

На правах рукописи



УРБАНОВА ЕКАТЕРИНА ЗОРИКТУЕВНА

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЭКСТРАКТА СУХОГО *PHLOJODICARPUS SIBIRICUS* (FISH.) KOSO-
POL. ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО
МОЗГА**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2018

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

Научный руководитель:

Гуляев Сергей Миронович – кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:

Саганов Владислав Павлович - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ / медицинский институт, кафедра госпитальной хирургии, доцент

Банзаракшеев Виталий Гамбалович - кандидат медицинских наук, доцент, Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Улан-Удэ ОАО «РЖД» / клиничко-диагностическая лаборатория, заведующий

Ведущая организация: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Защита состоится «12» декабря 2018 г. в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

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

Автореферат разослан «11» октября 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.б.н., доцент



Хобракова Валентина Бимбаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Расстройства мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин стойкой инвалидизации и смертности в большинстве экономически развитых стран мира (Бельская Г.Н., 2016, Мушба, А.В., 2016). Каждый год в мире наблюдается 16 млн. новых, впервые возникших случаев инсульта (Дамулин И.В., Екушева Е.В., 2014; Чуканова Е.И. и др., 2016; Wissel J. et al., 2013). В России каждый год фиксируется около 450-500 тыс. случаев ишемического инсульта (Кадыков А.С., 2013; Яриков А.В. и др., 2015; Соловьева Э.Ю., 2016). Показатели смертности от инсультов остаются одними из самых высоких в мире: в России смертность составляет 251 на 100 000 населения, в США - 32 на 100 000, в Китае – 157 на 100 000 населения в год (Liu L. et al., 2011; Kim A.S., Johnston S.C., 2013). В настоящее время принята концепция о гетерогенном нарушении мозгового кровообращения, в которой важную роль играют распространенные заболевания - атеросклероз, гипертоническая болезнь, кардиальная патология, сахарный диабет в сочетании с патогенными факторами: курение, стресс, неправильное питание, гиподинамия, вредные экологические условия и др. (Суслина З.А. и др., 2013; Танамян М.М. и др., 2013; Широков Е.А., 2014; Фатева В.В., 2017). Пусковыми механизмами в развитии церебральной ишемии являются дисфункция эндотелия, изменения реологии крови и гемостаза (Камчатов П.Р., Сальникова Г.С., 2012; Котов С.В. и др., 2014; Бережная С.В. и др., 2016). В случае резкого снижения мозгового кровотока в мозговой ткани запускается глутамат-кальциевый и свободнорадикальный каскад реакций, что, в конечном итоге, приводит к необратимым патологическим изменениям (Камчатов П.Р., Сальникова Г.С., 2012; Кузнецова В.Б. и др., 2015).

Базовая фармакотерапия ишемии головного мозга включает в себя применение вазоактивных, антитромбоцитарных, ноотропных, нейропротективных препаратов, антигипоксантов и антиоксидантов. Однако, несмотря на достаточно высокую эффективность, их сочетанное применение нередко приводит к развитию нежелательных реакций. В связи с этим актуальной проблемой является поиск новых безопасных фармакологических средств, оказывающих комплексное влияние на факторы развития инсульта, триггерные механизмы и основные патологические реакции, а также стимулирующих восстановительные процессы.

Перспективным является применение средств из растительного сырья, обладающих рядом преимуществ перед синтетическими препаратами: широким спектром фармакологических свойств, одновременным влиянием на несколько патогенетических мишеней благодаря комплексу биологически активных веществ, а также редкими явлениями нежелательных побочных реакций при длительном применении.

Одним из растений, способствующих повышению адаптивных резервов головного мозга, является вздутоплодник сибирский (*Phlojodicarpus sibiricus* (Fish.) Koso-Pol.), извлечения из которого используются в народной медицине

для лечения заболеваний нервной системы, а также в качестве коронарорасширяющих, противосвертывающих и спазмолитических средств (Анисимова А.В. и др., 2014; Ковальчук В.В., 2014; Котова Т.В. и др., 2015). По данным ряда авторов установлено, что средства из данного растения оказывают седативное, сосудорасширяющее, гиполипидемическое действие (Ажермачева М.Н., 2014; Алиферова В.М. и др., 2014). Фармакологические свойства их обусловлены широким спектром биологически активных веществ, основными из которых являются кумарины, содержащиеся в его корневищах (Георгиевский В.П. и др., 1990; Тараскин В.В., 2011; Wu C.-R. et al., 2007). По данным литературы кумарины проявляют антиагрегантное, антикоагулянтное, спазмолитическое, антиоксидантное и нейропротективное свойства (Hoult J.R.S., Paau M., 1996; Shen Q. et al., 2005). Наличие группы кумариновых соединений в растении позволяет рассматривать его в качестве перспективного церебропротективного средства для лечения церебральных ишемических расстройств и профилактики инсульта. В Отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН разработан способ получения экстракта сухого из корневищ с корнями *Phlojodicarpus sibiricus* (*Ph. sibiricus*) (Патент РФ № 2603465 от 02.10.2016 г.).

Целью исследования явилось определение фармакологических свойств, фармакотерапевтической эффективности экстракта сухого *Ph. sibiricus* при экспериментальной ишемии головного мозга у белых крыс.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

- определить фармакологические свойства экстракта *Ph. sibiricus*;
- оценить фармакотерапевтическую эффективность экстракта *Ph. sibiricus* при ишемических состояниях головного мозга;
- определить фармакотерапевтическую эффективность экстракта *Ph. sibiricus* при ишемии-реперфузии головного мозга;
- определить особенности механизмов церебропротективного действия экстракта *Ph. sibiricus* при ишемических состояниях головного мозга.

Научная новизна. Впервые установлено, что экстракт *Ph. sibiricus* обладает широким спектром фармакологических свойств: нейромодулирующим, противотревожным, противосудорожным, уменьшает агрегацию тромбоцитов, оказывает антикоагулянтное, антитромботическое действие.

Показано, что экстракт *Ph. sibiricus* в экспериментально-терапевтической дозе проявляет выраженную церебропротективную активность при острой глобальной ишемии головного мозга у белых крыс, ограничивая развитие неврологических расстройств и отека головного мозга, а также увеличивая выживаемость животных. При ишемии головного мозга, вызванной унилатеральной окклюзией общей сонной артерии, а также ишемией-реперфузией, экстракт *Ph. sibiricus* оказывает нейропротективное действие: уменьшает ишемические повреждения мозговой ткани, нормализует функции эндотелия сосудов головного мозга, предупреждает развитие когнитивных и эмоцио-

нальных нарушений. Показано, что нейропротективное действие экстракта *Ph. sibiricus* связано с его активирующим влиянием на энергетический статус нейронов головного мозга, повышением устойчивости мембранных структур клеток благодаря стимуляции эндогенной антиоксидантной системы защиты и уменьшению активности процессов свободнорадикального окисления при ишемических состояниях головного мозга животных.

