019; Абдуллаева и др, 2019; Vulić, 2016; Zhou et al., 2017; Li et al., 2019). По данным M. Zebeaman et al. (2023) иммуностимулирующая активность полифенолов обусловлена ингибированием генерации iNOS в LPS-активированных макрофагах.

Наши результаты находят подтверждение в исследованиях Н.В. Масной (2011) по изучению влияния полифенольных соединений, выделенных из *Carthamus tinctorius* и *Calendula officinalis*, на функциональную активность иммунокомпетентных клеток в условиях цитостатической иммуносупрессии. Установлено, что полифенольные соединения, полученные из цветков сафлора красильного (*Carthamus tinctorius*), оказывают стимулирующее влияние на гуморальный иммунный ответ и функциональную активность перитонеальных макрофагов. Работами А. Ganeshpurkar (2017) показано протективное действие полифенола-рутина на гуморальный и клеточный иммунитет у крыс. Положительное влияние хлорогеновых кислот на иммунную систему обусловлено их выраженными противовоспалительными свойствами за счет активации сигнальных путей MAPK/ERK/JNK (Gao et al., 2019). Наши результаты находят подтверждение в работах P.S. Chauhan (2012), R.P. Sranujit (2021), J. Kzhyshkowska (2022), N. Moussavi (2022), T. Gu et al (2023), в которых экспериментально установлены иммуномодулирующие свойства хлорогеновых кислот из *Nelumbo nucifera*, *Sideritis scardica*.

Fu Y.P. et al. (2022) в своих исследованиях отмечают иммуномодулирующие свойства полисахаридов и фенольных соединений, извлеченных из корней *Aconitum carmichaelii Debeaux*. И.В. Сафроновой (2016) продемонстрированы иммуномодулирующие свойства полифенольных соединений растений семейства Вересковые (*Ericaceae*) на модели иммуносупрессии, индуцированной воздействием гамма-излучения, достоверно установлено увеличение массы тимуса и селезенки, а также ConA-стимулированной пролиферации спленоцитов, по сравнению с группой иммуносупрессии. Хобраковой В.Б. (2017) доказано иммуностимулирующее действие фенилпропаноида (форситозида В), выделенного из клубней зопника клубненосного (*Phlomoïdes tuberosa*) на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа при азатиоприновой иммуносупрессии.

По результатам наших исследований наибольшее стимулирующее влияние на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши оказывает экдистероид 20-гидроксиэкдизон. Экдистероиды

проявляют свое действие за счет наличия адаптогенных и иммунопротекторных свойств, подавления активации сигнальных путей MAPKs, Akt. Фитоэкдистероиды стимулируют ферментативные и неферментативные системы антиоксидантной защиты, способствующие снижению количества АФК в форме супероксидных и гидроксильных радикалов и снижению содержания МДА, а также индуцируют биосинтез белка и модулируют синтез углеводов и липидов (Vajguz, 2015; Thiem, 2017; Arif, 2022). Полученные нами результаты находят подтверждение в ряде работ. В частности, Г.А. Шахмуровой (2013) установлено иммуностимулирующее действие экдистероидсодержащих препаратов силекбин и аюстан, полученных из *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica*, в отношении первичного антителообразования у интактных животных и при моделировании вторичных иммунодефицитов (острый токсический гепатит, облучение в сублетальной дозе). Результаты экспериментов И.Д. Бобаева (2012) показали, что введение экспериментальным животным одновременно с иммунизацией ЭБ бутанольного экстракта экдистероидов *Silene viridiflora* стимулировало процесс антителообразования. В исследованиях А.В. Халзановой (2022) и А.Ц. Будацыреновой (2023) также отмечено стимулирующее влияние экдистероидов, полученных из надземной части *Silene jeniseensis* и *Serratula marginata*, на показатели клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при циклофосфановой иммуносупрессии.

При сравнительной оценке иммунокорректирующей активности экстракта *R. uniflorum* с действием референтного препарата - экстракта *E. purpurea* установлено, что исследуемый экстракт по своему эффекту не уступает препарату сравнения, а также, как и экстракт *E. purpurea*, не оказывает иммунотоксического влияния на показатели реакций гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунной системы у интактных мышей. Данное свойство характерно для группы иммуномодуляторов, восстанавливающих угнетенные функции иммунной системы до уровня нормы. Ведущими БАВ *E. purpurea* являются фенилпропаноиды – производные коричной кислоты, полисахариды и алкиламины (Proksch, 1987). По-видимому, за счет указанных веществ обеспечивается иммуномодулирующее

действие экстракта *E. purpurea*, что согласуется с нашими результатами, показавшими наибольший вклад фенилпропаноида - 5-*O*-кофеилхинной кислоты и полисахарида - арабино-3,6-галактана в эффективность экстракта *R. uniflorum*.

Таким образом, результаты нашего исследования показали наличие иммунокорректирующих свойств у экстракта сухого *R. uniflorum* на модели иммунодефицита, вызванного циклофосфаном. Полученные результаты позволяют рекомендовать экстракт сухой *R. uniflorum* для дальнейшего исследования в качестве иммуномодулятора растительного происхождения. В этой связи также представляется целесообразным поиск новых сырьевых источников с позиции содержания в них фенилпропаноидов, полисахаридов и экистероидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе установлена выраженная иммуномодулирующая активность экстракта сухого из надземной части левзеи одноцветковой в условиях циклофосфан-индуцированной иммуносупрессии. Внутривенное введение мышам экстракта *R. uniflorum* в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг на фоне иммунодефицита способствует восстановлению показателей клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунной системы до уровня таковых у интактных животных, что проявлялось в увеличении индексов реакций ГЗТ и РТПХ, абсолютного и относительного числа АОК, фагоцитарного индекса и стимуляции антигенпрезентирующей функции макрофагов. При оценке влияния экстракта *R. uniflorum* на морфофункциональное состояние тимуса и селезенки на модели иммунодефицита установлено снижение в них деструктивных процессов, вызванных циклофосфаном, усиление пролиферации и дифференцировки лимфоцитов. На фоне введения мышам, подвергнутым иммунодепрессии, выделенных из надземной части *R. uniflorum* индивидуальных веществ (фенилпропаноида 5-*O*-кофеилхинной кислоты, полисахарида арабино-3,6-галактана и экидистероида 20-гидроксиэкидизона), наблюдали их стимулирующее влияние на клеточное и гуморальное звенья иммунного ответа, а также эффективность в отношении влияния на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов. При этом наиболее выраженным иммуномодулирующим эффектом на состояние клеточного и гуморального иммунитета обладают арабино-3,6-галактан и 5-*O*-кофеилхинная кислота, а на фагоцитоз макрофагов - 20-гидроксиэкидизон. Эти данные позволяют заключить, что реализация иммуномодулирующей активности экстракта *R. uniflorum* осуществляется за счет содержащихся в нем фенилпропаноидов, полисахаридов и экидистероидов.

Испытуемое растительное средство по выявленному иммунокорректирующему эффекту сопоставимо с действием референтного препарата из эхинацеи пурпурной. Экстракт *R. uniflorum* так же, как и экстракт

E. purpurea, не оказывает существенного влияния на показатели иммунного ответа у интактных мышей.

В основе иммуномодулирующего действия экстракта *R. uniflorum*, по-видимому, лежат его выраженные антиоксидантные свойства при циклофосфановой иммуносупрессии (снижение содержания МДА, повышение активности каталазы, СОД и глутатионпероксидазы), антирадикальная активность, а также способность стабилизировать мембраны иммунокомпетентных клеток.

Полученные данные указывают на перспективу использования экстракта *R. uniflorum* для разработки эффективных и безопасных иммунокорректирующих препаратов среди растительных видов сырья, содержащих, преимущественно, фенилпропаноиды, полисахариды и экдистероиды, с целью профилактики и лечения иммунодефицитных состояний.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт из надземной части *R. uniflorum* не оказывает существенного влияния на состояние гуморального звена иммунного ответа у интактных животных, а у мышей, подвергнутых циклофосфановой иммунодепрессии, стимулирует процессы антителообразования, увеличивая абсолютное и относительное число антителообразующих клеток.
2. Испытуемый экстракт значимо не влияет на состояние клеточного звена иммунного ответа у интактных мышей, а на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном, повышает индексы клеточно-опосредованных иммунных реакций гиперчувствительности замедленного типа и трансплантат против хозяина.
3. Экстракт *R. uniflorum* при введении его интактным животным достоверно не изменяет состояние макрофагального иммунитета; у мышей с циклофосфановым иммунодефицитом стимулирует фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши, а также усиливает их антигенпрезентирующую функцию.
4. Экстракт *R. uniflorum* восстанавливает морфофункциональное состояние тимуса и селезенки, уменьшая выраженность в них деструктивных процессов, вызванных введением циклофосфана, способствуя усилению митотической активности и дифференцировки лимфоцитов.
5. Биологически активные вещества *R. uniflorum*: 5-*O*-кофеилхинная кислота, арабино-3,6-галактан и 20-гидроксиэкдизон обладают иммуномодулирующими свойствами в условиях моделирования иммунодефицита циклофосфаном; при этом наиболее выраженное действие в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа проявляют арабино-3,6-галактан и 5-*O*-кофеилхинная кислота, а в отношении фагоцитарной активности макрофагов - 20-гидроксиэкдизон.
6. Экстракт *R. uniflorum* обладает выраженными антиоксидантными свойствами при циклофосфановой иммуносупрессии, снижая выраженность процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул (содержание МДА) и повышая активность ферментов антиоксидантной защиты организма (каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), что может быть одним из механизмов его иммуномодулирующего действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Г.Т. Антирадикальная активность некоторых полифенольных соединений / Г.Т. Абдуллаева, У.Г. Гайибов, М.М. Абдуллаева, Н.Г. Абдуллажанова, М.И. Асраров, К.К. Назаров. // *Universum: химия и биология*. – 2019. – № 8 (62). – С. 58-68.
2. Абрамчук, А.В. Лекарственная флора Урала / А.В. Абрамчук, Г.Г.Карташева, С.К. Мингалев, М.Ю. Карпухин. – Екатеринбург. – 2014. – 738 с. (Гриф УМО вузов РФ и Мин. сельского хозяйства РФ).
3. Авдеева, Е.В. Лекарственные растения, содержащие фенилпропаноиды, как источник получения гепатопротекторных и иммуномодулирующих препаратов: автореф. Дисс...д.ф.н. – Пятигорск, 2007. – 45 с.
4. Адекенов, С.М. Фенольные соединения этанольных извлечений *Lemna minor* L., *Lemna trisulca* L. и *Lemna polyrrhiza* L. Schleid. и их иммуномодулирующая активность / С.М. Адекенов, М.Г. Данилец, С.А. Ивасенко и др. // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2017. – №16 (3). – С. 5-15.
5. Аксенова, В.И. Влияние фитопрепаратов на гуморальный иммунный ответ / В.И. Аксенова, М.М. Шарипова, М.С. Звольская и др. // *Вестник восстановительной медицины*. – 2012. – № 6. – С. 19-21.
6. Амелина, П.С. Эхинацея пурпурная и солодка голая как природные иммуномодуляторы / П. С. Амелина, В. А. Вайнштейн // *Инновации в здоровье нации: Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 08–09 ноября 2017 года*. – 2017. – С. 82-85.
7. Анохина, Н.В. Общая и клиническая иммунология. Учебное пособие / Н.В. Анохина. – Саратов: Научная книга. – 2012. – 159 с.
8. Ахмедова, С.Э. Антирадикальная активность полифенольных соединений, выделенных из растений *Helichrysum Maracandicum* / С.Э. Ахмедова, М.И. Асраров, И.В. Пухтеева, А.Н. Батян // *Сахаровские чтения 2022 года: Экологические проблемы XXI века. Материалы 22-й Международной научной*

конференции 19–20 мая 2022 г. г. Минск, Республика Беларусь. – 2022. – С. 316-319.

9. Ахметкаримова, Ж.С. Растительные экистероиды: химическая структура и биологическая активность / Ж.С. Ахметкаримова, Б.С. Темиргазиев // *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*. – 2021. – № 2. – С. 1-20.

10. Айрапетова, А.Ю. Выделение полисахаридов из трутовика лекарственного (*Fomitopsis officinalis* (Vill.) bond. et sing.) и изучение их иммуностропного действия / А.Ю. Айрапетова, Г.С. Гутенева, Д.А. Коновалов // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2013. – № 3. – С. 067-069.

11. Айрапетова, А.Ю. Изучение влияния фракции полисахаридов из трутовика лекарственного на гуморальный иммунитет у животных / А.Ю. Айрапетова, Г.С. Гутенева // *Известия Самарского научного центра РАН*. – 2014. – Т.16, №5(2). – С. 970-972.

12. Балдуева, И.А. «Биобран» в коррекции элементов врожденного иммунитета у больных диссеминированными злокачественными новообразованиями в сочетании с противоопухолевой клеточной иммунотерапией / И.А. Балдуева, Н.П. Пипиа, А.Б. Данилова, А.В. Новик, Т.Л. Нежаева, Н.В. Емельянова, О.А. Галлиулина, Н.А. Авдонкина // *Иммуномодуляторы эндогенной и экзогенной природы*. – 2017. – Т. 19. – 263 с.

13. Барнаулов, О.Д. Элементы стратегии фитотерапии детей, часто болеющих респираторными вирусными инфекциями. Классические фитоадаптогены / О.Д. Барнаулов // *Традиционная медицина*. – 2015. – № 3. – С. 52-56.

14. Батоева, Ц.А. Коррекция морфологических изменений в органах иммуногенеза растительным препаратом при экспериментальном иммунодефиците / Ц.А. Батоева, Б.Б. Санданова, Ц.Б. Баясхаланова и др. // *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием*. – Иваново, 2019. – С. 23-25.

