

На правах рукописи



ХАЛЗАНОВА АНТОНИДА ВАЛЕРЬЕВНА
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ
ЭКСТРАКТА СУХОГО *SILENE JENISEENSIS* WILLD
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук и в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова»

Научный руководитель:

Хобракова Валентина Бимбаевна – доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты:

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

Убеева Елена Александровна – кандидат медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая инфекционная больница» / отделение кишечных инфекций, врач-инфекционист

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

Защита диссертации состоится «30» июня 2022 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, б.

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

Автореферат разослан «28» апреля 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент



В.Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Последние достижения клинических дисциплин и, в частности, иммунологии показывают, что патогенез многих заболеваний в той или иной степени связан с нарушениями в функционировании иммунной системы человека (Мирхайдаров, 2016; Исмаилов, 2017; Конопля, 2017; Трошина, 2020; Vychkova, 2017). Современные исследования все больше свидетельствуют о том, что различные факторы внешней среды приводят к неизбежному нарушению функционирования иммунной системы, и, как следствие, изменению иммунного статуса организма (Гаджиева, 2018; Mahima, 2013; Sicherer, 2014; Kurolap, 2016; Rölle, 2016; Bogatov, 2021). Это связано с тем, что иммунная система очень уязвима при воздействии повреждающих факторов внешней среды и является основной мишенью для значительного числа ксенобиотиков (Засорин, 2012; Marciani, 2017; Kibatayev, 2018). Нарушение функционирования различных звеньев иммунной системы приводят к росту аутоиммунных, аллергических, неинфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваний, которые характеризуются быстрым прогрессированием, частой хронизацией, рецидивирующим течением, изменением классического течения болезни и отсутствием достаточного клинического ответа на проводимую фармакотерапию (Голдобин 2017; Захарова, 2018, Munafò, 2020). В связи с этим возрастает интерес к лекарственным средствам, влияющим на иммунную систему организма и обладающим комплексным действием с учетом уровня и степени нарушений в иммунной системе (Лазарева, 2012; Лусс, 2013; Борщук, 2016; Самбукова, 2017).

Несмотря на большие успехи в создании химических лекарственных средств, сохраняется живой интерес к растительным средствам и их активным компонентам, обладающим иммуномодулирующей активностью, в том числе для лечения хронических и длительно протекающих заболеваний (Балькова, 2010; Robinson, 2011). В последнее время стремительно развивающиеся технологии исследований в биологии, медицине и фармакологии подтверждают наличие у фитопрепаратов уникальных свойств воздействовать на организм комплексно, при низкой токсичности и высокой эффективности, что позволяет их использовать не только для лечения, но и для профилактики заболеваний (Jantan, 2015). Достаточно много исследований посвящено изучению состава, действия растительных средств и их активных компонентов, расширяется перечень лекарственных растений, разрешенных к употреблению в медицине, в том числе в РФ, в плане реализации стратегии импортозамещения в фармацевтической отрасли (Сетдикова, 2010; Корепанов, 2012; Куркин, 2012; David, 2015). Согласно данным ВОЗ (2019), в мире около 130 стран имеют официальные программы с привлечением народной медицины для лечения заболеваний. Изучение веществ, применяемых в лечебных целях в народной медицине различных этнических или культурных групп (этнофармакология), вносит существенный вклад в открытие и развитие современных методов лечения (Петров, 2009; Wainwright, 2022). Некоторые растительные лекарственные средства, применяемые во всем мире, хорошо известны своим противомикробным действием не только за счет прямого воздействия на патоген, но и за счет стимуляции естественных защитных механизмов хозяина (Walia, 2017). Иммуномодуляторы растительного происхождения служат для альтер-

нативной терапии различных заболеваний, особенно, в случаях ослабленного иммунного ответа и когда происходит дискриминационная иммуносупрессия, например, в случае аутоиммунных синдромов (Рябкова, 2020). В свете последних событий активно изучается использование растительных иммуномодуляторов, в том числе, для лечения пациентов с COVID-19, рассматриваются как собственно растения, например, листья бетеля и куркумы, так и содержащиеся в них биологически активные вещества (БАВ) (Khanna, 2020; Sengupta, 2021; Fatimawali, 2022).