Практическая значимость. Результаты проведенных исследований экстракта *Ph. sibiricus* аргументируют целесообразность его внедрения в клиническую практику в качестве средства, предназначенного для профилактики и лечения ишемических расстройств головного мозга. Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (акт внедрения от 13.04.2018 г.). Разработан и предложен способ получения экстракта сухого из корневищ с корнями *Ph. sibiricus* (Патент РФ № 2603465 от 02.10.2016 г. «Способ получения средства, обладающего противоишемической и антиоксидантной активностью»).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Экстракт сухой *Ph. sibiricus* обладает широким спектром фармакологических свойств: нейропротективным, антигипоксическим, противосудорожным, спазмолитическим, антиагрегантным, противотромботическим и антикоагулянтным.
2. Испытуемое средство в экспериментально-терапевтической дозе обладает фармакотерапевтической эффективностью при ишемических состояниях головного мозга, вызванных билатеральной и унилатеральной окклюзией сонных артерий у белых крыс.
3. Курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* сопровождается выраженным церебропротективным действием при ишемии-реперфузии головного мозга у белых крыс.
4. Механизмы нейропротективного действия экстракта *Ph. sibiricus* обусловлены активацией процессов энергетического обеспечения клеток на фоне ингибирования процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул.

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: II Международной научно-практической конференции «Особенности формирования здорового образа жизни: факторы и условия» (Улан-Удэ, 2012); II Всероссийской научно-практической конференции «Биотехнология в интересах экологии и экономики Сибири и Дальнего Востока» (Улан-Удэ, 2012); XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012); XIV Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2012); XV Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2013);

VI International scientific conference «Traditional medicine: ways of integration with modern health care» (Улан-Удэ, 2013); 7-th International Symposium on Mongolian Medicine and Natural Medicine Inner Mongolia (Tongliao) First Mongolian Medicine Industry Expo (Tongliao, 2015); III Российском Конгрессе по комплементарной медицине (Москва, 2015); Межрегиональной научно – практической конференции молодых ученых медицинских организаций Республики Бурятия, посвященной 80 – летию М.П. Рябова «Совершенствование и развитие хирургической службы в Республике Бурятия» (Улан-Удэ, 2017).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 17 научных работ, из них - 5 в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, и 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 147 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, а также списка литературы, включающего 286 источников, из которых 96 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 47 таблицами, 10 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объектом исследований служил экстракт сухой из корневищ с корнями *Phlojodicarpus sibiricus*. Растительное сырье (корневища с корнями) собрано в местности пос. Орловский Агинского р-на Читинской обл. в сентябре 2011-2013 гг. Экстракт *Ph. sibiricus* получали путем экстракции 50-60% спиртоводным раствором с последующей фильтрацией; фильтрат высушивали в вакуум-сушильном шкафу при температуре +60 °С. Химический анализ полученного экстракта показал наличие кумаринов (до 4%), флавоноидов, эфирных и жирных масел, аминокислот, микроэлементов (Тараскин, 2016).

В экспериментах использовали водные растворы экстракта *Ph. sibiricus* в виде суспензий с полисорбатом-80 (в концентрации 0,2%). Испытуемое средство вводили животным внутривентриально 1 раз в день в объеме 10 мл/кг за 1 час до кормления в дозах 50-400 мг/кг в зависимости от условий эксперимента. Животным контрольной группы вводили эквивалентное количество дистиллированной воды. В качестве препарата сравнения использовали препарат «Танакан» (Франция), представляющий собой стандартизированный экстракт из листьев *Ginkgo biloba* в изоэффективной дозе, который вводили животным в виде свежеприготовленного водного раствора.

Исследования проведены на 520 крысах линии Wistar обоего пола массой 180-200 г, содержащихся в условиях вивария Института общей и экспериментальной биологии СО РАН в соответствии с Принципами надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044-2014). Эксперименты проводили согласно Правилам, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных жи-

вотных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.), Приказу Минздравсоцразвития РФ № 708н (23.08.2010 г) «Об утверждении правил лабораторной практики». Эвтаназию лабораторных животных осуществляли методом мгновенной декапитации под эфирным наркозом. Дизайн исследования и протокол экспериментальной апробации согласованы с этической комиссией Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 5 от 03.02.2010 г.).

Для воспроизведения ишемических состояний головного мозга использовали модели острой глобальной и подострой ишемии, унилатеральной ишемии, а также модель ишемии-реперфузии головного мозга в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых лекарственных средств» (2012 г.). Модель острой глобальной ишемии головного мозга воспроизводили в асептических условиях путем выделения левой и правой сонных артерии и их одномоментной окклюзии подведенными под них лигатурами. Модель подострой глобальной ишемии – путем последовательной окклюзии левой и правой общих сонных артерий через временной интервал в 5 мин. Модель унилатеральной окклюзии общей сонной артерии вызывали путем перевязки левой общей сонной артерии. Ишемию-реперфузию головного мозга – путем одномоментной окклюзии обеих сонных артерий сосудистыми клипсами на 5 минут и последующего восстановления кровотока. Острую токсичность экстракта *Ph. sibiricus* определяли с использованием метода Кербера при внутрибрюшинном и внутрижелудочном однократном введении экстракта. Оценку влияния экстракта *Ph. sibiricus* на поведенческую и познавательную активность животных осуществляли с помощью стандартных методов: «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт», «светлая/темная» камера и теста Порсолта (Руководство ..., 2012). Анксиолитическое действие испытуемого средства исследовали с помощью метода конфликтной ситуации по Vogel (Воронина Т.А. и др., 2012). Для определения влияния экстракта *Ph. sibiricus* на когнитивные функции использовали методы: выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) (Воронина Т.А. и др., 2012), 8-лучевой радиальный лабиринт (Буреш Я. и др., 1991), тест на распознавание предметов (Dere E. et al., 2007). Церебропротективную активность экстракта *Ph. sibiricus* определяли с использованием шкалы неврологического дефицита Stroke-Index McGrow (Mc Grow., 1977). Выраженность гидратации головного мозга (отек головного мозга) оценивали через 24 часа после ишемии, для этого определяли массу сырого и высушенного до постоянной массы головного мозга. Показатель ишемической «гидратации» мозга высчитывали по формуле: масса сырого мозга/ масса сухого мозга × 100%. О седативном эффекте экстракта *Ph. sibiricus* судили по его влиянию на длительность снотворного действия натрия тиопентала. Противосудорожные свойства определяли с использованием моделей судорог, вызванных введением тиосемикарбазида, а также посредством максимального