15. Баторова, С.М. Справочник лекарственных растений традиционной тибетской медицины / С.М. Баторова, Г.П. Яковлев, Т.А. Асеева, Новосибирск: Наука. – 2013. – 292 с.
16. Белан, Э.Б. Применение иммуномодуляторов в лечении заболеваний респираторного тракта / Э.Б. Белан, А.А. Желтова // Лекарственный Вестник. – 2017. – № 3 (67). – Т. 11. – С. 24-31.
17. Белый, А.В. Антирадикальная активность дубильных веществ корневищ *Bergenia crassifolia* в реакции с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом / А.В. Белый, Н.И. Белая // Химия растительного сырья. – 2012. – №3. – С. 121–126.
18. Бобаев, И.Д. Экспериментальное изучение иммуностимулирующего действия фитоэкдистероидов *Silene viridiflora* L. / И.Д. Бобаев, М.Т. Алимова, Ж.М. Путиева [и др.] // Теоретическая и прикладная экология. – 2012. – № 1. – С. 55-57.
19. Бобрышева, И.В. Изменение ультраструктуры тимуса белых крыс после введения циклофосфана / И.В. Бобрышева // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 63–69.
20. Бобрышева, И.В. Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуносупрессии / И.В. Бобрышева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – № 6. – С. 53.
21. Борсук, О.С. Доклинические исследования препаратов природного происхождения в условиях цитостатического воздействия / О.С. Борсук, Н.В. Масная, А.А. Чурин, Е.Ю. Шерстобоев // Биомедицина. 2010. – № 2. – С. 53 – 64.
22. Борщук, Е. Л. Анализ иммуномодуляторов на фармацевтическом рынке / Е.Л. Борщук, Ю.Н. Попов, А.Н. Саньков // Известия ОГАУ. – 2016. – № 3. – С. 59.
23. Будаева, Е.Р. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта *Gentiana algida* Pall. при экспериментальном иммунодефиците / Е.Р. Будаева // Дисс... к.м.н. – Улан-Удэ, 2016. – 122 с.
24. Будацыренова, А.Ц. Влияние экстракта сухого *Serratula marginata tausch* на состояние иммунной системы при экспериментальном иммунодефиците / А.Ц. Будацыренова // Дисс... к.м.н. – Улан-Удэ, 2023. – 133 с.

25. Булгакова, В.А. Применение иммуномодуляторов в педиатрической практике / В.А. Булгакова // Ремедиум Приволжье. – 2017. – № 5 (155). – С. 22-25.
26. Буркова, В.Н. Химический состав и фармакологическая активность водного экстракта пихты сибирской (*Abies Sibirica L.*) / В.Н. Буркова, В.П. Сергун, А.А. Иванов // Химия растительного сырья. – 2022. – № 2. – С. 19-34.
27. Бухарметова, Э.В. Левзея сафлоровидная / Э.В. Бухарметова // Школа молодых новаторов: Сборник научных статей 2-й Международной научной конференции перспективных разработок молодых ученых. – Курск: Юго-Западный государственный университет. – 2021. – С. 211-213.
28. Васильев, А.С. Экдистероиды, и их биологическая активность / А.С. Васильев, Н.Ю. Абдрашитова (Полемеева), В.В. Удут // Растительные ресурсы. – 2015. – Т. 51, Вып. 2. – С. 229-259.
29. Витязева, С.А. Морфологические изменения в иммунокомпетентных органах животных в динамике вакцинального процесса, вызванного живой чумной вакциной с иммуномодуляторами / С.А. Витязева, Т.П. Старовойтова, В.И. Дубровина, С.А. Медведева, Л.А. Грищенко, Т.Т. Шкаруба // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. – №3. – С. 50-53.
30. Витязева, С.А. Клеточный состав тимуса и красного костного мозга белых мышей, иммунизированных *Yersinia pestis ev* в сочетании с арабиногалактаном / С.А. Витязева, Т.П. Старовойтова, В.И. Дубровина, Л.А. Грищенко, Г.Б. Мухтургин // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – №3 (79). – С.187-190
31. Вознесенский, С.Л. Иммунологические и вирусологические особенности сочетанных вторичных заболеваний у больных с иммунодефицитом, обусловленным ВИЧ / С.Л. Вознесенский, Г.М. Кожевникова, Т.Н. Ермак [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т. 14 (3). – С. 51-58.
32. Газалиева, М.А. Риск развития иммунодефицитных состояний и аллергопатологии у населения экологически неблагополучных регионов республики Казахстан / М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова, Г.Ж. Утеубаева и др. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 4. – С. 428-432.

33. Газетдинов, Р.Р. Изучение биологически активных веществ левзеи сафлоровидной / Р.Р. Газетдинов, Р.А. Спиридонов // Академическая публицистика. – 2021. – № 6. – С. 41-43.
34. Гайибов, У.Г. Антирадикальная активность полифенольных соединений, выделенных из растений семейства Euphorbia / У.Г. Гайибов, С.Н. Гайибова, Э.Д. Комилов, Н.А. Эргашев, Р.Н. Рахимов, М.И. Асраров, Т.Ф. Арипов // Universum: химия и биология. – 2018. – №11 (53). – С. 15-19.
35. Генералов, Е.А. Физико-химические подходы к анализу природных полисахаридов / Е.А. Генералов // Auditorium. – 2015. – №4 (8). – С. 1-17.
36. Голуб, Д.И. Перспективы применения полисахаридов, выделенных из лекарственных растений Сибири / Д.И. Голуб, Л.С. Дышлюк // Современное состояние, перспективы развития АПК и производства специализированных продуктов питания: Материалы Международной научно-практической конференции. Омск: Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина. – 2020. – С. 352-355.
37. Гольдина И.А. Корректирующие эффекты оригинального комплекса биофлавоноидов при циклофосфан-индуцированных нарушениях иммунитета / И.А. Гольдина, Е.В. Маркова Е.В., И.А Орловская и др. // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 1111-1120.
38. Государственный реестр лекарственных средств [электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
39. Грибкова, Е.И. Разработка настойки корневищ с корнями Эхинацеи и маркетинговый анализ рынка иммуностимулирующих средств / Е.И. Грибкова, О.А. Семкина // Жизнь без опасностей. – 2013. – С. 66-72.
40. Дитченко, Т.И. Анализ производных кофейной кислоты в каллусной культуре *Echinacea purpurea* L. / Т.И. Дитченко, П.С. Шабуня, С.А. Фатыхова, О.В. Молчан, В.М. Юрин // Физико-химическая и общая биология. – 2017. – Т.7, №2. – С. 55-63.
41. Дутова, С.В. Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуотропного действия извлечений из сырья эфирномасличных растений:

специальность 14.03.06 "Фармакология, клиническая фармакология": автореф. Дисс... д.ф.н. – Волгоград. – 2016.

42. Дутова, С.В. Перспективы исследования иммуотропных фитопрепаратов / С.В. Дутова, М.Р. Карпова // Вестник Хакасского государственного университета им. Н. Ф. Катанова. – 2016. – №18. – С. 117-121.

43. Елизарова, В.С. Влияние Левзеи Сафлоровидной (*Rhaponticum Carthamoides*) на деятельность ЦНС при стрессе / В.С. Елизарова, М.О. Астрейко // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2017. – № 2 (39). С. 17-18.

44. Ермак, И.М. Иммуномодулирующая активность каррагинанов из красных водорослей дальневосточных морей / И.М. Ермак, В.Н. Давыдова, Д.Л. Аминин, А.О. Барабанова, Е.В. Соколова, Р.Н. Богданович, А.М. Полякова, Т.Ф. Соловьева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – №3 (37). – С. 40-45.

45. Жарин, В.А. Вторичные иммунодефициты при пищевой аллергии / В.А. Жарин // Военная медицина. – 2019. – № 2(51). – С. 34-40.

46. Жаркова, З.В. Иммуотропное действие сборного экстракта из цмина песчаного, тысячелистника мелкоцветкового и солодки голой у мышей на фоне иммуносупрессии, индуцированной введением гидрокортизона / З.В. Жаркова, Г.Н. Генатуллина, К.Ш. Арнаудова, М.Р. Копылова // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2022. – Т. 3, №1. – С. 26–32.

47. Железнов, Л.М. Особенности цитоархитектоники тимуса лабораторных животных при иммуносупрессии / Л.М. Железнов // Український морфологічний альманах. – 2015. – №13(3-4). – С. 57-59

48. Загуменников, В.Б. Выращивание эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* L. Moench.) для получения разных видов лекарственного растительного сырья / В.Б. Загуменников, Е.В. Смирнова, Е.Ю. Бабаева и др.// Овощи России. – 2011. – №2. – С. 30-32.

49. Зацаренко, С.В. Интегральные показатели иммунитета в выявлении вторичных иммунодефицитов и аллергии / С.В. Зацаренко, Е.Г. Кузьмина

// Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 4 (21). – С. 662 - 664.

50. Зейналов, Х.Х. Иммуномодуляторы растительного происхождения / Х.Х. Зейналов // European Scientific Conference: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции: в 3 ч., Пенза, 07 января 2018 года. Том Часть 1. – Пенза: Наука и Просвещени. – 2018. – С. 204-209.

51. Зупарова, З.А. Изучение ассортимента иммуномодулирующих и иммуностимулирующих лекарственных средств в 2016-2021 гг., зарегистрированных в республике Узбекистан / З.А. Зупарова, В.Р. Хайдаров, Г.М. Исмоилова, Т.А. Миррахимова // Ремедиум. – 2021. – Т. 25, № 4. С. – 84-87.

52. Иванова, С.П. Проявление цитомегаловирусной инфекции в офтальмологической практике на фоне вторичного иммунодефицита после перенесенного COVID-19 / С.П. Иванова, Е.В. Громакина // Современные технологии в офтальмологии. – 2022. – № 6(46). – С. 90-93.

53. Иванова, И.А. Оценка формирования и напряженности адаптивного иммунитета у переболевших Covid-19 / И.А. Иванова, А.В. Филиппенко, А.А. Труфанова, Н.Д. Омельченко, О.С. Чемисова, А.С. Водопьянов, Е.А. Березняк, Е.П. Соколова, А.К. Носков, А.А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2023. – №2. С. 319-328.

54. Ивановский, А.А. Влияние фитобактериального комплекса Фантплюс на некоторые морфологические и иммунологические показатели крови белых мышей / А.А. Ивановский, А.А. Жижина // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2017. – № 3(58). – С. 65-68.

55. Игамбердиева, П.К. Коррекция иммуногенеза и гемопоэза лекарственными растительными сборами при гемолитической анемии / П.К. Игамбердиева, Ф.Х. Расулов, Б.С. Мамаджанов и др. // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – № 6-7 (41). – С. 73-79.

56. Ильин, Д.А. Изучение *in vitro* особенностей формирования и функционирования многоядерных макрофагов / Д.А. Ильин // Международный

журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 10-1. – С. 41-43.

57. Ильина, Н.И. Иммунопатология и аллергология: Стандарты диагностики и лечения / Н.И. Ильина, И.С. Гущин, Т.В. Латышева – М.: ГЭОТАРМЕД. – 2013. – 110 с.

58. Кайимова, Д.И. Шелковица - перспективное лекарственное растение с антибактериальными, иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами / Д.И. Кайимова, И.Д. Кароматов // Биология и интегративная медицина. – 2019. – № 1(29). – С. 151-161.

59. Караулов, А.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы / А.В. Караулов, О.В. Калюжин // Терапевтический архив. – 2013. – Т.85, №11. – С. 100-108.

60. Кащенко, С.А. Морфометрические показатели селезенки крыс после введения циклофосфана / С.А. Кащенко, М.В. Золотаревская // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 31–33.

61. Коледаева, Е.В. Показатели лимфоидной ткани стенки кишки белых беспородных нелинейных мышей после действия фитоэкдистероидов экстракта *Rhaponticum scariosum* / Е.В. Коледаева, А.Б. Панфилов, Д.Д. Чашников // Иппология и ветеринария. – 2021. – № 4(42). – С. 82-87.

62. Колесникова, А.Г. Антимикробная активность и иммуномодулирующие свойства биологически активных комплексов, полученных из лекарственных растений / А.Г. Колесникова, А.Н. Колесников // Российский аллергологический журнал. – 2017. –Т.14, № S1. – С. 68-70.

63. Корепанов, С.В. Применение лекарственных растений с иммуномодулирующими свойствами в онкологии / С.В. Корепанов, Т.Г. Опенко // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 15-20.

64. Косман, В.М. Изучение состава биологически активных веществ сухих экстрактов эхинацеи узколистной и шалфея лекарственного / В.М. Косман, О.Н. Пожарицкая, А.Н. Шиков, В.Г. Макаров // Химия растительного сырья. – 2012. – № 1. – С. 153-160.

65. Костюк, В.А. Растительные полифенольные соединения как компоненты функционального питания / В.А. Костюк // Труды БГУ. – 2016. – Том 11(1), С. 32 - 41.
66. Крыжановский, С.П. Биологическая активность сульфатированных полисахаридов из морских водорослей / С.П. Крыжановский, Т.С. Запорожец, Н.Н. Беседнова // Атеросклероз. – 2013. – №9(1). С –77-98.
67. Кузьмина, Е.Г. Многофакторное моделирование иммунного статуса в выявлении вторичных иммунодефицитных состояний и аллергии / Е.Г. Кузьмина, С.В. Зацаренко // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 275 - 284.
68. Куркин, В.А. Исследование номенклатуры адаптогенов лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации / В.А. Куркин, И.К. Петрухина, А.С. Акушская // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8. – С. 898–907.
69. Куркин, В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной и иммуномодулирующей активности / В.А. Куркин, В.В. Поройков // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2.
70. Куркин, В.А. Научное обоснование использования лекарственных растений в оториноларингологии / В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, О.Е. Правдивцева, А.В. Куркина, Н.Р. Варина, В.В. Стеняева, А.С. Цибина, С.В. Первушкин // Наука и инновации в медицине. – 2021. – Т. 6, № 2. – С. 54-59.
71. Куркин, В.А. Фенилпропаноиды как важнейшая группа биологически активных соединений лекарственных растений / В.А. Куркин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12-7. – С. 1338-1342.
72. Кусайкин, М.И. Фукоиданы - сульфатированные полисахариды бурых водорослей. Структура, ферментативная трансформация и биологические свойства / М.И. Кусайкин, Т.Н. Звягинцева, С.Д. Анастюк, Т.И. Имбс, Н.М. Шевченко, Т.Н. Крупнова, Т.А. Кузнецова, Т.С. Запорожец, Н.Н. Беседнова, И.Д. Макаренкова, С.П. Крыжановский, Л.Н. Богданович, Н.Ф. Кушнерова, Л.М.

Сомова, С.П. Ермакова // Федеральное государственное унитарное предприятие "Издательство Дальнаука". Владивосток. – 2014. – 380 с.

73. Лебедева, С.Н. Экспериментальная оценка состояния иммунной системы организма в условиях иммунодефицита и коррекции растительным экстрактом / С.Н. Лебедева, М.А. Хребтовский // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2006. – №5. – С. 69-72.

74. Лебедева, М.А. Биологически активные вещества и антиоксидантная активность некоторых растений семейства *Asteraceae*, культивируемых в условиях Западной Сибири / М.А. Лебедева, Т.А. Кукушкина, Т.М. Шалдаева, Ю.А. Пшеничкина, Е.П. Храмова // Химия растительного сырья. – 2022. – № 3. – С. 99-107.

75. Лебединская, Е.А. Иммуноморфологические особенности тимуса крыс на фоне введения цитостатика в эксперименте / Е.А. Лебединская, О.В. Лебединская, А.П. Годовалов и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 12–14.

76. Лепешко, П.Н. Исследование острой токсичности фармацевтической субстанции циклофосфамид / П.Н. Лепешко, И.П. Семенов // Медицинский журнал. – 2019. – № 2(68). – С. 92-96.

77. Лигачёва, А.А. Иммунофармакологические свойства полисахаридов полыни горькой, клевера лугового, березы повислой: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2010. – 22 с.

78. Лигачева, А.А. Иммуотропное влияние водорастворимых полисахаридов растений рода *Saussurea* на активность NO-синтазы перитонеальных макрофагов мышей / А.А. Лигачева, Е.И. Гулина, Ю.В. Шабанова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 59-64.

79. Лисяный, Н.И. Двойная роль иммунной системы в патогенезе черепно-мозговой травмы / Н.И. Лисяный // Ukrainian Neurosurgical Journal. – 2019. – V. 25, № 1. – P. 5-11.

80. Литвинова, Е.В. Фармакологические исследования иммуномодулирующего действия нового комбинированного препарата «Эхинавит-М» / Е.В. Литвинова //

Материалы Всероссийского съезда фармацевтических работников. – М., 2014. – С. 146 - 148.

81. Лупанова, И.А. / И. А. Лупанова, Л. В. Крепкова, Е. В. Ферубко [и др.]. Новые лекарственные средства растительного происхождения ВИЛАР /– Москва: Федеральное государственное унитарное предприятие "Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр "Наука", 2021. – 160 с.

82. Лусс, Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии / Л.В. Лусс // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – №4 (55). – С. 4-18.

83. Любошенко, Т.М. Анализ заболеваемости населения РФ и Сибирского Федерального Округа отдельными нозологическими формами, связанными с вторичными иммунодефицитами / Т.М. Любошенко, Е.А. Варнавских // Омский научный вестник. – 2014. – № 1(128). – С. 38-41.

84. Ляликов, С.А. Клиническая иммунология // С.А. Ляликов, Н.М. Тихон. – М.: ЛитРес, 2017. – 366 с.

85. Макаров, В.П. Накопление химических элементов лекарственными растениями в нерчинской степи (Забайкальский край) / В.П. Макаров, В.С. Ларин, Н.Ю. Михеева, М.А. Солодухина, О.Ф. Малых, Е.А. Банщикова, Т.В. Желибо // Химия растительного сырья. – 2022. – №1.

86. Маркова, К.В. Морфологическая оценка нейропротективного действия экстрактов сухих *Rhaponticum uniflorum* и *Serratula centauroides* при гипоксии/реоксигенации / К.В. Маркова, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, Д.Н. Оленников // Биомедицина. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 56-62.

87. Маркова, Т.П. Вторичные (приобретенные) иммунодефициты / в книге: Часто болеющие дети - взгляд иммунолога. Москва, 2014. С. 13-31.

88. Маркова, Т.П. Иммуностропные препараты и адаптогены / Т.П. Маркова. РМЖ. – 2019. – №. 8(1). – С. 60-64.

89. Маслова, А.А. Особенности действия фитоэкдистероидов экстракта *Rhaponticum scariosum* на лимфоидную ткань стенки кишки белых беспородных

нелинейных мышей / А.А. Маслова, О.П. Николаева, Д.Д. Чашников // Приоритетные направления развития науки и образования: сборник статей XVIII Международной научно-практической конференции, Пенза, 10 мая 2021 года. – Пенза: Наука и Просвещение, 2021. – С. 66-69.

90. Масная, Н.В. Коррекция растительными полифенольными соединениями цитостатического иммунодефицита / Н.В. Масная, О.С. Борсук, Е.Ю. Шерстобоев, Н.В. Исайкина, Г.И. Калинкина // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2/2(35). – С. 44-45.

91. Машенцева, А.А. Экспериментальное и теоретическое исследование взаимосвязи «Структура-активность» производных коричневой кислоты / А.А. Машенцева, Т.С. Сейтеметбетов // Журнал СФУ. Химия. – 2010. – №2. – С. 183 - 192

92. Мингалев, С.К. Морфо-биологические особенности иммуностимулирующих растений / С.К. Мингалев, О.В. Брусницына // АОН. – 2019. – №3. – С. 18

93. Миравалова, Г. Ш. Антиоксидантная активность и содержание полифенолов в *Artemisia scoparia* Waldst. & Kit, произрастающей в условиях Западного Памира / Г.Ш. Миравалова, Ш.Ш. Курбонбекова, А.К. Мирзорахимов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 416-420.

94. Мирович, В.М. Биологически активные вещества растений (полисахариды, эфирные масла, фенологликозиды, кумарины, флавоноиды): учебное пособие / В.М. Мирович, Е.Г. Привалова; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра фармакогнозии и фармацевтической технологии. – Иркутск: ИГМУ, 2018. – 70 с.

95. Мурталиева, В.Х. Влияние экстракта *Astragalus Physodes* L. на интенсивность окислительно-восстановительных процессов в гипоталамической области белых крыс на модели «социальной» стресса / В.Х. Мурталиева, М.У. Сергалиева, А.А. Цибизова, О.А. Башкина, М.А. Самотруева // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2022. – №3. – С. 148–157.

96. Наумова, Э.М. Экдистероиды в природе и их свойства / Э.М. Наумова, Б.Г. Валентинов // Клиническая медицина и фармакология. – 2019. – Т. 5, № 3. – С. 26-28.
97. Нестерова, И.В. Таргетная иммунотерапия при вторичных иммунодефицитах с инфекционным синдромом / И.В. Нестерова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 4(22). – С. 1512-1516.
98. Нестерова, И.В. Роль нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (nets) в иммунопатогенезе тяжелого Covid-19: потенциальные иммунотерапевтические стратегии, регулирующие процесс формирования и активность nets / И.В. Нестерова, М.Г. Атажахова, Ю.В. Тетерин, В.А. Матушкина, Г.А. Чудилова, М.Н. Митропанова // Инфекция и иммунитет. – 2023. – №1. – С. 9-28.
99. Николаева, А.В. Изучение влияния комплекса растительных полифенолов, витамина к и минералов на состояние тканей пародонта крыс в условиях моделирования пародонтита / А.В. Николаева // Український стоматологічний альманах. – 2016. – №2. – С. 13-16.
100. Оленников, Д.Н. Макистерон С-20,22-Ацетонид из *Rhaponticum uniflorum* / Д.Н. Оленников // Химия природных соединений. – 2018. – № 5. – С.788-790.
101. Оленников, Д.Н. Минорные экдистероиды листьев *Rhaponticum uniflorum* из Восточной Сибири / Д.Н. Оленников // Химия природных соединений. – 2018. – № 4. – С. 674-676
102. Оленников, Д.Н. Свободные углеводы, глюкофруктаны и другие арабиногалактаны из *Rhaponticum uniflorum* / Д.Н. Оленников // Химия природных соединений. – 2018. – №4. – С. 635-638
103. Оленников, Д.Н., Гвайановые сесквитерпены из *Rhaponticum uniflorum* / Д.Н. Оленников // Химия природных соединений. – 2019. – №1. – С.132-134
104. Оленников, Д.Н. Новые флавоноиды и туркестерон-2-О-циннамат из листьев *Rhaponticum uniflorum* / Д.Н. Оленников, Н.И. Кащенко // Химия природных соединений. – 2019. – Вып. 55. – № 2. – С.220-227.

105. Оленников, Д.Н. *Rhaponticum uniflorum*: Химический состав и биологическая активность / Д.Н. Оленников, Н.И. Кащенко // Химия растительного сырья. – 2018. – №2. – С. 5–20.
106. Пищенко, Е.Е. Место вторичных иммунодефицитов в оценке структуры летальности / Е.Е. Пищенко, А. С. Кокул, О. Н. Кацавель, Н. П. Яськова // Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки. – 2019. – № 2(62). – С. 36-40.
107. Погодин, И.С. Фитохимическое исследование надземной части сосюреи горькой (*Saussurea amara* L.) / И.С. Погодин, Е.А. Лукша, К.А. Нурмухаметова, С.М. Адекенов, С.А. Ивасенко // Омский научный вестник. – 2010. – №1 (194). – С. 115–118.
108. Поздняков, Д.И. Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга / Д.И. Поздняков // Дисс... к.м.н. – Пятигорск, 2017. – 147 с.
109. Полюга, Н.Л. Характеристика модели циклофосфамидиндуцированной иммуносупрессии у мышей линии balb/c / Н.Л. Полюга, К.Л. Крышень, Я.Г. Муразов, Е.И. Трофимец, Я.А. Гущин, П.П. Бельтюков, Н.В. Скворцов // Лабораторные животные для научных исследований. – 2023. – №1. – С. 4-10.
110. Пояркова, Н.М. Физиологическая роль фенольных соединений / Н.М. Пояркова, С.Е. Сапарклычева // АОН. – 2019. – №4. – С. 1-6.
111. Прокопенко, А.В. Антимикробная активность растительных полифенолов / А.В. Прокопенко, Г.И. Чубенко, О.В. Бубинец // Амурский медицинский журнал. – 2018. – № 4 (24). – С. 83-84.
112. Прудников, А.Р. Клинический случай вторичного иммунодефицита на фоне приобретенной гиперхолестеринемии / А.Р. Прудников, В.В. Янченко, О.Ф. Сидоренко, О.В. Никольская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 111-119.
113. Разуваева, Я.Г. Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на поведение белых крыс в тестах с положительным подкреплением / Я.Г. Разуваева, К.В.

Маркова, А.А. Торопова, Д.Н. Оленников // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – №11. – С. 28-33.

114. Рахматов, О.Б. Тери лейшманиози билан касалланган беморларда Гепон иммуномодуляторини қўллаганда қондаги Лимфоцитларнинг ўзгаришига баҳо бериш / О.Б. Рахматов, А.Р. Облокулов // Tibbiyotda angi Kun. – 2022. – №. 2(40). – P. 74-79.

115. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

116. Рябкова, В.А. Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний / В.А.Рябкова, Л.П. Чурилов, И. Шенфельд // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 204-213.

117. Саканян, Е.И. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом / Е.И. Саканян, Т.Б. Шемерянкина, Ю.К. Малкина, М.Н. Лякина, Н.А. Постоюк // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – № (1). – С. 35-39.

118. Санталова, Г.В. Лечение вторичного иммунодефицита у детей с хроническим течением персистирующих инфекций / Г.В. Санталова, Е.А. Кондорова, Г.Р. Валеева, Е.А. Максимова // Практическая медицина. – 2009. – № 8(40). – С. 78-79.

119. Сарбаева, Н.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева, М.Н. Милякова // Гены и клетки. – 2016. – №1. – С 9-17.

120. Сафронова, И.В. Иммуномодулирующие свойства полифенольных соединений растений семейства вересковые (Ericaceae) / И.В. Сафронова, И.А. Гольдина, К.В. Гайдуль // Фундаментальные и клинические аспекты иммунологии: Материалы IX отчетной научной сессии НИИФКИ, Новосибирск, 16–17 июня 2016 года / Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии. – Новосибирск: Сибмедиздат, 2016. – С. 129-132.

121. Свиридов, И.В. Адаптогенные свойства экстракта сухого *Serratula centauroides* L. / И.В. Свиридов // Автореф. Дисс... к.м.н. – Улан-Удэ, 2016. – 23 с.

122. Секинаева, М.А. Фенольные соединения и антиоксидантная активность плодов дерезы обыкновенной и дерезы русской / М.А. Секинаева, С.С. Ляшенко, Ф.И. Исламова, А.М. Алиев, Л.В. Челова, О.Н. Денисенко, С.Г. Юнусова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – №3. – С.107-111.
123. Сергеева, Е.В. Иммунологическая реактивность людей пожилого и старческого возраста, проживающих на Севере / Е.В. Сергеева, А.И. Леванюк // Экология человека. – 2017. – № 1. – С. 34-40.
124. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева // Практическое руководство М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. 304 с.
125. Сизякина, Л.П. Эволюция взглядов на иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника / Л.П. Сизякина, Г.Н. Тарасова, Н.В. Добаева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 8 (132). – С. 57-61.
126. Симонова, Н.В. Результаты клинического исследования ноотропной и антиоксидантной активности левзеи сафлоровидной / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, Р.А. Анохина, М.А. Штарберг, Н.Г. Браш, В.В. Будник // Бюл. физ. и пат. дых. – 2019. – №73. – С. 62-68.
127. Скупневский, С.В. К механизму формирования аутоиммунных патологий, обусловленных воздействием инактивированных *Mycobacterium Tuberculosis* / С.В. Скупневский, Г.М. Трухина, Е.Г. Пухаева, А.К. Бадтиев, Ф.К. Руруа, Ф.Э. Батагова, Ж.Г. Фарниева // ЗНиСО. – 2021. – №11. – С. 76-82.
128. Соловьёва, А.Г., Физиологические механизмы действия и перспективы применения фитостероидов в медико-биологических технологиях / А.Г. Соловьёва, К.Т. Еримбетов, О.В. Обвинцева, А.В. Федорова, В.В. Михайлов // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2021. – №1. – С. 26-40.
129. Страх, Я.Л. Антиоксидантная и антирадикальная активность *in vitro* экстрактов из листьев *Rubus Chamaemorus* l. (Rosaceae) / Я.Л. Страх, О.С. Игнатовец // Химия растительного сырья. – 2021. – №4. – С.319–325.