электрошока (Руководство ..., 2012). Антигипоксическое действие экстракта *Ph. sibiricus* исследовали с использованием моделей гипобарической, гемической, гистотоксической, нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Гипобарическую гипоксию воспроизводили в герметичной камере путем «подъема» на высоту 9000 м. (Шустов Е.Б. и др., 2013). Гемическую гипоксию у крыс вызывали введением натрия нитрита (Костюченко Ю.Ф. и др., 1982). Нормобарическую гипоксию с гиперкапнией вызывали помещением животных в герметичные камеры (Лукьянова Л.Д., 1989). Гистотоксическую гипоксию вызывали введением натрия нитропруссиды (Караев А.П. и др., 1989). Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на агрегацию тромбоцитов определяли с помощью «Агрескрина – теста», влияние на коагуляционный гемостаз – по времени свертывания крови (Баркаган З.С., Момот А.П., 2008). Для оценки антитромботической активности экстракта использовали модель тромбоза, индуцируемого аппликацией 10% FeCl₃ на поверхность общей сонной артерии (Surin W.R. et al., 2010). Спазмолитическую активность экстракта *P. sibiricus* оценивали на модели изолированного отрезка тонкого кишечника животных (Хаджай Я. И. и др., 1966). Определение уровня десквамированных эндотелиоцитов (ДЭК) в плазме проводили по методу J. Hladovec в модификации Н.Н. Петрищева (1999). Мембраностабилизирующую активность оценивали по степени перекисного и осмотического гемолиза (Ковалев и соавт., 1986). Для оценки интенсивности процессов свободнорадикального окисления (СРО) биомакромолекул в гомогенатах ткани мозга определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) (Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И., 1981), активность супероксиддисмутазы (СОД) (Kakkar P., 1984), каталазы (Королюк и соавт., 1988). Также *in vitro* определяли антирадикальную активность испытуемого экстракта по отношению к супероксидным анион-радикалам (Chen, 2003), радикалам NO (Govindarajan, 2003); хелатирующую активность оценивали по отношению к Fe²⁺ (Теселкин, 1997). Концентрацию белка в гомогенатах ткани определяли по методу Бредфорда (Bradford M.M., 1976). Для определения влияния исследуемого экстракта на энергетический потенциал клеток головного мозга определяли содержание АТФ и молочной кислоты в гомогенате головного мозга (Методы биохимических исследований, 1982). Оценку продукции эндотелием азота оксида проводили путем определения концентрации его метаболитов – нитритов в сыворотке крови с использованием реактива Грисса (Метельская В.А. и соавт., 2005). Для патоморфологических исследований гистологические препараты головного мозга белых крыс окрашивали крезилвиолетом по Нисслию (Микроскопическая техника, 1996). Использовали цифровой микроскоп «Motic, 2000».

Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни (Сергиенко, Бондарева, 2001). Различия считали значимыми при P≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование острой токсичности проводили на белых крысах обоего пола при однократном внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении экстракта *Ph. sibiricus*. Установлено, что DL_{50} при внутрибрюшинном введении составила – 3675 мг/кг массы; при внутрижелудочном введении экстракта *Ph. sibiricus* в максимальной дозе токсических эффектов не обнаружено. По классификации К. Сидорова (1973) испытуемый экстракт является малотоксичным веществом.

При исследовании влияния экстракта *Ph. sibiricus* на поведенческую активность установлено, что его 7-дневное введение в диапазоне доз 50 - 400 мг/кг снижает уровень тревожности, ослабляет пассивно-оборонительную реакцию и повышает ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «открытое поле». С использованием тестов ПКЛ и «светлая/темная» камера показано, что испытуемый экстракт в указанных дозах обладает выраженной анксиолитической активностью, увеличивая количество выходов и время пребывания белых крыс в открытых рукавах ПКЛ в среднем в 1,5 раза, количество выходов и время пребывания в светлом отсеке «светлой/темной» камере – в 7 раз по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы.

Установлено, что экстракт *Ph. sibiricus* в дозах 200 и 400 мг/кг оказывает выраженное антигипоксическое действие, о чем свидетельствует увеличение продолжительности жизни животных при гистотоксической, гемической и гиперкапнической гипоксии в среднем в 1,5 раза по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы.

При оценке потенцирующего влияния экстракта *Ph. sibiricus* на снотворный эффект натрия тиопентала установлено, что его введение в дозах 200 и 400 мг/кг способствует укорочению латентного периода наступления сна в среднем в 1,3 раза, а также пролонгирует продолжительность наркотического сна в 1,7 и 3,3 раза соответственно по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы.

Показано, что экстракт *Ph. sibiricus* в дозах 200 и 400 мг/кг оказывает противосудорожное действие, увеличивая латентный период наступления судорог, вызванных максимальным электрошоком, в 1,3 и 2,4 раза, а также способствуя сокращению продолжительности экстензии задних конечностей соответственно в 1,2 и 3,3 раза по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы. На модели судорог, вызванных тиосемикарбазидом, латентный период судорог у животных, получавших испытуемый экстракт в указанных дозах, увеличивался в 1,8 и 2,3 раза, а длительность судорог сокращалась соответственно в 1,3 и 1,8 раза, а также увеличивалась выживаемость животных на 33% и 50% по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы.

При исследовании влияния экстракта *Ph. sibiricus* на систему гемостаза установлено его ингибирующее влияние как на сосудисто-тромбоцитарный, так и коагуляционный гемостаз. Определение влияния экстракта на агрегацию тромбоцитов показало, что его добавление в дозах 50, 100 и 200 мкг/мл к суспензии тромбоцитов значительно снижает их агрегацию, индуцируемую универсальным индуктором (УИА) в 4; 3 и 2 раза соответственно (Таблица 1).

Таблица 1 - Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на агрегацию тромбоцитов *in vitro*

Условия опыта	Дозы, мкг/мл	Время агрегации тромбоцитов, с
Контроль 1, богатая тромбоцитами плазма+УИА	-	15,0 ± 1,05
Контроль 2, бедная тромбоцитами плазма+УИА	-	80,5 ± 1,56*
Экстракт <i>Ph. sibiricus</i> +богатая тромбоцитами плазма+УИА	25	13,5 ± 0,53
	50	61,7 ± 7,91*
	100	46,7 ± 3,84*
	200	35,7 ± 5,82*

Примечание: * - различия значимы по сравнению с контролем 1 при $p < 0,05$.

Установлено также, что 7-дневное введение экстракта *Ph. sibiricus* в дозах 50 и 100 мг/кг ингибировало тромбообразование: масса тромба в левой общей сонной артерии крыс была в среднем в 2 раза меньше, чем у крыс контрольной группы. Также выявлено, что испытуемый экстракт в указанных дозах увеличивает время кровотечения в среднем в 2 раза по сравнению с показателями крыс контрольной группы. При этом, полученные данные были сопоставимы с таковыми у животных, получавших препарат сравнения – аспирин.