130. Студенцов, Е.П. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов - 50 лет поисков / Е.П. Студенцов, С.М. Рамш, Н.Г. Казурова, О.В. Непорожнева, А.В. Гарабаджиу, Т.А. Кочина, М.Г. Воронков, В.А. Кузнецов, Д.В. Криворотов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2013. – № (4)11. – С. 3-43.
131. Татарина, Н. К. Противотревожное действие экстракта из корней *Rharrhizom uniflorum* / Н. К. Татарина, Я. Г. Разуваева, Л. Н. Шантанова // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* – 2015. – № 2(102). – С. 92-94.
132. Татарина, Н. К. Антирадикальные свойства сухого экстракта *Fornicium uniflorum* L. / Н. К. Татарина, И. Э. Матханов, Б. А. Муруев // *Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования.* – 2017. – № S12. – С. 75-77.
133. Телегин, Л.Ю. Фармакогенетика циклофосфида / Л.Ю. Телегин. – Москва: Инфра-М. – 2012. – 78 с.
134. Тимофеев, Н.П. «Разработка новых фармпрепаратов из левзеи сафлоровидной (Биоинфузин и БЦЛ-ФИТО)» / Н.П. Тимофеев // *Инновационные технологии и продукты. Сборник научных трудов. Новосибирск, НТФ "АРИС".* – 2000. – Вып. 4. – С. 26-36.
135. Тимофеев, Н.П. Левзея сафлоровидная - источник для конструирования высокоактивных экистероид-содержащих биостимуляторов / Н.П. Тимофеев // *Нетрадиционное растениеводство. Экологичные селекция и биотехнология. Охрана био-ноосферы. Космология. Медицина и геронтология: Труды XXV юбилейного международного научного симпозиума, Алушта, 04–11 сентября 2016 года.* – Алушта: ООО "Форма". – 2016. – С. 470-472.
136. Тимофеев, Н.П. Продуктивность надземной фитомассы и содержание экистерона в агропопуляции левзеи сафлоровидной за 27 лет онтогенеза / Н.П. Тимофеев // *Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования.* – 2017. – № S13. – С. 167-170.

137. Трошина, Е.А. Иммуноэндокринология - вопросы и вызовы сегодняшнего дня / Е.А.Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 4. – С. 4-8.
138. Федорова, А.В. Влияние наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона на антиоксидантный статус и естественную резистентность организма кроликов / А.В. Федорова, К.Т. Еримбетов, О.С. Измestьева, Л.А. Дзиковская, О.В. Софронова // Генетика и разведение животных. – 2020. – № 3. – С. 58-62.
139. Федуреаев, П.В. Субклеточная компартментация полифенолов высших растений. / П.В. Федуреаев, Л.Н. Скрыпник, Г.Н. Чупахина. Фенольные соединения: функциональная роль в растениях М.: Изд. PRESS-BOOK.RU. 2018. С.374-378.
140. Филиппенко, Т.А. Антиоксидантное действие экстрактов лекарственных растений и фракций их фенольных соединений / Т.А. Филиппенко, Н.Ю. Грибова // Химия растительного сырья. – 2012. – №1. – С. 77–81.
141. Фроленок, В.В. Иммуномодуляторы: экономические аспекты / В.В. Фроленок // Бизнес-образование в экономике знаний. – 2023. – №1 (24). – С. 63-67.
142. Халзанова, А.В. Иммуномодулирующее действие экстракта сухого *Silene jenseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците / А.В. Халзанова // Дисс... к.м.н. – Улан-Удэ, 2022. – 152 с.
143. Хобракова, В.Б. Иммуномодулирующая активность форситозида В при экспериментальной иммуносупрессии / В.Б. Хобракова, Д.З. Цыренова, Д.Н. Оленников // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т. 61. – № 3. – С. 52-55.
144. Цыренова, Д.З. Иммуномодулирующая активность экстракта сухого из клубней *Phlomis tuberosa* (L.) Moench при экспериментальной иммуносупрессии / Д.З. Цыренова // Дисс... к.м.н. – Улан-Удэ, 2017. – 133 с.
145. Чернишова, Л.І. Вторинні імунодефіцити (імунокомпрометований пацієнт). Лекція / Л.І. Чернишова // Здоровье ребенка. – 2020. – Vol. 15. – No 6. – P. 456-460.
146. Шабашова, Н.В. Иммунная система и иммунитет — природный гарант здоровья человека / Н.В. Шабашова // Альманах XX Фитотерапевтических Санкт-Петербургских чтений, 19–20 ноября 2022. Санкт-Петербург. — 2022. — С. 99–107

147. Шабашова, Н.В. Вторичные иммунодефициты: причины, клинические варианты, патогенез / Н.В. Шабашова // Пятиминутка. – 2023. – № 2(68). – С. 7-12.
148. Шахмурова, Г.А. Экспериментальная оценка иммуностропного действия суммарных экистероидсодержащих препаратов из *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica* / Г.А. Шахмурова, А.А. Батырбеков, Ф.Р. Эгамова и др. // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 1. – 2013. – С. 24-26.
149. Шиповская, А.Б. Получение и физико-химические свойства полисахаридов растительного и животного происхождения: Учебное пособие для бакалавров, магистров и аспирантов / А.Б. Шиповская. – Саратов: Издательство "Саратовский источник". – 2019. – 92 с.
150. Ширинский, В.С. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление - вызов современной медицине / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22, № 4. – С. 609-624.
151. Шлапакова, Т.И. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии / Т.И. Шлапакова, Р.К. Костин, Е.Е. Тягунова // Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46, № 5. – С. 466–485.
152. Шукшина, О.Г. Влияние растительных полифенольных комплексов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток *in vitro* / О.Г. Шукшина, Н.В. Масная, Н.В. Исайкина, Е.Ю. Шерстобоев, Г.И. Калинкина // Иммунология. – 2014. – №3(35). – С. 138-142.
153. Шур, Ю.В. Некоторые механизмы иммуностропного и адаптогенного действия фитопрепаратов / Ю.В. Шур, В.Ю. Шур, М.А. Самотруева // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, № 4. – С. 19-29.
154. Ягольник, Е.А. Антирадикальное действия растительных полифенолов и их комплексов с ионами алюминия / Е.А. Ягольник, Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким // Известия ТулГУ. Естественные науки. – 2019. – № 4. – С. 58-68.
155. Aarland, R.C. Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycaemic and antiproliferative activities of *Echinacea purpurea* L. and *Echinacea angustifolia* extracts / R.C. Aarland, A.E. Bañuelos-Hernández, M. Fragoso-Serrano,

E.D. Sierra-Palacios, F. Díaz de León-Sánchez, L.J. Pérez-Flores, F. Rivera-Cabrera, J.A. Mendoza-Espinoza // *Pharmaceutical Biology*. – 2017. – Vol. 55(1). – P. 649-656.

156. Alhazmi, H.A. Medicinal Plants and Isolated Molecules Demonstrating Immunomodulation Activity as Potential Alternative Therapies for Viral Diseases Including COVID-19 / H.A. Alhazmi // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 637553.

157. Ali, M.S. Heat-killed *Limosilactobacillus reuteri* PSC102 Ameliorates Impaired Immunity in Cyclophosphamide-induced Immunosuppressed Mice / M.S. Ali, E.B. Lee, Y. Quah, B.T. Birhanu, K. Suk, S.K. Lim, S.C. Park // *Front Microbiol*. – 2022. – Vol. 13:820838.

158. Almeida, V.G. Inhibitory effect of the *Pseudobrickellia brasiliensis* (Spreng) RM King & H. Rob. aqueous extract on human lymphocyte proliferation and IFN- γ and TNF- α production in vitro / V.G. Almeida // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2017. – T. 50, P. 5163.

159. Alves Júnior, E.B. Estragole prevents gastric ulcers via cytoprotective, antioxidant and immunoregulatory mechanisms in animal models / E.B. Alves Júnior, R. de Oliveira Formiga, C.A. de Lima Serafim, M.E. Cristina Araruna // *Biomed Pharmacother*. – 2020. – T. 130:110578.

160. Amany, A. Modulatory effect of celastrol on Th1/Th2 cytokines profile, TLR2 and CD3+ T-lymphocyte expression in a relapsing–remitting model of multiple sclerosis in rats / A.A. Abdin, E. A. Hasby // *European Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol. 742. – P. 102-112.

161. Arif, Y. Phytoecdysteroids: Distribution, Structural Diversity, Biosynthesis, Activity, and Crosstalk with Phytohormones / Y. Arif, P. Singh, A. Bajguz, S. Hayat. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – № 23(15):8664. – P. 1-32.

162. Bachhav, R.S. Evaluation of Immunomodulatory Activity of the Alkaloid Fraction of *Trichopus zeylanicus* Gaertn on Experimental Animals / R.S. Bachhav, R. Sambathkumar // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol.78 (1). – P. 161-166.

163. Bae, Y. Chrysin suppresses mast cell-mediated allergic inflammation: Involvement of calcium, caspase-1 and nuclear factor- κ B / Y. Bae., S. Lee, S.-H. Kim // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2011. – Vol. 254. – Is. 1. – P. 56-64.
164. Bajguz, A. Chapter 5 - Ecdysteroids in plants and their pharmacological effects in vertebrates and humans / A. Bajguz, I. Bąkała, M. Talarek // *Studies in Natural Products Chemistry*. – 2015. – Vol. 45. – P. 121-145.
165. Bajko, E. 5-O-Caffeoylquinic acid: A spectroscopic study and biological screening for antimicrobial activity / E. Bajko, M. Kalinowska, P. Borowski, L. Siergiejczyk, W. Lewandowski // *LWT - Food Science and Technology*. – 2016. – Vol. – 65. – P. 471-479.
166. Bałań, B.J. The modulatory influence of some Echinacea-based remedies on antibody production and cellular immunity in mice / B.J. Bałań, I. Sokolnicka, E. Skopińska-Różewska, P. Skopiński // *Central-European Journal of Immunology*. – 2016. – Vol. 41(1). – P. 12-8.
167. Ballow, M. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases / M. Ballow, S. Sánchez-Ramón, J. E. Walter // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – T. 13, P. 928062.
168. Bao, L. Chlorogenic acid prevents diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation through modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways / L. Bao; J. Li; D. Zha; L. Zhan; P. Gao; T. Yao; X. Wu // *Int. Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 54. – P. 245–253.
169. Barbosa, M.M.C. Copaiba oil decreases oxidative stress and inflammation but not colon damage in rats with TNBS-induced colitis / M.M.C. Barbosa, F.A. Vicentini, C.V. Castro-Ghizoni, O.A. Lameira, A.B. Sa-Nakanishi, L. Bracht, R.M. Peralta, M.R.M. Natali, A. Bracht, J.F. Comar // *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. – 2018. – Vol. 18 (3). – P. 268-280.
170. Bascones-Martinez, A. Immunomodulatory drugs: oral and systemic adverse effects / A. Bascones-Martinez, R. Mattila, R. Gomez-Font, J.H. Meurman // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2014. – Vol. 19(1). – P. 24-31.

171. Behl, T. Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators / T. Behl, K. Kumar, C. Brisc et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – Vol.133. Art. 110959. – P. 1-18
172. Bendimerad-Moultas, F. Bioactive compounds and antioxidant activity of *Rhaponticum acaule* (L.) DC / F. Bendimerad-Moultas, M.C. Beghdad, I.A. El Hacı, Z. Soualem, M. Belarbi, F.A. Bekkara // *Natural Product Research.* – 2020. – Vol. 34 (11). – P. 1553 – 1557. doi:10.1080/14786419.2018.1516664.
173. Bharani, S.E. Immunomodulatory activity of methanolic extract of *Morus alba* Linn. (mulberry) leaves / S.E. Bharani, M. Asad, S.S. Dhamanigi // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2010. – № 23(1). – P. 63-68.
174. Bhardwaj, M. α -Ecdysone suppresses inflammatory responses via the Nrf2 pathway in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells / M. Bhardwaj, N.Z. Mamadalieva, A.K. Chauhan, S.C.Kang // *International Immunopharmacology.* – 2019. – Vol. 73. – P. 405-413.
175. Bhatia, S. Novel algal polysaccharides from marine source: Porphyran / S. Bhatia, A. Sharma, K. Sharma, M. Kavale, B. B. Chaugule, K. Dhalwal, Ajay G. Namdeo, K. R. Mahadik // *Pharmacogn. Rev.* – 2008. – Vol. 2. – N. 4. – P. 271-276.
176. Bhattacharya, S. Efficacy of phytochemicals as immunomodulators in managing COVID-19: a comprehensive view / S. Bhattacharya, S. M. N. Paul // *VirusDisease.* – 2021. – Vol. 32, No. 3. – P. 435-445.
177. Biskup, E. Composition and biological activity of *Rhaponticum carthamoides* extracts obtained from plants collected in Poland and Russia / E. Biskup, B. Szyklarz, M. Golebiowski, K. Borsuk, P. Stepnowski, E. Lojkowska // *Journal of Medicinal Plants Research.* – 2013. – Vol. 7. – №. 11. – P. 687–695.
178. Biskup, E. Evaluation of biological activities of *Rhaponticum carthamoides* extracts / E. Biskup, E. Lojkowska // *Journal of Medicinal Plants Research.* – 2010. – Vol. 3. – P. 1092-1098.
179. Bonagura, V. R. Infections that cause secondary immune deficiency / V. R. Bonagura, D. W. Rosenthal // *Stiehm's immune deficiencies.* Academic Press. – 2020. – Vol. – 2. – P. 1035-1058.