Нами обнаружены также спазмолитические свойства испытуемого экстракта: внесение его в концентрации 0,1 мг/мл в инкубационную среду уменьшало карбахолинзависимый спазм отрезка тонкого кишечника белой крысы на 23%, а в концентрации 1,0 мг/мл - на 41% по сравнению с контролем.

Установлено, что экстракт *Ph. sibiricus* обладает выраженной мембраностабилизирующей активностью, предупреждая гемолиз эритроцитов донорской крови. Так, его внесение в инкубационную среду в диапазоне концентраций – 0,1-100 мкг/мл способствовало повышению устойчивости мембран эритроцитов к перекисному и осмотическому гемолизу. Максимальное действие выявлено при использовании его в концентрации 1,0 мкг/мл, при этом гемолиз составил 2% при 100% гемолизе в контроле.

В серии экспериментов *in vitro* показано, что механизмы мембраностабилизирующего действия экстракта *Ph. sibiricus* обусловлены наличием выраженной антиоксидантной активности, о чем свидетельствует его ингибирующее влияние на накопление ТБК-активных продуктов в модельной системе.

Показано, что ингибирование процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул под влиянием испытуемого средства обусловлено способностью биологически активных веществ, входящих в его состав, связывать свободные радикалы, а также их хелатирующей активностью.

Фармакотерапевтическая эффективность экстракта *Ph. sibiricus* при билатеральной окклюзии общих сонных артерий

Установлено, что курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* в дозах 50 и 100 мг/кг при глобальной ишемии головного мозга, вызванной одномоментной окклюзией обеих сонных артерий, оказывает выраженное нейропротективное влияние, о чем свидетельствует уменьшение неврологического дефицита в среднем на 25% по сравнению с данными крыс контрольной группы, а также более чем 2-кратное увеличение выживаемости животных через 24 часа после ишемии (Таблица 2).

Таблица 2 - Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на неврологический дефицит и выживаемость белых крыс при одномоментной окклюзии общих сонных артерий

Группы животных	Дозы, мг/кг	Неврологический дефицит, баллы	Выживаемость, %
Контрольная (ишемия) n=10	-	7,4 ± 1,3	20
Опытная 1 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i>), n=9	50	5,7 ± 1,4	55
Опытная 2 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i>), n=7	100	5,6 ± 1,0	57
Опытная 3 (ишемия+танакан), n=8	50	5,3 ± 1,2	50

Фармакотерапевтическая эффективность экстракта *Ph. sibiricus* при унилатеральной окклюзии общей сонной артерии

При ишемии головного мозга, вызванной унилатеральной окклюзией левой общей сонной артерии, курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* в дозе 50 мг/кг оказывало выраженное нейропротективное влияние, о чем свидетельствует нормализация морфо-функционального состояния центральной нервной системы на более ранних сроках патологического процесса. В частности, на фоне введения испытуемого экстракта у белых крыс наблюдали менее выраженные эмоционально-поведенческие нарушения, что выражалось в повышении ориентировочно-исследовательской активности животных, снижении уровня тревожности, повышении когнитивных функций. Так, на 7 сутки после окклюзии сонной артерии в тесте «открытое поле» у крыс, получавших экстракт *Ph. sibiricus*, горизонтальная и вертикальная активность увеличивалась в среднем в 1,5 раза, общий показатель исследовательской активности возрастал в 6,5 раз, количество актов груминга уменьшалось в 2 раза по сравнению с аналогичными показателями крыс контрольной группы. На 8 сутки после окклюзии в тесте ПКЛ у животных опытной группы увеличивалось количест-

во выходов в открытые рукава и время, проведенное в них, в среднем в 8 раз по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. На 9 сутки в тесте «светлая/темная» камера количество выходов крыс в светлый отсек камеры и время, проведенного в них, увеличивалось соответственно в 2 и 3 раза по сравнению с данными контрольной группы. На 10 сутки после окклюзии в тесте Порсолта введение испытуемого экстракта увеличивало латентный период первого зависания и уменьшало время иммобилизации в среднем в 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями крыс контрольной группы. На 11 сутки в тесте распознавания предметов курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* способствовало улучшению запоминания предметов, поскольку крысы опытной группы предпочтительно исследовали новый объект Б, в то время как животные контрольной группы исследовали знакомый и новый объекты идентичным образом, что свидетельствует о том, что объект, представленный ранее, не запоминался (Таблица 3).

Таблица 3 - Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на время исследования предметов в тесте распознавания предметов на 11 сутки после унилатеральной окклюзии общей сонной артерии

Группы животных	Время исследования объекта А1, с	Время исследования объекта А2, с	Время исследования объекта Б, с	Время исследования объекта А3, с
Контрольная 1 (ложно-оперированные), n=6	3,8±0,51	3,9±0,63	6,3±1,03	2,6±0,42
Контрольная 2 (ишемия), n=6	3,2±0,32	3,1±0,62	3,4±0,71	3,1±0,53
Опытная 1 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i> , 50 мг/кг), n=6	4,5±0,64	4,4±0,51	6,1±0,77*	2,3±0,52
Опытная 2 (ишемия+ ганакан), n=6	5,2±1,03	4,7±0,92	6,3±0,64*	2,3±0,42

Примечание: * - здесь и далее различия значимы по сравнению с данными контрольной группы 2 при $p < 0,05$.

Установлено, что курсовое введение животным экстракта *Ph. sibiricus* на фоне унилатеральной окклюзии общей сонной артерии оказывает ингибирующее влияние на процессы свободнорадикального окисления биомолекул, о чем свидетельствует снижение концентрации МДА через 2, 24 и 72 часа после операции соответственно на 24, 22 и 25% по сравнению с данными крыс контрольной группы. Также на фоне введения испытуемого средства в гомогенате головного мозга повышалась активность каталазы и СОД: через 2 часа после окклюзии соответственно на 90 и 40%, через 24 ч – в среднем на

86% и 91% и через 72 ч - на 85 и 54% по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы (Таблица 4).