180. Brindha, P. Role of phytochemicals as immunomodulatory agents: a review / P. Brindha // *Int. J. Green Pharm.* – 2016. – Vol. 10(1). – P. 1–18.
181. Budesínský, M. Additional minor ecdysteroid components of *Leuzea carthamoides* / M. Budesínský, K. Vokác, J. Harmatha, J. Cvacka // *Steroids.* – 2008. – Vol. 73(5). – P. 502-514.
182. Buniam, J. 20-Hydroxyecdysone ameliorates metabolic and cardiovascular dysfunction in high-fat-high-fructose-fed ovariectomized rats / J. Buniam, N. Chukijrunroat, Y. Rattanavichit, J Surapongchai, J. Weerachayaphorn, T. Bupha-Intr, V.Saengsirisuwan // *BMC Complement Med Ther.* – 2020. – Vol. 20(1):140.
183. Carasso, V. Comparative Germination Ecology of Two Endemic *Rhaponticum* Species (*Asteraceae*) in Different Climatic Zones of the Ligurian and Maritime Alps (Piedmont, Italy) / V. Carasso, M. Mucciarelli, F. Dovana, J.V. Müller // *Plants.* – 2020. – Vol. 9(6) – P.708.
184. Catanzaro, M. Immunomodulators Inspired by Nature: A Review on Curcumin and Echinacea / M. Catanzaro, E. Corsini, M. Rosini, M. Racchi, C. Lanni // *Molecules.* – 2018 – Vol. 23(11):2778.
185. Chauhan, P.S. Differential effects of chlorogenic acid on various immunological parameters relevant to rheumatoid arthritis / P.S. Chauhan, N.K. Satti, P. Sharma, V.K. Sharma, K.A. Suri, S. Bani // *Phytother Res.* – 2012. – Vol. 26(8). – P. 1156-1165.
186. Chen, H. Anti-tumor Effect of *Rhaponticum uniflorum* Ethyl Acetate Extract by Regulation of Peroxiredoxin1 and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Oral Cancer / H. Chen, C. Wang, M. Qi, L. Ge, Z.Tian, J. Li, M. Zhang, M. Wang, L. Huang, X.Tang // *Front Pharmacol.* – 2017. – T.8:870.
187. Chen, Q. Structural characterization and antioxidant activities of polysaccharides extracted from the pulp of *Elaeagnus angustifolia* L. / Q. Chen, J. Chen, H. Du, Q. Li // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. –Vol. 15 (7). – P. 11446–11455.
188. Chen, X. Physicochemical properties, antioxidant activity and immunological effects in vitro of polysaccharides from *Schisandra sphenanthera* and *Schisandra chinensis* / X. Chen, R. Tang, T. Liu, W. Dai // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2019. – Vol.131. – P. 744-751.

189. Chovancová, Z. Secondary immunodeficiency as a consequence of chronic diseases / Z. Chovancová // *Vnitr Lek.* – 2019. – Vol. 65(2). – P.117-124.
190. Cortes-Acevedo, P. Secondary immunodeficiencies related to the presence of anti-cytokine autoantibodies. Inmunodeficiencias secundarias relacionadas con la presencia de autoanticuerpos anticitocinas / P. Cortes-Acevedo, S.E. Mendoza-Elvira, R. Döffinger, G.Barceñas-Morales // *Gac Med Mex.* – 2023. – Vol. 159(2). P. 154-160.
191. Cunningham, A.A. Method of Increased Sensitivity for detecting Single Antibody-forming Cells / A. A. Cunningham // *Nature.* – 1965. – Vol. 207. – P.1106–1107.
192. Dall'Acqua, S. Combined extracts of *Echinacea angustifolia* DC. and *Zingiber officinale* Roscoe in softgel capsules: Pharmacokinetics and immunomodulatory effects assessed by gene expression profiling / S. Dall'Acqua, I. Grabnar, R.Verardo, E. Klaric // *Phytomedicine.* – 2019. – Vol. 65:153090.
193. Dall'Acqua, S. Pharmacokinetics and immunomodulatory effect of lipophilic *Echinacea* extract formulated in softgel capsules / S. Dall'Acqua, B. Perissutti, I. Grabnar, R. Farra // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2015. – Vol. 97. – P. 8-14.
194. Das, N. The phytochemical, biological and medicinal attributes of phytoecdysteroids: an updated review / N. Das, S.K. Mishara, A. Bishayee, E.S. Ali, A. Bishayee // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2020. doi:10.1007/978-3-642-22144-6.
195. Demiroz, T. Phytochemical composition and antioxidant, cytotoxic and anti-inflammatory properties of *Psephellus goeksunensis* (Aytaç & H. Duman) Greuter & Raab-Straube / T. Demiroz, A. Nalbantsoy, F. A. Kose, S. Baykan // *South African Journal of Botany.* – 2020. – Vol. 130. –P. 1-7.
196. Dinan, L. 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases / L. Dinan, W. Dioh, S. Veillet, R. Lafont // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9(5). – P. 492.
197. Dinan, L. The Distribution of Phytoecdysteroids among Terrestrial Vascular Plants: A Comparison of Two Databases and Discussion of the Implications for Plant/Insect

Interactions and Plant Protection / L. Dinan, F. Lafont, R. Lafont // *Plants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12(4):776.

198. Dobrange, E. Fructans as Immunomodulatory and Antiviral Agents: The Case of *Echinacea* / E. Dobrange, D. Peshev, B. Loedolff, W. V. Ende // *Biomolecules*. – 2019. Vol. – 9(10). – P. 615

199. Duan, Y. Protective Effect of *Lycium ruthenicum* Murr. Against Radiation Injury in Mice / Y. Duan, F. Chen, X. Yao, J. Zhu, C. Wang, J. Zhang, X. Li // *Int J Environ Res Public Health*. – 2015. – Vol. 12(7). – P. 8332-8347.

200. Dudareva, N. Phenylalanine biosynthetic network: what, s left to know? / N Dudareva. Фенольные соединения: функциональная роль в растениях М.: Изд. PRESS-BOOK.RU. – 2018. – С.3-4

201. Falleh, H. Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities / H. Falleh, R. Ksouri, K. Chaieb, N. Karray-Bouraoui, N. Trabelsi, M. Boulaaba, C. Abdelly // *Comptes Rendus Biologies*. – 2008. – Т. 331. – Vol. 5. – P. 372-379.

202. Fan, S. *Achyranthes bidentata* Polysaccharide Activates Nuclear Factor-Kappa B and Promotes Cytokine Production in J774A.1 Cells Through TLR4/MyD88 Signaling Pathway / S. Fan, Y. Wang, Y. Zhang, Y. Wu, X. Chen // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12:753599.

203. Feng, S. Aqueous extracts from cultivated *Cistanche deserticola* Y.C. Ma as polysaccharide adjuvant promote immune responses via facilitating dendritic cell activation / S. Feng, X. Yang, X. Weng, B. Wang, A. Zhang // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2021. – Vol. 277 (10):114256

204. Feng, Y. Undescribed phenylethyl flavones isolated from *Patrinia villosa* show cytoprotective properties via the modulation of the mir-144-3p/Nrf2 pathway / Y. Feng, N. Li, H. Ma, B. Bei, Y. Han, G. Chen // *Phytochemistry*. – 2018. – Vol. 153. – P. 28-35.

205. Feuillet, V. Combining Antivirals and Immunomodulators to Fight COVID-19 / V. Feuillet, B. Canard, A. Trautmann // *Trends Immunol*. – 2021. – Vol. 42(1). – P. 31-44.

206. Fonseca, F.N. Cunningham-Rundles S. *Echinacea purpurea* (L.) Moench modulates human T-cell cytokine response / F.N. Fonseca, G. Papanicolaou, H. Lin // *Int Immunopharmacol.* – 2014. – № 19(1). – P. 94-102.
207. Fredrick, C. Anti-psoriatic and immunomodulatory evaluation of psorospermum febrifugum spach and its phytochemicals / Asogwa Fredrick C., Ibezim Akachukwu, Ntie-Kang Fidele // *Scientific African.* – 2019. – Vol. 7. ISSN 2468-2276.
208. Friman, V. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies / V. Friman, O. Winqvist, C. Blimark, P. Langerbeins, H. Chapel, F. Dhalla // *Hematological oncology.* – 2016. – T. 34, №. 3. – P. 121-132.
209. Funmilayo, I.D. Immunomodulatory activity of curcumin-entrapped poly D, l-lactico-glycolic acid nanoparticles in mice / I.D. Funmilayo, Afolayan, Blessing Erinwusi, Oyetunde T. Oyeyemi // *Integrative Medicine Research.* – 2018. – Vol. 7. – Is. 2. – P. 168-175.
210. Fuxia, Hu. Phenolic compounds from *Chaenomeles speciosa* alleviate inflammation in lipopolysaccharide-treated RAW264.7 macrophages via the NF- κ B and MAPK pathways / Hu Fuxia, Chao Liu, Fengqin Wang, Changxin Zhou, Maotong Zhu, Dongxiao Sun-Waterhouse, Zhaosheng Wang // *Food Science and Human Wellness.* –2023. – Vol. 12. – Is. 4. – P. 1071-1080.
211. Gahramanova, M. Fatty acid composition of purslane seed water extract and its effect on metabolic profile of Murine peritoneal macrophages / M. Gahramanova, A. Ostapchuk, O. Molozhava // *Biotechnologia Acta.* – 2020. – Vol. 13. – № 4. – P. 39-48.
212. Gahramanova, M. Phytochemical screening of polyherbal composition based on *Portulaca oleracea* and it's effect on macrophage oxidative metabolism / M. Gahramanova, R. Dovhyi, M. Rudyk // *Biotechnologia Acta.* – 2019. – Vol. 12. – № 2. – P. 63-70.
213. Ganeshpurkar, A. Protective effect of rutin on humoral and cell mediated immunity in rat model / A. Ganeshpurkar, A.K. Saluja // *Chemico-Biological Interactions.* – 2017. – № 273. – P.154-159. doi: 10.1016/j.cbi.2017.06.006

214. Gao, W. Chlorogenic Acid Attenuates Dextran Sodium Sulfate-Induced Ulcerative Colitis in Mice through MAPK/ERK/JNK Pathway / W. Gao, C. Wang, L. Yu // *Biomed Res Int.* – 2019:6769789. doi:10.1155/2019/6769789
215. Gong, L. The Herba Patriniae (Caprifoliaceae): A review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology and quality control / L. Gong, Wei Zou, Zheng Keyang, Shi Birui, Liu Menghua // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2021. – Vol. 265:113264.
216. Gong, X. The Fruits of *Siraitia grosvenorii*: A Review of a Chinese Food-Medicine / X. Gong, N. Chen, K. Ren, J. Jia, K. Wei // *Front Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10:1400.
217. Gong, Y. Immuno-enhancement effects of *Lycium ruthenicum* Murr. polysaccharide on cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice / Y. Gong, J. Wu, S.T. Li // *International journal of clinical and experimental medicine.* – 2015. – Vol. 8(11). – P. 20631-20637.
218. Grigore, A. Immunomodulatory Effect of *Helleborus purpurascens* Waldst. & Kit / A. Grigore, C. Bubueanu, L. Pirvu, G. Neagu, I. Bejanaru, V. Vulturescu, M. Panteli, I. Rasit // *Plants.* – 2021. – T. 10. – Vol. 10(10):1990.
219. Gu, T. Chlorogenic Acid Alleviates LPS-Induced Inflammation and Oxidative Stress by Modulating CD36/AMPK/PGC-1 α in RAW264.7 / T. Gu, Z. Zhang, J. Liu, L. Chen, Y. Tian // *Macrophages. Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24(17):13516.
220. Guo, H. The preventive effect of *Apocynum venetum* polyphenols on D galactose induced oxidative stress in mice / H. Guo, Z. Kuang, J. Zhang, X. Zhao, P. Pu, J. Yan // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2020. – Vol. 19. – Is. 1. – P. 557-568.
221. Guo, Y. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy / Y. Guo, X. Tian, X. Wang, Z. Xiao // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9:1299. doi:10.3389/fimmu.2018.01299
222. He, L. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell* / L. He, T. He, S. Farrar, L. Ji, T. Liu, X. Ma // *Physiol. Biochem. Int. J. Exp. Cell. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 532–553.
223. He, X. *Rhaponticum uniflorum* inhibits H₂O₂-induced apoptosis of liver cells via JNK and NF- κ B pathways / X. He, C.Y. Liu, J.F. Yin // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* – 2017. – Vol. 42(6). – P. 1189-1193.

224. Hsu, H.Y. Extract of Reishi polysaccharides induces cytokine expression via TLR4-modulated protein kinase signaling pathways / H.Y. Hsu, K.F. Hua, C.C. Lin, C.H. Lin // *Journal of Immunology*. – 2004. – Vol. 173(10). – P. 5989-5999.
225. Hu, B. Ethanol extracts of *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC flowers attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity via alleviating apoptosis and regulating mitochondrial dynamics in H9c2 cells / B. Hu, D. Zhen, M. Bai, T. Xuan // *J. Ethnopharmacol.* – 2022. 28824:114936.
226. Huang, F. Preliminary characterization and immunomodulatory activity of polysaccharide fractions from litchi pulp / F. Huang, R.F. Zhang, X.J. Tang, T. Hu // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6: 102413-102421.
227. Huang, Q. Water-Soluble Polysaccharide from the Fibrous Root of *Anemarrhena asphodeloides* Bge. and Its Immune Enhancement Effect in Vivo and in Vitro / Q. Huang, J. Wang, R. Zong, D. Wu, C. A. Jin // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2022. – 2022:8723119.
228. Huang, R.Y. Immunosuppressive effect of quercetin on dendritic cell activation and function / R.Y. Huang, Y.L. Yu, W.C. Cheng, C.N. OuYang // *Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 184 (12). – P. 6815–6821.
229. Huang, Y. Immunoenhancement effect of *rehmannia glutinosa* polysaccharide on lymphocyte proliferation and dendritic cell / Y. Huang, C. Jiang, Y. Hu, X. Zhao // *Carbohydr Polym.* – 2013. – Vol. 96(2). – P. 516-521.
230. Huyut, Z. Antioxidant and Antiradical Properties of Selected Flavonoids and Phenolic Compounds / Z. Huyut, F. Beydemir, E. Gülçin // *Biochemistry Research International*. – 2017:7616791. doi: 10.1155/2017/7616791.
231. Ilina, T. Phytochemical Profiles and in Vitro Immunomodulatory Activity of Ethanolic Extracts from *Galium aparine* L. / T. Ilina, N. Kashpur, S. Granica, A. Bazytko // *Plants*. – 2019. Vol. – 8(12). P.–541.
232. Jamali, T. In-vitro and in-vivo anti-breast cancer activity of OEO (*Oliveria decumbens* vent essential oil) through promoting the apoptosis and immunomodulatory effects / T. Jamali, G. Kavooosi, S.K. Ardestani // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2020. – Vol. 248:112313.

233. Jantan, I. Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials / I. Jantan, W. Ahmad, S.N. Bukhari // *Frontiers in Plant Science*. – 2015. – Vol. 6. – Art.655.
234. Jeong, Y.H. Anti-Inflammatory Effect of Rhapontici Radix Ethanol Extract via Inhibition of NF- κ B and MAPK and Induction of HO-1 in Macrophages / Y.H. Jeong, Y.C. Oh, W.K. Cho, N.H. Yim, J.Y. Ma // *Mediators Inflamm*. – 2016. – Art. ID 7216912 2016:7216912.
235. Ji, X. Physicochemical properties, structures, bioactivities and future prospective for polysaccharides from *Plantago L.* (Plantaginaceae): A review / X. Ji, C. Hou, X. Guo // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2019. – Vol. – 135. – P. – 637-646.
236. Jia, X. Polysaccharide PRM3 from *Rhynchosia minima* root enhances immune function through TLR4-NF- κ B pathway / X. Jia, Y. Liang, C. Zhang, K. Wang, Y. Tu // *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. – 2018. – Vol. 1862(8). – P. 1751-1759.
237. Jin, Z. 20-Hydroxyecdysone inhibits inflammation via SIRT6-mediated NF- κ B signaling in endothelial cells / Z. Jin, B. Wang, L. Ren, J. Yang, Z. Zheng // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. – 2023. –1870(5):119460.
238. John, C.M. Immunomodulatory activity of polyphenols derived from *Cassia auriculata* flowers in aged rats / C.M. John, P. Sandrasaigaran, C.K. Tong, A. Adam, R. Ramasamy // *Cellular Immunology*. – 2011. – Vol. – 271. – Is. – 2. – P. 474-479.
239. Joshua, P.E. Modulation of immunological responses by aqueous extract of *Datura stramonium L.* seeds on cyclophosphamide-induced immunosuppression in Wistar rats / P.E. Joshua, J. Yahaya, D.E. Ekpo // *BMC Immunol*. – 2022. – Vol. 23:50
240. Kalinowska, M. The Study of Anti-/Pro-Oxidant, Lipophilic, Microbial and Spectroscopic Properties of New Alkali Metal Salts of 5-O-Caffeoylquinic Acid / M. Kalinowska, E. Bajko, M. Matejczyk, P. Kaczyński, B. Łozowicka and W. Lewandowski // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. Vol. – 19(2). – P.– 463.

241. Karen, S. Tuano. Secondary immunodeficiencies: An overview / Tuano S. Karen, Seth Neha, Chinen Javier // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2021. – Vol. 127. – Is. 6. – P. 617-626.
242. Khanna, K. Herbal immune-boosters: Substantial warriors of pandemic Covid-19 battle / K. Khanna, S.K. Kohli, R. Kaur // *Phytomedicine*. – 2021. – Vol. 85:153361.
243. Kostyuk, V.A. Antioxidant and signal modulation properties of plant polyphenols in controlling vascular inflammation / V.A. Kostyuk, A.I. Potapovich, T.O. Suhan, C. de Luca, L.G. Korkina // *Eur J Pharmacol*. – 2011. – Vol. 658(2-3). – P. 248-256.
244. Kumalasari, I.D. Evaluation of immunostimulatory effect of the arrowroot (*Maranta arundinacea*. L) in vitro and in vivo / I.D. Kumalasari, E. Harmayani, L.A. Lestari, S. Raharjo // *Cytotechnology*. – 2012. – Vol. 64(2) – P. 131-137.
245. Kumar, V.P. Alleviation of cyclophosphamide-induced immunosuppression in Wistar rats by onion lectin (*Allium cepa* agglutinin) / V.P. Kumar, Y.P. Venkatesh // *Journal Ethnopharmacol*. – 2016. – Vol.186. – P. 280-288.
246. Kzhyshkowska, J. Stabilizing the immune system by chlorogenic acid / J. Kzhyshkowska // *Journal of Leukocyte Biolog*. – 2022. – Vol. 112. – Is. 1. – P. 7–8.
247. Lafont, R. 20-Hydroxyecdysone activates the protective arm of the RAAS via the MAS receptor / R. Lafont, M. Serova, B. Didry-Barca, S. Raynal // *J Mol Endocrinol*. – 2021. – Vol. 68(2). – P. 77-87.
248. Lafont, R. Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: an update / R. Lafont, L. Dinan // *Journal of Insect Science*. – 2003. – Vol. 3(7).
249. LaFoya, B. A comparison of resveratrol and other polyphenolic compounds on Notch activation and endothelial cell activity / B. LaFoya, J.A. Munroe, A.R. Albig // *PLoS One*. – 2019. Vol.–14(1):e0210607.
250. Lee, J.-H. Inhibition of wild herb *Rhaponticum uniflorum* on synthesis of inflammatory mediators in macrophage cells / J.-H. Lee, J.-H. Hwang, G.H. Kim // *Food Sci. Biotechnol*. – 2013. –Vol. 22. – P. 567–572.
251. Lee, N. Oligonol, a lychee fruit-derived low-molecular form of polyphenol mixture, suppresses inflammatory cytokine production from human monocytes / N. Lee, M.S.

Shin, Y. Kang, K. Park, T. Maeda // *Human Immunology*. – 2016. – Vol. 77(6). – P. 512–515.

252. Lekouaghet, A. In vitro evaluation of antioxidant and anti-inflammatory activities of the hydroalcoholic extract and its fractions from *Leuzea conifera* L. roots / A. Lekouaghet, A. Boutefnouchet, Ch. Bensuici, L. Gali // *South African Journal of Botany*. – 2020. – Vol. 132. – P. 103-107.

253. Leonard, S.G. Effect of maternal seaweed extract supplementation on suckling, piglet growth, humoral immunity, selected microflora and immune response after an ex vivo lipopolysaccharide challenge / S.G. Leonard, T. Sweeney, B. Bahar // *J. Anim. Sci.* – 2012. – Vol. 90. – Vol. 2. – P. 505-514.

254. Li, C. Structural characterization and immune enhancement activity of a novel polysaccharide from *Moringa oleifera* leaves / C. Li, Z. Dong, B. Zhang, Q. Huang, G. Liu, X. Fu // *Carbohydr Polym.* – 2020. – Vol. 234:115897.

255. Li, C.X. Astragalus polysaccharide: a review of its immunomodulatory effect / C.X. Li, Y. Liu, Y.Z. Zhang, J.C. Li, J. Lai // *Arch Pharm Res.* – 2022. – Vol. 45(6). – Pp. 367-389. doi:10.1007/s12272-022-01393-3

256. Li, F.S. Demystifying traditional herbal medicine with modern approach / F. S. Li, J. K. Weng // *Nature Plants*. – 2017. – Vol. 3: 17109.

257. Li, M. Comparison of Immunomodulatory Effects of Fresh Garlic and Black Garlic Polysaccharides on RAW 264.7 Macrophages / M. Li, Y.X. Yan, Q.T. Yu // *J Food Sci.* – 2017. – Vol. 82(3). – P. 765-771. doi:10.1111/1750-3841.13589

258. Li, Q.W. Phenylpropanoid glycosides from the fruit of *Lycium barbarum* L. and their bioactivity / Q.W. Li, R. Zhang, Z.Q. Zhou, W.Y. Sun // *Phytochemistry*. – 2019. – Vol. 164. – P. 60-66.

259. Li, Y. Ginseng–Astragalus–oxymatrine injection ameliorates cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice and enhances the immune activity of RAW264.7 cells / Y. Li, P. Yu, W. Fu, L. Cai, Y. Yu // *Journal of Ethnopharmacology*. 2021. Vol. 279:114387.

260. Li, Z.X. Immunomodulatory effects of a new whole ingredients extract from *Astragalus*: a combined evaluation on chemistry and pharmacology / Z.X. Li, G.D. Zhao, W. Xiong // *Chin Med.* – 2019. – Vol. 14:12.
261. Liu, X. Ginsenoside Rg3 improves cyclophosphamide-induced immunocompetence in Balb/c mice / X. Liu, Z. Zhang, J. Liu, Y. Wang // *Int Immunopharmacol.* – 2019. – Vol. 72. – P.98-111.
262. López-Angulo, G. Adaptogenic, immunomodulatory, and antioxidant activities of three *Echeveria* species (Crassulaceae) / G. López-Angulo, S. P. Díaz-Camacho, B. Heredia-Mercado // *South African Journal of Botany.* – 2022. – Vol. 151 - A. – P. 255-262.
263. Ma, L. Characterization and macrophage immunomodulatory activity of two polysaccharides from the flowers of *Paeonia suffruticosa* Andr / L. Ma, K. Jiao, L. Luo, J. Xiang // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2019. – Vol. 124. – P. 955-962.
264. Mahamat, O. Immunological In Vivo and In Vitro Investigations of Aqueous Extract of Stem Bark of *Pterocarpus erinaceus* Poir (Fabaceae) / O. Mahamat, T. Christopher, A. Gilbert, N. Teke Gerald, & K. Albert // *The American journal of the medical sciences.* – 2018. – Vol. 356. – Is. 1. – P. 56–63.
265. Maisuria, V.B. Polyphenolic extract from maple syrup potentiates antibiotic susceptibility and reduces biofilm formation of pathogenic bacteria / V.B. Maisuria, Z. Hosseinidoust, Z. Tufenkji // *Appl Environ Microbiol.* – 2015. – Vol.81 (11). – P. 82-92.
266. Maji, A.K. In-vivo immunomodulatory potential of standardized *Pueraria tuberosa* extract and its isoflavonoids / A.K. Maji, S. Mahapatra, D. Banerjee // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2014. – Vol 6. – Is. 1. – P. 861-867.
267. Man, H.H. Immunosuppressive activity of buxidin and E-buxenone from *Buxus hyrcana* / H.H. Man, F.A. Bishoff, B.S. Bochum // *Phytochemistry.* – 2015. – №6. – P.487-491.
268. Marahatha, R. Pharmacologic activities of phytosteroids in inflammatory diseases: Mechanism of action and therapeutic potentials / R. Marahatha // *Phytotherapy Research.* – 2021. – Vol. 35. – №. 9. – P. 5103-5124.

269. Mazumdar, S. Immunomodulatory activity of ethanol extract of *Annona reticulata* L. leaf in cultured immune cells and in Swiss albino mice / S. Mazumdar, A. Ghosh, S. Purohit, A. Das, A. Bhattacharyya, P. Karmakar // *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. – 2022. – Vol. 13(2):100554. – P. 1-10.
270. Miao, M. Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid / M. Miao, L. Xiang // *Adv Pharmacol*. – 2020. – Vol. – 87. P. –71-88.
271. Moussavi, N. Immunomodulating polyphenols from *Sideritis scardica* / N. Moussavi, H. Azizullah, K. E. Malterud, K. T. Inngjerdingen, H. Wangensteen // *Journal of Functional Foods*. – 2022. – Vol. 96.
272. Mykhailenko, O. Biologically active compounds and pharmacological activities of species of the genus *Crocus*: A review / O. Mykhailenko, V. Kovalyov, O. Goryacha // *Phytochemistry*. – 2019. – Vol. – 162. – P. 56-89.
273. Nagoor, Meeran M.F. Can *Echinacea* be a potential candidate to target immunity, inflammation, and infection - The trinity of coronavirus disease / M.F. Nagoor Meeran, H. Javed, C. Sharma, S.N. Goyal // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7(2): e05990.
274. Nair, A. Plant-Derived Immunomodulators / A. Nair, B. Saha, D. Chattopadhyay // *New Look to Phytomedicine: Advancements in Herbal Products as Novel Drug Leads*. – 2018. – P. 435-499.
275. Nam, J.H. Immune-Enhancing Effects of Crude Polysaccharides from Korean Ginseng Berries on Spleens of Mice with Cyclophosphamide-Induced Immunosuppression / J.H. Nam, J. Choi, C. Monmai, W. Rod-In // *J Microbiol Biotechnol*. – 2022. – Vol. 32(2). – P. 256-262.
276. Navabhatra, A. Artificial Neural Network Modeling of Nanostructured Lipid Carriers Containing 5-O-Caffeoylquinic Acid-Rich *Cratogeomys formosum* Leaf Extract for Skin Application / A.Navabhatra, A.Brantner, B.Yingngam // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. – 2022. – T. 12. – №. 4. – C. 801.
277. Naveed, M. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research / M. Naveed, V. Hejazi, M. Abbas, A.A. Kamboh // *Biomed. Pharmacother*. – 2018. – Vol. 97. – P. 67–74.