Таблица 4 - Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на показатели процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул и эндогенной антиоксидантной системы организма при унилатеральной окклюзии общей сонной артерии

Группы животных	Показатели		
	МДА, мкмоль/г ткани	Каталаза, ЕД акт.	СОД, ЕД/мг
	через 2 ч		
Контрольная 1 (ложнооперированные) n=10	2,0±0,34	81,0±0,64	6,8±0,72
Контрольная 2 (ишемия), n=10	6,7±0,20	29,9±0,46	3,8±0,21
Опытная 1 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i> , 50 мг/кг), n=10	5,1±0,34*	57,4±0,36*	5,3±0,70*
Опытная 2 (ишемия+танакан), n=10	4,5±0,56*	50,0± 0,21*	4,1±0,54
	через 24 ч		
Контрольная 1 (ложнооперированные), n=10	1,9±0,21	80,7±0,86	7,0±1,15
Контрольная 2 (ишемия), n=10	7,0±0,39	30,3±0,70	2,3±0,56
Опытная 1 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i> , 50 мг/кг), n=10	5,4±0,72*	56,5±0,26*	4,4±0,36*
Опытная 2 (ишемия+танакан), n=10	4,7±0,24*	50,6±0,42*	3,3±0,39
	через 72 ч		
Контрольная 1 (ложнооперированные), n=10	2,3±0,84	81,2±0,29	6,7±1,20
Контрольная 2 (ишемия), n=10	6,6±0,72	30,7±0,56	4,1±0,62
Опытная 1 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i> , 50 мг/кг), n=10	4,9±0,66	57,1±0,21*	6,3±0,69*
Опытная 2 (ишемия+танакан), n=10	4,3±0,20*	52,2±0,34*	5,8±0,18*

Установлено, что курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* на фоне ишемии сопровождалось улучшением мозгового кровообращения, на что указывает снижение количества циркулирующих эндотелиоцитов крови крыс опытной группы 1 на 38% и повышение концентрации метаболитов NO в сыворотке крови на 30% по сравнению с аналогичными показателями крыс контрольной группы 2, свидетельствующими о сохранности сосудистой стенки и местном сосудорасширяющем действии испытуемого экстракта.

При патоморфологическом исследовании коры больших полушарий (неокортекса и гиппокампа) установлено, что унилатеральная окклюзия сонной артерии приводила к выраженным нейроваскулярным расстройствам на стороне окклюзии: дисфункции сосудов, развитию олигемии, вызывающей по-

вреждение и гибель нейронов, расположенных преимущественно в передней теменной области коры, слою III-V, в гиппокампе - на ипсилатеральной стороне. Курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* предупреждало развитие сосудистых расстройств и повреждений нейронов: отмечалось меньшее количество случаев вазоспазма и дистонии сосудов, а также необратимых дистрофических изменений нейронов. Дистрофические изменения на фоне введения испытуемого экстракта заключались в набухании тел нейронов и гипохромии, являющихся обратимыми изменениями. Морфометрические исследования показали, что доля гиперхромных нейронов в левом полушарии была меньше контрольных показателей на 44%, дистрофических – на 43%, при этом доля нормальных нейронов составила – 60%, тогда как в контроле – 30% (Таблица 5).

Таблица 5 - Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на структурное состояние нейронов коры головного мозга при унилатеральной окклюзии сонной артерии

Группы	Нейроны неокортекса (переднетеменная доля)					
	левое полушарие			правое полушарие		
	гиперхр.	дистроф.	норм.	гиперхр.	дистроф.	норм.
Контрольная 1 (ложнооперированные), n=6	2,6±0,82	4,0±1,64	93,0±1,83	2,1±0,64	4,6±1,42	93,4±1,74
Контрольная 2 (ишемия), n=6	49,3±4,53	20,9±2,73	29,9±2,92	37,4±4,12	15,3±3,22	47,3±2,62
Опытная 1 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i>), n=6	27,7±3,41*	11,9±2,01*	60,4±4,31*	18,9±4,13*	17,4±3,64	63,7±6,53*
Опытная 2 (ишемия+танакан), n=6	26,3±4,02*	20,0±2,92	54,6±4,52*	22,4±2,54*	18,7±3,73	60,4±4,11*
Нейроны гиппокампа						
Группа	левое полушарие			правое полушарие		
	гиперхр.	дистроф.	норм.	гиперхр.	дистроф.	норм.
Контрольная 1 (ложнооперированные), n=6	1,3±0,42	2,3±0,72	96,7±0,62	1,4±0,73	2,4±0,64	96,1±1,14
Контрольная 2 (ишемия), n=6	34,1±6,81	5,9±1,33	58,4±7,01	13,4±2,04	7,4±1,21	80,6±4,42
Опытная 1 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i>), n=6	18,6±2,21*	7,1±1,42	74,2±3,74*	5,9±1,71*	10,0±1,03*	84,0±2,23
Опытная 2 (ишемия+танакан), n=6	22,3±1,74*	9,8±3,71*	60,4±4,13	12,6±2,22	13,7±2,92*	73,7±2,52

Как следует из данных, представленных в таблице 5, в теменной коре правого полушария количество гиперхромных нейронов было меньше на 50%, количество дистрофических нейронов было на одном уровне с контролем; доля нормальных нейронов составила – 64%, против 47% в контроле. На

микропрепаратах гиппокампа на стороне повреждения наблюдали аналогичную картину: доли гиперхромных и дистрофических нейронов были соответственно на 45 и 20% меньше, чем в контроле, количество нормальных нейронов составило 74% против 58% в контроле.

Фармакотерапевтическая эффективность экстракта *Ph. sibiricus* при ишемии - реперфузии головного мозга

Установлено, что курсовое введение животным экстракта *Ph. Sibiricus* в дозе 50 мг/кг на фоне транзиторной ишемии, вызванной ишемией-реперфузией головного мозга, оказывает выраженное фармакотерапевтическое действие, нормализуя поведенческую активность белых крыс на более ранних сроках патологического процесса. В частности, на фоне введения испытуемого экстракта наблюдали повышение ориентировочно-исследовательской активности, снижение тревожно – оборонительной реакции и ускорение процессов адаптации. Так, в тесте «открытое поле» на 7 сутки после ишемии – реперфузии у крыс опытной группы 1 горизонтальная активность была выше в 1,6 раз; вертикальная активность - в 1,2 раза; показатели исследовательской активности - в 2,5 раза по сравнению с аналогичными показателями крыс контрольной группы 2. Наряду с этим, введение исследуемого средства сопровождалось снижением количества актов груминга в 1,4 раза и количества болюсов - в 3,4 раза по сравнению с контролем. В тесте ПКЛ на 8 сутки введение экстракта *Ph. sibiricus* увеличивало количество выходов на открытую площадку в 4,7 раза; времени проведенного на ней в 4,5 раза и времени, проведенное в открытых рукавах в 15 раз по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. С использованием теста «светлая/темная» камера на 9 сутки после ишемии - реперфузии установлено увеличение времени, проведенного крысами опытной группы в светлом отсеке в 3 раза, количества выходов в светлый отсек в 1,3 раза по сравнению с показателями контрольной группы. В тесте «поведенческого отчаяния» на 10 сутки после операции установлено увеличение латентного периода первого зависания крыс опытной группы в 1,7 раза и уменьшение суммарного времени иммобильности - в 5,3 раза по сравнению с контролем. В тесте распознавания предмета на 11 сутки после ишемии – реперфузии установлено, что введение экстракта *Ph. sibiricus* улучшает когнитивные способности: животные, получавшие исследуемый экстракт, предпочитали исследовать новый объект Б, в то время как животные контрольной группы исследовали знакомый и новый объекты идентичным образом, что свидетельствует о том, что объект, представленный ранее, не забывался (Таблица 6).