278. Nhiem, N.X. Phenylpropanoids from the leaves of *Acanthopanax koreanum* and their antioxidant activity / N.X. Nhiem, K.C. Kim, A.D. Kim, J.W. Hyun // *J Asian Nat Prod.* – 2011. – Vol. 13(1). – P. 56-61.
279. Nikolaeva, G.G. *Rhaponticum uniflorum* and *Serratula centauroides* are perspective ecdysteroid-containing plants / G.G. Nikolaeva, L.N. Shantanova, I.G. Nikolaeva // *Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS.* – 2014. – Vol. 3. – P. 93–96.
280. Niu, Y. Effects of polysaccharide from *Malus halliana* Koehne flowers in cyclophosphamide-induced immunosuppression and oxidative stress on mice / Y. Niu, J. Dong, H. Jiang, J. Wang // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2020. – T. 2020.
281. Noh, E.M. Immuno-enhancement effects of *Platycodon grandiflorum* extracts in splenocytes and a cyclophosphamide-induced immunosuppressed rat model / E.M. Noh, J.M. Kim, H.Y. Lee, H.K. Song // *BMC Complement Altern Med.* – 2019. – Vol. 19(1):322.
282. Noor, G. An outlook on the target-based molecular mechanism of phytoconstituents as immunomodulators / G. Noor, Badruddeen, J. Akhtar, B. Singh, M. Ahmad, M.I. Khan // *Phytother Res.* – 2023. – Vol. 37(11). – P. 5058-5079. doi:10.1002/ptr.7969
283. Oishi, Y. Macrophages in inflammation, repair and regeneration / Y. Oishi, I. Manabe // *International immunology.* – 2018. – Vol. 30 (11). P. – 511-528.
284. Olennikov, D. Free carbohydrates, glucofructans, and other polysaccharides from *Rhaponticum uniflorum* / D. Olennikov // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2018. – Vol. 54. doi:10.1007/s10600-018-2462-4.
285. Olennikov, D.N. The Ethnopharmacological Uses, Metabolite Diversity, and Bioactivity of *Rhaponticum uniflorum* (*Leuzea uniflora*): A Comprehensive Review / D.N. Olennikov // *Biomolecules.* – 2022. – Vol. –12(11):1720.
286. Olennikov, D.N., Kashenko N.I. *Rhaponticum uniflorum*: chemical composition and biological activity / D.N. Olennikov, N.I. Kashenko // *Chemistry of plant raw materials.* – 2018. – Vol. 2. P. – 5–20.
287. Otsuki, N. Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects / N. Otsuki, N.H. Dang, E. Kumagai, A. Kondo, S. Iwata, C. Morimoto // *Ethnopharmacol.* – 2010. – Vol. 127. – Is. 3. – P. 760-767.

288. Pan, G. Immune-enhancing effects of polysaccharides extracted from *Lilium lancifolium* Thunb / G. Pan, Z. Xie, S. Huang, Y. Tai, Q. Cai, W. Jiang // Int Immunopharmacol. – 2017. – Vol. 52. – P. 119–26.
289. Panche, A. Flavonoids: An overview / A. Panche, A. Diwan, S.Chandra // Journal of Nutritional Science. – 2016. Vol. – 5. E47. doi:10.1017/jns.2016.41.
290. Pankla, S. Phytochemicals and Immunomodulatory Effect of Nelumbo nucifera Flower Extracts on Human Macrophages / S. Pankla, Rungnapa & Noysang, Chanai & Tippayawat, Patcharaporn & Kooltheat, Nateelak & Luetragoon, Thitiya & Usuwanthim, Kanchana // Plants. – 2021. Vol. 10 (10):2007
291. Park, E-J. Immune-Enhancing Effects of Red *Platycodon grandiflorus* Root Extract via p38 MAPK-Mediated NF- κ B Activation / E-J. Park, Y-S. Lee, S.M. Kim, A.J. Jung // Applied Sciences. – 2020. – Vol. 10(16):5457.
292. Park, Y.M. Immune-Enhancing Effects of Co-treatment With Kalopanax pictus Nakai Bark and Nelumbo nucifera Gaertner Leaf Extract in a Cyclophosphamide-Induced Immunosuppressed Rat Model / Y.M. Park, H.Y. Lee, D.Y. Shin, D.S. Kim // Front Nutr. – 2022. – Vol. 9:898417.
293. Pasala, P.K. In vivo immunomodulatory activity and In silico study of Albizia procera bark extract on doxorubicin induced immunosuppressive rats / P.K. Pasala, S.S.L. Siva Reddy, N. Silvia, D.Y. Reddy // Journal of King Saud University - Science. – 2022. – Vol. 34. – Is. 3.
294. Paulovičová, E. Effectivity of polyphenolic polysaccharide-proteins isolated from medicinal plants as potential cellular immune response modulators / E. Paulovičová, L. Paulovičová, I. Pawlaczyk-Graja, R. Gancarz // Biologia (Bratisl). – 2022. – Vol. 77(12) – P. 3581-3593.
295. Pérez-Cano, F.J. Flavonoids, Inflammation and Immune System / F.J. Pérez-Cano, M. Castell // Nutrients. – 2016. – Vol. 8(10):659.
296. Pimenov, N.V. Histological characteristics of thymus in treatment of experimental stafilokokkosis using combination of Phlorone and root extract of *Echinacea purpurea* L. / N.V. Pimenov, A.V. Pavlova, E.E. Zhigalova / N.V. Pimenov // Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences. – 2016. – V. 58, № 10. – P. 171-182.

297. Potapovich, A.I. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NF κ B and AhR and EGFR-ERK pathway / A.I. Potapovich, D. Lulli, P. Fidanza et al. // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2011. – Vol. 255(2). – P.138-149. doi:10.1016/j.taap.2011.06.007
298. Prabhu V.V. Anti-inflammatory and anti-tumor activity of the marine mangrove *Rhizophora apiculata* / V.V. Prabhu, C. Guruvayoorappan // *Journal Immunotoxicol.* – 2012. – Vol. 9(4). – P. 341-352.
299. Proksch, A. Structural analysis of a 4-o-methylglucuronarabinoxylan with immune-stimulating activity from *Echinacea purpurea* / A. Proksch, H. Wagner // *Phytochemistry.* – 1987. – Vol. 26. – № 7. – P. 1989–1993.
300. Putri, D.U. Immune modulation properties of herbal plant leaves: aqueous extract on immune cells of tuberculosis patient - in vitro study / D. U. Putri, N. Rintiswati, M. H. Soesatyo & S. M. Haryana // *Natural product research.* – 2018. – Vol. 32 – Is. 4. – P. 463–467.
301. Qi, J. Characterization and immunomodulatory activities of polysaccharides extracted from green alga *Chlorella ellipsoidea* / J. Qi, S.M. Kim // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2017. Vol. – 95. P. – 106–114.
302. Qian, D. Systematic Review of Chemical Constituents in the Genus *Lycium* (Solanaceae) / D. Qian, Y. Zhao, G. Yang, L. Huang // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22(6):911.
303. Qian, Y. A pharmacological review on *Portulaca oleracea* L.: Focusing on anti-inflammatory, anti oxidant, immunomodulatory and antitumor activities / Y. Qian, L. Wang, Z. Zhang, X. Li, C. Niu // *J. Pharmacopunct.* – 2019. – Vol. 22 (1). – P. 7-15.
304. Rahimi, V.B. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activity of *Portulaca oleracea* Extract on LPS-Induced Rat Lung Injury / V. B. Rahimi, H. Rakhshandeh, F. Raucci, B. Buono // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24(1). – P.139.
305. Rahini, D. In vitro antioxidant activity of *Artabotrys hexapetalus* / D. Rahini, R. Anuradha / D. Rahini, R. Anuradha // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2014. – Vol.5 (2). – P. 396–405.

306. Raje, N. Overview of Immunodeficiency Disorders / N. Raje, C. Dinakar // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2015. – Vol. 35(4). – P. 599 - 623.
307. Ramalingum, N. The therapeutic potential of medicinal foods / N. Ramalingum, M.F. Mahomoodally // *Adv Pharmacol Sci.* – 2014. – Art. 354264. – 18 p.
308. Raman, P.A. Review on Immunomodulatory Effects of Plant Extracts / P.A. Raman // *Virology & Immunology Journal.* – 2018. – № 2. – P. 2-6.
309. Razzaghi-Asl, N. Antioxidant properties of hydroxycinnamic acids: a review of structure- activity relationships / N. Razzaghi-Asl, J. Garrido, H. Khazraei, F. Borges, O. Firuzi // *Curr Med Chem.* – 2013. – Vol. 20(36). – P. 4436-4450.
310. Reef, A.T. Caffeine: Well-known as psychotropic substance, but little as immunomodulator / T. Al Reef, E. Ghanem // *Immunobiology.* – 2018. – Vol. 223. – №. 12. – P. 818-825.
311. Rogova Yu. A. Use of immunomodulators: Immunomax and Ferrovir in therapy of herpes zoster / Yu. A. Rogova, L. V. Titareva, L. V. Belokonova // *Научные горизонты.* – 2018. – No. 9(13). – P. 49-56.
312. Salih, R. A. Study of the Immunomodulatory Properties of Pistacia khinjuk Extract on Rats / R. A. Salih, H. M. Kadri Zahraa, Hazima M. Al-Abassi // *IJDDT.* –2022. – V. 12. – Is. 2. –
313. Rozenberg, K. Anti-inflammatory effects of Sarcopoterium spinosum extract / K. Rozenberg, A. Wollman, M. Ben-Shachar, L. Argav-Frenkel, T. Rosenzweig // *Journal Ethnopharmacol.* – 2019. – Vol. 249: 12391
314. Sadowska, B. The immunomodulatory potential of Leonurus cardiaca extract in relation to endothelial cells and platelets / B. Sadowska, B. Micota, M. Różalski, M. Redzynia, M. Różalski // *Innate Immunity.* – 2017. –Vol. 23 (3). P. 285–295.
315. Sánchez-Ramón, S. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management / S. Sánchez-Ramón // *Frontiers in immunology.* – 2019. – T. 10. – C. 586.
316. Saravanan, S. Immunomodulatory potential of Enicostema axillare (Lam.) A. Raynal, a traditional medicinal plant / S. Saravanan, N. Prakash Babu, P. Pandikumar, M. Karunai Raj // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2012. – Vol. 140. – Is. 2. – P. 239-246.

317. Saviano, A. Anti-inflammatory and immunomodulatory activity of *Mangifera indica* L. reveals the modulation of COX-2/mPGES-1 axis and Th17/Treg ratio / A. Saviano, F. Raucci, G.M. Casillo, A.A. Mansour // *Pharmacol Res.* – 2022. – 182:106283.
318. Schepetkin, I.A. Therapeutic Potential of Polyphenols from *Epilobium Angustifolium* (Fireweed) / I.A. Schepetkin, A.G. Ramstead, L.N. Kirpotina, J.M. Voyich, M.A. Jutila, M.T. Quinn // *Phytotherapy Research: PTR.* – 2016. – Vol. 30 (8). – P. 1287–1297.
319. Shakhmurova G.A. Efficiency of phytoecdysteroids on immunogenesis / G.A. Shakhmurova // *European science.* – 2018. Vol. – 4 (36). – P. 75–77.
320. Shantanova, L.N. *Rhaponticum uniflorum* and *Serratula centauroides* Extracts Attenuate Emotional Injury in Acute and Chronic Emotional Stress / L.N. Shantanova, D.N. Olennikov, I.E. Matkhanov, S.M. Gulyaev, A.A. Toropova, I.G. Nikolaeva, S.M. Nikolaev // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2021. – Vol. 14(11):1186.
321. Sharma, P. Immunomodulators: Role of medicinal plants in immune system / P.Sharma, P.Kumar, R. Sharma, G.Gupta // *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology.* – 2017. – T. 7. – №. 6. – P. 552.
322. Shirani, K. Phytotrapy of cyclophosphamide-induced immunosuppression / K. Shirani, F.V. Hassani, K. Razavi-Azarkhiavi // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 1262-1275.
323. Shuvalov, O. 20-Hydroxyecdysone Confers Antioxidant and Antineoplastic Properties in Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells / O. Shuvalov, Y. Kirdeeva, E. Fefilova, S. Netsvetay // *Metabolites.* – 2023. – Vol. 13(5):656.
324. Singh, B. Folklore plants used in Tibetan Mountain based Sowa-Rigpa system of food and medicine: A close look on plant-people perception to herbal cure. In: Singh B., Sharma Y.P., editors / B. Singh, O. Surmal, B. Singh, B.S. Mudasir // *Plants for Novel Drug Molecules. Ethnobotany to Ethnopharmacology.* New India Publishing Agency; New Delhi, India. – 2021. – Pp. 2–38.
325. Skala, E. Antioxidant and DNA Repair Stimulating Effect of Extracts from Transformed and Normal Roots of *Rhaponticum carthamoides* against Induced Oxidative

Stress and DNA Damage in CHO Cells / E. Skała, P. Sitarek, M. Różalski, U. Krajewska, J. Szemraj // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. –2016:5753139.

326. Skata, E. Rhaponticum carthamoides regeneration through direct and indirect organogenesis, molecular profiles and secondary metabolite / E. Skata, R. Grabkowska, P. Sitarek, L. Kuzma // *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*. – 2015. – Vol. 123. – P. 83-98.

327. Sranujit, R.P. Phytochemicals and Immunomodulatory Effect of *Nelumbo nucifera* Flower Extracts on Human Macrophages / R.P. Sranujit, C. Noysang, P. Tippayawat // *Plants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10(10):2007.

328. Srivastava, Sh. P. Herbal Immunomodulators: A Powerful Preventive Weapon for COVID-19 / Sh. P. Srivastava, S.Yadav, R. Chaubey, S. Ojha, A. Mishra, Sh. Yadav, Sh. Mishra // *Letters in Applied NanoBioScience*. – 2023. – Vol. 12. – Is. 4. – P. 134

329. Stanescu, V. Immunotherapeutic properties of medical plants / V. Stanescu // *Rev.Med. Chir.Med.Nat*. – 2016. – №50. – P. 586-621

330. Steiger, S. Secondary immunodeficiency related to kidney disease (SIDKD)—definition, unmet need, and mechanisms / S. Steiger, J. Rossaint, A. Zarbock, H-J. Anders // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2022. – T. 33. – №. 2. – C. 259-278.

331. Sudha, P. Immunomodulatory activity of methanolic leaf extract of *Moringa oleifera* in animals / P. Sudha, S.M. Asdaq, S.S. Dhamingi, G.K. Chandrakala // *Indian J Physiol Pharmacol*. – 2010. – Vol. 54(2). – P. 133-140.

332. Sujono, T.A. Immunomodulatory effect of methanolic extract and ethyl acetate fraction of bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) tuber in mice / T.A. Sujono, A. Nurrochmad, E. Lukitaningsih // *Pharmacognosy Journal* – 2021. – Vol. 13(1). P. – 59-65.