Таблица 6 - Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на время исследования предметов в тесте распознавания предметов на 11 сутки после ишемии-реперфузии

Группы животных	Показатели			
	Время исследования объекта А1, с	Время исследования объекта А2, с	Время исследования объекта Б, с	Время исследования объекта А3, с
Контрольная 1 (ложнооперированные), n=10	3,8±0,54	3,9±0,62	6,3±1,02	2,6±0,42
Контрольная 2 (ишемия-реперфузия), n=10	3,7±0,72	3,6±0,41	4,2±0,73	3,0±0,61
Опытная 1 (ишемия-реперфузия+ <i>Ph. sibiricus</i> , 50 мг/кг), n=10	5,6±0,41	6,2±1,42	6,7±0,94*	3,3±0,72
Опытная 2 (ишемия-реперфузия+ танакан), n=10	4,6±0,64	4,9±0,83	7,3±1,32*	3,4±0,44

Установлено, что курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* на фоне транзиторной ишемии сопровождается снижением активности процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, о чем свидетельствует снижение концентрации МДА в гомогенате головного мозга крыс опытной группы через 2, 24 и 72 часа после ишемии-реперфузии соответственно на 25, 14 и 16% по сравнению с данными крыс контрольной группы. Наряду с этим, у крыс, получавших исследуемое средство, через 2, 24 и 72 часа после транзиторной ишемии отмечалось повышение активности ферментов антиоксидантной защиты: каталазы и СОД в гомогенате головного мозга в среднем в 1,7 и 3 раза по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы 2. В таблице 7 представлены данные, полученные через 24 часа после ишемии-реперфузии.

Таблица 7 - Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на содержание МДА и активность ферментов эндогенной антиоксидантной системы организма в гомогенате головного мозга через 24 часа после ишемии-реперфузии

Группы животных	Показатели		
	МДА, мкмоль/г ткани	каталаза, ЕД. акт	СОД, ЕД/мг
Контрольная 1 (ложнооперированные), n=10	2,8 ± 0,25	87,2 ± 4,08	7,1 ± 0,75
Контрольная 2 (ишемия-реперфузия), n=10	7,2±0,34	30,6±3,98	1,2±0,64
Опытная 1 (ишемия-реперфузия+ <i>Ph. sibiricus</i> , 50 мг/кг), n=10	6,2±0,42	54,8±5,02*	4,0±0,15*
Опытная 2 (ишемия-реперфузия+танакан), n=10	5,1±0,20	51,2±4,33*	4,1±0,45*

Установлено, что нейропротективное влияние экстракта *Ph. sibiricus* при ишемии-реперфузии головного мозга обусловлено повышением энергетического потенциала нейронов и улучшением мозгового кровообращения (Таблица 8).

Таблица 8 - Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на энергетические показатели нейронов головного мозга и содержание NO-продуктов в сыворотке крови через 24 часа после ишемии-реперфузии

Группы животных	Показатели		
	АТФ, $\mu\text{M}/\text{г}$ ткани	Молочная кислота, $\mu\text{M}/\text{г}$ ткани	NO-продукты, мкм/л
Контрольная 1 (ложнооперированные), n=10	2,7 \pm 0,17	1,5 \pm 0,10	16,8 \pm 0,01
Контрольная 2 (ишемия-реперфузия), n=10	1,9 \pm 0,10	3,2 \pm 0,18	6,6 \pm 0,02
Опытная 1 (ишемия-реперфузия+ <i>Ph. sibiricus</i> , 50 мг/кг), n=10	2,9 \pm 0,08*	2,1 \pm 0,07*	9,8 \pm 0,01*
Опытная 2 (ишемия-реперфузия+танакан), n=10	2,4 \pm 0,15*	2,1 \pm 0,09*	6,4 \pm 0,01

Как следует из данных, приведенных в таблице 8, курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* сопровождалось повышением содержания АТФ в гомогенате головного мозга крыс опытной группы на 50%, тогда как концентрация молочной кислоты снижалась на 34% по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы. Наряду с этим, на фоне введения испытуемого экстракта отмечалось повышение концентрации NO-продуктов на 48% по сравнению с контролем, что свидетельствует о его вазодилатирующем влиянии.

При гистологическом исследовании коры больших полушарий (теменная область неокортекса и гиппокампа) у крыс, получавших экстракт *Ph. sibiricus*, патоморфологические изменения в виде спазма сосудов, периваскулярного отека, структурных повреждений нейронов были менее выражены, чем у крыс контрольной группы 2. В частности, отмечали изменения в сосудах: умеренный периваскулярный отек микрососудов, просвет некоторых капилляров был сужен и/или полностью закрыт за счет отека эндотелия. Необратимых повреждений нейронов в виде гиперхромии со сморщиванием и признаками дистрофии регистрировали значительно реже по сравнению с контролем. Аналогичная гистологическая картина наблюдалась и в гиппокампе: патологические нарушения нейронов заключались преимущественно в функциональных изменениях обратимого характера – дистрофии с острым набуханием без признаков выраженных деструктивных процессов и цитолиза.

Результаты морфометрической оценки состояния нейронов представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на структурное состояние нейронов коры больших полушарий на 7 сутки после ишемии-реперфузии

Группы	Нейроны неокортекса (переднетеменная доля)		
	гиперхр.	дистроф.	норм.
Контрольная 1 (ложнооперированные), n=10	2,6±0,82	4,0±1,63	93,0±1,82
Контрольная 2 (ишемия), n=10	60,0±4,92	22,4±3,01	17,6±3,32
Опытная 1 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i> , 50 мг/кг), n=10	44,6±2,61*	9,8±0,82*	45,6±2,54*
Опытная 2 (ишемия+танакан), n=10	47,5±2,23	10,5±0,93*	42,0±2,83*
Нейроны гиппокампа			
	гиперхр.	дистроф.	норм.
Контрольная 1 (ложнооперированные), n=10	1,3±0,43	2,3±0,71	96,7±0,64
Контрольная 2 (ишемия), n=10	6,7±0,98	24,0±3,52	69,6±4,83
Опытная 1 (ишемия+ <i>Ph. sibiricus</i> , 50 мг/кг), n=10	5,9±0,84	10,0±1,21*	84,0±2,42*
Опытная 2 (ишемия+танакан), n=10	6,5±0,82	12,0±0,73*	79,0±5,42

Как следует из данных, представленных в таблице 9, в теменной области коры больших полушарий у крыс, получавших экстракт *Ph. sibiricus*, доля гиперхромных нейронов была меньше контрольных показателей на 26%, дистрофических - на 56%, доля нормальных нейронов составила 45%, тогда как у крыс контрольной группы - 17%. В гиппокампе содержание гиперхромных и дистрофических нейронов были соответственно на 12 и 58% меньше, чем в контроле, а количество нормальных нейронов составило – 84% против 69% в контроле. Морфологическая картина аналогичных областей головного мозга у крыс, получавших препарат сравнения, была сопоставима с таковой у животных, получавших испытуемое средство.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что экстракт *Ph. sibiricus*, в экспериментально-терапевтических дозах обладает выраженным нейропротективным влиянием, повышая устойчивость структур головного мозга при их ишемических состояниях. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция является одним из важных звеньев в патогенезе развития сосудистых заболеваний (Гусев Е.И., Чуканова А.С., 2015; Мищенко Т.С. и др., 2015; Doyle K.P. et al., 2008), можно полагать, что церебропротективные свойства экстракта *Ph. sibiricus* при ишемических состояниях головного мозга во многом связаны с улучшением реологии крови, его ангиопротективными и сосудорасширяющими свойствами, ограничением дистрофических изменений

нейронов при ишемии и ишемии-реперфузии головного мозга. В реализации церебропротективного влияния экстракта *Ph. sibiricus* при ишемических состояниях головного мозга важную роль играет ингибирование сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, что сопровождается улучшением реологии крови и мозгового кровообращения. Показано, что один из механизмов вазодилатации сосудов головного мозга под влиянием экстракта *Ph. sibiricus* обусловлен активацией NO-синтазы в эндотелии, а также повышением доступности NO эндотелием сосудов, о чем свидетельствует повышение содержания продуктов азота оксида в крови крыс, получавших указанное средство. Вазоактивные свойства экстракта *Ph. sibiricus* обусловлены кумаринами, обладающими по данным литературы антиагрегантным, сосудорасширяющим действием (Афанасьев В.В. и др., 2011; Hoult J.R.S., Paya M., 1996; Shen Q. et al., 2005). Улучшение мозгового кровообращения под влиянием экстракта *Ph. sibiricus* сопровождается повышением энергетического потенциала нейронов головного мозга при транзиторной ишемии, что было подтверждено полученными данными о повышении концентрации АТФ в гомогенате головного мозга крыс при транзиторной ишемии. Другой механизм нейропротективного влияния экстракта *Ph. sibiricus* связан с наличием у него антигипоксических свойств, поскольку гипоксия является основным патогенетическим звеном развития ишемии головного мозга (Гусев Е.И., 2015).

Установлено, что ведущим молекулярно-клеточным механизмом нейропротективного влияния экстракта *Ph. sibiricus* при ишемии головного мозга является ограничение процессов свободнорадикального окисления, поскольку известна роль «окислительного стресса» в механизмах развития гипоксических состояний ЦНС и ишемии головного мозга (Гусев Е.И., Чуканова А.С., 2015). Наличие выраженных антиоксидантных свойств у испытуемого экстракта было показано при ишемических состояниях головного мозга у животных и подтверждено в серии экспериментов *in vitro*, в которых было показано повышение устойчивости мембран эритроцитов донорской крови к перекисному гемолизу, а также наличие у испытуемого средства антирадикальных и хелатирующих свойств. Из биологически активных веществ, входящих в состав испытуемого экстракта, наиболее выраженной антирадикальной активностью обладают вещества фенольной природы, а также кумарины (Paya M., 1992; Hoult J.R.S., Paya M., 1996; Shen Q. et al., 2005). Кумариновые соединения, вероятно, способны взаимодействовать с липидным бислоем клеточных мембран, способствуя стабилизации контактов между ними и модификации мембранной проницаемости. Кроме них определенный вклад в реализацию антиоксидантной активности экстракта *Ph. sibiricus* вносят входящие в его состав жирные кислоты, эфирные масла и другие химические соединения (Тараскин В.В., 2011), обеспечивающие системное фармакотера-

пептическое влияние указанного средства при ишемических состояниях головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстракт *Ph. sibiricus* в экспериментально терапевтических дозах обладает выраженными психотропными свойствами: стимулирует ориентировочно-исследовательскую активность животных, оказывает анксиолитическое, ноотропное и антидепрессивное действие, ускоряет период адаптации животных к новым условиям, стимулирует когнитивные функции белых крыс. Также установлено его противосудорожное действие и потенцирование наркотического сна, свидетельствующее о его стимулирующем влиянии на тормозные центральные системы. Испытуемый экстракт повышает устойчивость животных к гипоксическим состояниям различного генеза: гиперкапнической, гемической и гистотоксической гипоксии. Выявлено влияние экстракта *Ph. sibiricus* на систему гемостаза: ингибирование агрегации тромбоцитов и увеличение времени кровотечения, свидетельствующее об улучшении реологических свойств крови. Также установлено ангиопротекторное, сосудорасширяющее и спазмолитическое действие, обусловленное его влиянием на сосудистую стенку и повышением содержания местного вазодилатора азота оксида.

Экстракт *Ph. sibiricus* при курсовом введении в экспериментально-терапевтических дозах 50-100 мг/кг оказывает выраженное фармакотерапевтическое влияние при ишемических состояниях головного мозга, препятствуя развитию неврологических нарушений, нормализуя морфо-функциональное состояние структур головного мозга на ранних сроках патологического процесса. При билатеральной окклюзии общих сонных артерий испытуемый экстракт проявляет церебропротективную активность, увеличивает выживаемость животных. При ишемии головного мозга курсовое введение испытуемого экстракта нормализует поведенческие реакции, оказывает противотревожное действие, улучшает когнитивные функции, уменьшает количество дистрофичных и регрессивных нейронов в коре головного мозга и гиппокампе белых крыс.

Установлено, что фармакотерапевтическая эффективность экстракта *Ph. sibiricus* при ишемии головного мозга обусловлена его способностью повышать устойчивость нейронов к гипоксии различного генеза, улучшением мозгового кровотока, повышением энергетического потенциала нейронов. Молекулярно-клеточные механизмы нейропротективного влияния испытуемого экстракта обусловлены стабилизацией мембранных структур нейронов, связанных с его способностью ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул и повышать активность эндогенной антиоксидантной системы организма при ишемических состояниях головного мозга.