333. Sunil, M.A. Catechin rich butanol fraction extracted from *Acacia catechu* L. (a thirst quencher) exhibits immunostimulatory potential / M.A. Sunil, V.S. Sunitha, A. Ashitha, S. Neethu // *Journal of Food and Drug Analysis*. – 2019. – Vol. 27(1) – P. 195-207.

334. Swaroop, A.K. Plant Derived Immunomodulators; A Critical Review / A.K. Swaroop, CMVN Lalitha, M. Shanmugam // *Advanced pharmaceutical bulletin*. – 2022. – Vol. 12(4). – P. 712-729.
335. Tang, M. Plant Polysaccharides Modulate Immune Function via the Gut Microbiome and May Have Potential in COVID-19 Therapy / M. Tang, L. Cheng, Y. Liu, Z. Wu // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27(9). – P. 2773. doi:10.3390/molecules27092773
336. Tarapdar, S. Potential source of immunomodulators from medicinal plant products: Review / S. Tarapdar, D. Shreyoshi, V. Megha // *International Journal of Botany Studies*. – 2020. – № 5. – P. 232-235.
337. Thiem, B. Ecdysteroids: production in plant in vitro cultures / B. Thiem, M. Kikowska, M.P. Maliński // *Phytochem Rev*. – 2017. – Vol. 16(4). – P.603 - 622. doi:10.1007/s11101-016-9483-z
338. Thukaa, Z. *Lactuca serriola*: Short Review of its Phytochemical and Pharmacological Profiles / Z. Thukaa // *International Journal of Drug Delivery Technology*. – 2020. Vol.–10(03). – P. 505-508.
339. Tiwari, R. Herbal Immunomodulators - A Remedial Panacea for Designing and Developing Effective Drugs and Medicines: Current Scenario and Future Prospects / R. Tiwari, S.K. Latheef, I. Ahmed // *Curr Drug Metab*. – 2018. – Vol. 19(3). – P. 264-301. doi:10.2174/1389200219666180129125436/
340. Trakoolpolpruek, T. Moonmangmee S., Chanput W. Structure-dependent immune modulating activity of okra polysaccharide on THP-1 macrophages / T. Trakoolpolpruek, S. Moonmangmee, W. Chanput // *Bioact Carbohydr Diet*. – 2019. – Vol. 17. – P. 100173. doi: 10.1016/j.bcdf.2018.10.002.
341. Tuano, K.S. Secondary immunodeficiencies: An overview / K.S. Tuano, N. Seth, J. Chinen // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2021. – Vol. 127(6). – C. 617-626. doi: 10.1016/j.anai.2021.08.413. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34481993.
342. Vetvicka, V. Natural immunomodulators and their stimulation of immune reaction: true or false? / V. Vetvicka, J. Vetvickova // *Anticancer Research*. – 2014. – Vol. 34(5). – P. 2275-2282.

343. Vikasari, S.N. Non-specific immune system effect of water extract of Averrhoa bilimbi leaves / S.N. Vikasari, A.B. Sutjiatmo, S. Wahyuningsih, K.R. Fauzi // *Research Journal of Chemistry and Environment*. – 2020. – Vol. 24. – Is. 4. – P. 46-50.
344. Villa-Rivera, M.G. The role of arabinogalactan type II degradation in plant-microbe interactions / M. G. Villa-Rivera, H. Cano-Camacho, E. López-Romero, M. G. Zavala-Páramo // *Frontiers in microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 730543.
345. Vitlic, A. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system / A. Vitlic, J.M. Lord, A.C. Phillips // *Age (Dordr)*. – 2014. – № 36(3): 9631.
346. Vulić, J.J. Bioactive Compounds and Antioxidant Properties of Goji fruits (*Lycium barbarum* L.) Cultivated in Serbia / J.J. Vulić, J.M. Čanadanović-Brunet, G.S. Četković // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2016. – Vol. 35(8). – P. 692-698.
347. Walker C.P. Immunomodulators / C. P. Walker, S. D. Ray // *Side Effects of Drugs Annual*. – 2020. – Vol. 42. – P. 377-405.
348. Wan, X. Polysaccharides derived from Chinese medicinal herbs: A promising choice of vaccine adjuvants / X. Wan, Y. Yin, C. Zhou, L. Hou // *Carbohydrate Polymers*. – 2022. – Vol. 276.
349. Wang, F. Hepatoprotective effect of apple polyphenols against concanavalin A-induced immunological liver injury in mice / F. Wang, Y. Xue, J. Yang // *Chemico-biological Interactions*. – 2016. – Vol. 258. – P. 159–165.
350. Wang, J.L. 20-hydroxyecdysone transcriptionally regulates humoral immunity in the fat body of *Helicoverpa armigera* / J.L. Wang, L. Chen, L. Tang // *Insect Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 23(6). – P. 842-856.
351. Wang, X. A novel polysaccharide from *Paeonia lactiflora* exerts anti-tumor activity via immunoregulation / X. Wang, N. Li, Y. Li, Y. Zhao // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2022. – Vol. 15. – Is. 10:104132.
352. Wangchuk, P. Defined Small Molecules Produced by Himalayan Medicinal Plants Display Immunomodulatory properties / P. Wangchuk, S. H. Apte, M. J. Smout // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19(11):3490.

353. Weng, X. Chemical composition and adjuvant properties of the macromolecules from cultivated *Cistanche deserticola* Y. C. Ma as an immunopotentiator / X. Weng, B. Zhao, S. Feng, Y. Yang, A. Zhang // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2022. – Vol. 220. – P. 638-658.
354. Weng, X. Cultivated *Artemisia rupestris* L. polysaccharide CARP2 as an adjuvant for influenza vaccines to prolong immune responses. / X. Weng, Zhao Bing, Li Rang // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2023. – Vol. 224. – P. 713-724.
355. Williams, A.R. Co-operative suppression of inflammatory responses in human dendritic cells by plant proanthocyanidins and products from the parasitic nematode *Trichuris suis* / A.R. Williams, E.J. Klaver, L.C. Laan // *Immunology*. – 2017. – Vol.150 (3). – P. 312–328.
356. Winanta, A. *In vivo* Immunomodulatory Activity of Faloak Bark Extract (*Sterculia quadrifida* R.Br) / A. Winanta, T. Hertiani, Siswadi Purwantiningsih // *Pakistan journal of biological sciences*. – 2019. – Vol. 22(12). – P. 590-596.
357. Wong, C.P. Induction of regulatory T cells by green tea polyphenol EGCG / C.P. Wong, L.P. Nguyen, S.K. Noh // *Immunology Letters*. – 2011. – Vol. 139(1-2). – P. 7-13.
358. Wu, Q. Isolation, structure identification, and immunostimulatory effects in vitro and in vivo of polysaccharides from *Onosma hookeri* Clarke var. *longiforum* Duthie / Q. Wu, A. Er-Bu, X. Liang // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. – 2023. – Vol. 103. – Is. 1. – P. 328-338.
359. Wu, Y.S. Steroid hormone "cortisone" and "20-hydroxyecdysone" involved in the non-specific immune responses of white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) / Y.S. Wu, C.H. Chang, F.H. Nan // *Fish Shellfish Immunology*. – 2016. – Vol. – 56. – P. 272-277.
360. Xie, Z. Immunomodulatory activity of polysaccharides from the mycelium of *Aspergillus cristatus*, isolated from Fuzhuan brick tea, associated with the regulation of intestinal barrier function and gut microbiota / Z. Xie, Y. Bai, G. Chen, W. Dong // *Food Res Int*. – 2022. – Vol. 152:110901.

361. Xu, H.S. Antitumor and immunomodulatory activity of polysaccharides from the roots of *Actinidia eriantha* / H.S. Xu, Y.W. Wu, S.F. Xu // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2009. – Vol. 125. – P. 310–317.
362. Yang, S. Immunomodulatory effect of *Acanthopanax senticosus* polysaccharide on immunosuppressed chickens / S. Yang, C. Shan, X. Ma // *Poult Sci*. – 2021. – Vol. 100(2). – P. 623-630.
363. Yang, Y.F. A new sesquiterpene lactone glycoside and a new quinic acid methyl ester from *Patrinia villosa* / Y.F. Yang, H.M. Ma, G. Chen // *Journal of Asian Natural Products Research*. – 2016 – Vol. 18(10). P.–945-51.
364. Yanyan, Q. Physical-chemical properties of heteropolysaccharides from different processed forms of *Rehmanniae Radix* / Qian Yanyan, Wang Li, Zhang Zhiqiang // *Process Biochemistry*. – 2022. – Vol.121. – P. 481-492.
365. Yin, M. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides / M. Yin, Y. Zhang, H. Li // *Frontiers in immunology*. – 2019. – T. 10. – C. 436618.
366. Yu, J. Immunomodulatory effect of *Schisandra* polysaccharides in cyclophosphamide-induced immunocompromised mice / J. Yu, L. Cong, C. Wang // *Experimental and Therapeutic Medicine* – 2018. - № 15(6). - P. 4755-4762.
367. Yu, Q. Chemoprotective effects of *Ganoderma atrum* polysaccharide in cyclophosphamide-induced mice / Q. Yu, S.P. Nie, J.Q. Wang // *International journal of biological macromolecules*. – 2014. – Vol. 64. – P. 395-401.
368. Yu, Y. Sulfated modification enhances the immunomodulatory effect of *Cyclocarya paliurus* polysaccharide on cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice through MyD88-dependent MAPK/NF- κ B and PI3K-Akt signaling pathways / Y. Yu, S. Mo, M. Shen // *Food Research International*. – 2021. – Vol. 150(Pt A):110756.
369. Yusupova, U.Y. / U.Y. Yusupova, N. Sh. Ramazonov, V. N. Syrov & Sh Sh. Sagdullaev // *Biological Activities of Phytoecdisteroids*. – 2021. – №1. – P. 161–177
370. Zebeaman, M. Plants and Plant-Derived Molecules as Natural Immunomodulators / M. Zebeaman, M.G. Tadesse // *BioMed Research International*. – 2023: 7711297. doi:10.1155/2023/7711297.

371. Zenkov, N.K. Plant Phenols and Autophagy / N.K. Zenkov, A.V. Chechushkov, P.M. Kozhin, N.V. Kandalintseva, G.G. Martinovich, E.B. Menshchikova // *Biochemistry (Mosc)*. – 2016. – Vol. 81(4). P. 297-314.
372. Zhang, A. Immunostimulatory activity of water-extractable polysaccharides from *Cistanche deserticola* as a plant adjuvant *in vitro* and *in vivo* / A. Zhang, X. Yang, Q. Li // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13(1).
373. Zhang, T. Fractionation and antioxidant activities of the water-soluble polysaccharides from *Lonicera japonica* Thunb / T. Zhang, H. Liu, X. Bai // *International journal of biological macromolecules*. – 2020. – Vol.151. – P. 1058-1066
374. Zhang, T. Immunomodulatory effect of polysaccharides isolated from *Lonicera japonica* Thunb. in cyclophosphamide-treated BALB/c mice / T. Zhang, H. Liu, P. Ma // *Heliyon*. – 2022. – Vol. 8(11):e11876.
375. Zhang, X. Structure characteristics and immunomodulatory activities of a polysaccharide RGRP-1b from radix ginseng Rubra / X. Zhang, Z. Liu, C. Zhong, Y. Pu, Z. Yang, Y. Bao // *International journal of biological macromolecules*. – 2021. – Vol. 189. – P. 980–992. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.176.
376. Zhen, D. Ethanol extracts of *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC inflorescence ameliorate LPS-mediated acute lung injury by alleviating inflammatory responses via the Nrf2/HO-1 signaling pathway / D. Zhen, C. Liu, T. Huang // *Journal Ethnopharmacol*. – 2022. 2965:115497. doi: 10.1016/j.jep.2022.115497.
377. Zheng, Y. Ameliorative effect of *Trametes orientalis* polysaccharide against immunosuppression and oxidative stress in cyclophosphamide-treated mice / Y. Zheng, Z. Zong, S. Chen // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2017. – Vol. 95. – P. 1216-1222.
378. Zhou, L. Astragalus polysaccharides exerts immunomodulatory effects *via* TLR4-mediated MyD88-dependent signaling pathway *in vitro* and *in vivo* / L. Zhou, Z. Liu, Z. Wang // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – P.– 44822
379. Zhou, X. Immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from *Lonicera japonica* in immunosuppressed mice induced by cyclophosphamide / X. Zhou, Q. Dong, X. Kan // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13(10):e0204152.

380. Zhou, Z.Q. Polyphenols from wolfberry and their bioactivities / Z.Q. Zhou, J. Xiao, H.X. Fan // *Food Chem.* – 2017. – Vol. 214. P. 644-654.
381. Zhu, X. Polysaccharides from the Chinese medicinal herb *Achyranthes bidentata* enhance anti-malarial immunity during *Plasmodium yoelii* 17XL infection in mice / X. Zhu, Y. Pan, L. Zheng, L. Cui, Y. Cao // *Malaria Journal.* – 2012. – Vol.11:49.
382. Zimmermann-Klemd, A.M. Influence of traditionally used Nepalese plants on wound healing and immunological properties using primary human cells in vitro / A.M. Zimmermann-Klemd, V. Konradi, C. Steinborn, et al. // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2019. – Vol. 235. – P. 415-423.
383. Балпанова, Г.Т. Екіншілік иммунды тапшылықтар мәселесіне орай / Г.Т. Балпанова // *Өмір және денсаулық туралы ғылым.* – 2019. – № 4. – P. 35-39.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОК** – антителообразующая клетка;
- АФК** – активные формы кислорода;
- БАВ** – биологически активные вещества;
- ГЗТ** – гиперчувствительность замедленного типа;
- ГП** – глутатионпероксидаза;
- ДМСО** – диметилсульфоксид;
- ИР ГЗТ** – индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа;
- МДА** – малоновый диальдегид;
- ПМ** – перитонеальные макрофаги;
- ПОЛ** – перекисное окисление липидов;
- РТПХ** – реакция трансплантат против хозяина;
- СОД** – супероксиддисмутаза;
- ЭБ** – эритроциты барана;
- ConA** – конканавалин А;
- LPS** - липополисахарид;