Полученные экспериментальные данные о влиянии экстракта *Ph. sibiricus* позволяют рассматривать его как перспективное средство для лечения и профилактики ишемических состояний головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт *Ph. sibiricus* в экспериментально-терапевтических дозах проявляет нейромодулирующее, противогипоксическое, противосудорожное, спазмолитическое, антиагрегантное и антикоагуляционное, мембраностабилизирующее и антиоксидантное свойства.
2. Экстракт *Ph. sibiricus* при введении в экспериментально-терапевтических дозах оказывает выраженное церебропротективное влияние, препятствуя развитию тяжелых неврологических нарушений и отека головного мозга, увеличивая выживаемость белых крыс при глобальной ишемии головного мозга.
3. Курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* при унилатеральной окклюзии сонной артерии и ишемии - реперфузии головного мозга сопровождается фармакотерапевтическим влиянием, способствуя улучшению кровоснабжения головного мозга и ограничивая развитие когнитивных и эмоциональных расстройств и структурных повреждений головного мозга.
4. Базисным механизмом нейропротективного действия экстракта *Ph. sibiricus* является ингибирующее влияние на процессы свободнорадикального окисления и мембраностабилизирующее действие, что обеспечивает нормализацию функции эндотелия сосудов, церебрального кровотока и энергоснабжения нейронов при ишемии головного мозга.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Урбанова, Е.З. Нейропротективное действие экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. ex Spreng.) Koso-Pol. после гипоксии в условиях цереброваскулярной недостаточности у крыс / Е.З. Урбанова, Ю.В. Жалсанов, С.М. Гуляев, С.М. Николаев // Материалы II Международной научно – практической конференции «Особенности формирования здорового образа жизни: факторы и условия». - Улан – Удэ, 2012. - С.209-210.

2. Урбанова, Е.З. Психотропные эффекты экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* / Е.З. Урбанова, С.М. Гуляев, С.М. Николаев // Сборник материалов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2012. – С. 432-433.

3. Гуляев, С.М. Оценка острой токсичности сухого этанольного экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. ex Spreng.) Koso-Pol. / С.М. Гуляев, С.М. Николаев, Е.З. Урбанова // Мэс засал. – 2012. – Р. 258-260.

4. Гуляев, С.М. Влияние экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. ex Spreng.) Koso-Pol. на перекисное окисление липидов в головном мозге крыс после гипоксии в условиях цереброваскулярной недостаточности / С.М. Гуля-

ев, Е.З. Урбанова, Ю.В. Жалсанов, К.Ж. Маланов // **Вестник Бурятского государственного университета**. – 2012. - спецвыпуск С. – С.66-68.

5. Гуляев, С.М. Влияние настойки *Phlojodicarpus sibiricus* на когнитивные функции крыс с церебральной ишемией / С.М. Гуляев, С.М. Николаев, Е.З. Урбанова, В.В. Тараскин, Т.А. Туртуева // **Вестник Бурятского государственного университета**. Серия: медицина и фармация. – 2012. – Вып. 12. - С.103-106.

6. Urbanova, E.Z. Antihypoxic activity of the extract from *Phlojodicarpus sibiricus* / E.Z. Urbanova, S.M. Gulyaev, S.M. Nikolaev // Proceedings of the VI international scientific conference “Traditional medicine: ways of integration with modern health care». – Ulan-Ude, 2013. – С. 101.

7. Урбанова, Е.З. Мембраностабилизирующий эффект экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* / Е.З. Урбанова, С.М. Гуляев, С.М. Николаев, Т.А.Туртуева // **Сибирский медицинский журнал**. - 2013. – Т. 123, вып. 8. - С. 104-105.

8. Урбанова, Е.З. Нейрофармакологические эффекты *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. ex Spreng.) К.-Pol / Е.З. Урбанова, С.М. Гуляев, С.М. Николаев, Т.А. Туртуева // **Вестник Бурятского государственного университета**. Серия: медицина. – 2013. – С. 125-128.

9. Гуляев, С.М. Влияние экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* на энергетический статус в головном мозге у крыс / С.М. Гуляев, А.В. Федорова, Е.З. Урбанова // Материалы IV Всероссийской научно- практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Центра восточной медицины «Развитие традиционной медицины в России». – Улан – Удэ, 2014. - С. 139-141.

10. Урбанова, Е.З. Антитромбический эффект экстракта *Phlojodicarpus sibiricus*. / Е.З. Урбанова, С.М. Гуляев, С.М. Николаев // Сборник статей шестой международной научно–практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» - Санкт - Петербург, 2014. - С. 128-129.

11. Урбанова, Е.З. Защитный эффект экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* против перекисного и осмотического повреждения эритроцитов / Е.З. Урбанова, С.М. Гуляев, Т.А. Туртуева // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». Серия: медицина. – 2014. - Т. 16, №3. - С. 37-39.

12. Gulyaev, S.M. Neuroprotective effects of *Phlojodicarpus sibiricus* extract against transient ischemia of brain / S.M. Gulyaev, E.Z. Urbanova, S.M. Nikolaev // Proceedings of the Seventh International Symposium on Mongolian Medicine and Natural Medicine Inner Mongolia (Tongliao) First Mongolian Medicine Industry Expo. – Tongliao, 2015. - P. 333.

13. Гуляев, С.М. Влияние экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* на агрегацию тромбоцитов, длительность кровотечения и артериальный тромбоз / С.М. Гуляев, С.М. Николаев, Е.З. Урбанова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия: медицина. – 2015. - Вып. 1. - С. 124-128.

14. Гуляев, С.М. Влияние экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* на энергетический статус клеток головного мозга крыс после окклюзии сонных артерий / С.М. Гуляев, А.В. Федорова, С.В. Лемза, А.Г. Мондодоев, Е.З. Урбанова, С.М. Николаев // **Сибирский медицинский журнал**. – 2015. - Т. 139, Вып. 8. – С. 60-63.

15. Гуляев, С.М. Антиагрегантный и антитромботический эффект экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* / С.М. Гуляев, Е.З. Урбанова, С.М. Николаев // Мат-лы объединенного конгресса: Первый конгресс по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС и Третий российский конгресс по комплементарной медицине. – М., 2015. – С. 138-139.

16. Пат. 2603465 Российская Федерация, МПК 51. Способ получения средства, обладающего противоишемической и антиоксидантной активностью / Николаев С.М., Николаева Г.Г., Николаева И.Г., Раднаева Л.Д., Туртуева Т.А., Тараскин В.В., Гуляев С.М., Урбанова Е.З.; заявитель и патентообладатель ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (RU), ФГБОУ ВО Бурятский государственный университет (RU). - № 2015140636/15; заявл. 23.09.2015; опубл. 27.11.2016, Бюл. № 33. – 12 с.

17. Урбанова, Е.З. Ноотропный эффект экстракта вздутоплодника сибирского (*Phlojodicarpus sibiricus*) при ишемии/реперфузии головного мозга / Е.З. Урбанова, С.М. Гуляев, С.М. Николаев // Материалы межрегиональной научно – практической конференции молодых ученых медицинских организаций Республики Бурятия, посвященной 80 – летию М.П. Рябова «Совершенствование и развитие хирургической службы в Республике Бурятия». - Улан – Удэ, 2017. - С.285-286.