Степень разработанности темы исследования. В «Государственном реестре лекарственных средств России» (<http://grls.rosminzdrav.ru>, 2016) все иммуномодуляторы подразделены на группы в зависимости от происхождения. Выделяют микробные, тимические иммуномодуляторы, цитокины, нуклеиновые кислоты, растительные и химически чистые иммуномодуляторы. Номенклатура лекарственных препаратов - иммуномодуляторов с учетом всех лекарственных форм и дозировок включает 204 наименования, из них 22 препарата растительного происхождения, что составляет 10,7% из общего числа (Орёл, 2016). Наиболее популярными иммуномодуляторами растительного происхождения являются средства, полученные из сырья растений рода *Echinacea* (эхинацея узколистная экстракт, эхинацея пурпурной травы экстракт, сок, настойка, экстракт сухой), известно более 70 наименований лекарственных препаратов (Дутова, 2016). Анализ ассортимента лекарственных средств растительного происхождения в различных регионах показывает, что доля препаратов отечественного производства значительно меньше (Авдеева, 2007; Борщук, 2016). В связи с чем, является актуальным проведение исследований по изучению новых источников иммуномодуляторов отечественного производства.

Одним из перспективных источников сырья для создания растительных иммуномодуляторов, обладающих высокой эффективностью и безопасностью, являются растения рода Смолевка – *Silene*. В литературных источниках указывается на широкое применение *Silene jenseensis* в народной медицине. Так, в монгольской медицине отвар, приготовленный на основе корней смолевки енисейской, применяется в качестве противовоспалительного средства, предназначенного для лечения гнойных отитов (Алтанчимэг, 1985). В Забайкалье же это растение применяется при глухоте, гриппе и рините (Варлаков, 1963). Согласно литературным данным исследования биологической активности растений рода Смолевка показали наличие у них противовоспалительного и гепатопротективного (Ko, 2002; Alam, 2018), антиоксидантного (Taskin, 2013; Boga, 2017; Zengin, 2018), антибактериального и антифунгального (Erturk, 2006; Eggens, 2007; Vajrai, 2008; Karamian, 2013), противовирусного (Orhan, 2009) и противоопухолевого (Gaidi, 2002; Chen, 2017; Mahmoud, 2021), антидиабетического и гипогликемического (Альмагамбетов, 2015; Mamadaliyeva, 2014) и иммуномодулирующего (Shakhmurugova, 2012) эффектов. Экстракты и извлечения из растений рода Смолевка показали высокую эффективность при хронических инфекционных процессах и заболеваниях, в том числе онкологических, в патогенезе которых имеются нарушения иммунологической реактивности организма. Однако, исследований, посвященных изучению их иммуномодулирующих свойств, крайне мало.

Целью исследования явилось определение иммуномодулирующего действия экстракта сухого и выделенных индивидуальных соединений *Silene jenseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците, вызванном циклофосфамидом.

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

1) оценить влияние экстракта из надземной части *S. jenseensis* на гуморальный, клеточный и макрофагальный иммунитет у интактных животных и функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС);

2) определить иммуномодулирующее действие экстракта *S. jenseensis* в отношении основных звеньев иммунной системы организма при экспериментальной иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом;

3) изучить влияние биологически активных веществ, выделенных из надземной части *S. jenseensis*, на состояние иммунной системы при циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии.

Научная новизна. В работе впервые установлена выраженная иммуномодулирующая активность экстракта сухого и биологически активных веществ из надземной части *Silene jenseensis* Willd при экспериментальном вторичном иммунодефиците, вызванном цитостатиком циклофосфамидом. Показано, что курсовое внутрижелудочное введение животным экстракта сухого *S. jenseensis* в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг ослабляет угнетающее действие циклофосфамида, что проявляется в увеличении массы и количества ядросодержащих клеток тимуса и селезенки, повышении абсолютного и относительного числа антителообразующих клеток, индексов реакций гиперчувствительности замедленного типа и «трансплантат против хозяина», фагоцитарного индекса, а также стимуляции антигенпрезентирующей функции макрофагов. Введение экстракта *S. jenseensis* мышам на фоне иммуносупрессии, индуцированной циклофосфамидом, устраняет развитие инволютивных процессов в тимусе и селезенке, уменьшает выраженность деструктивных процессов в органах, а также увеличивает объемную долю лимфоидной ткани за счет повышенной митотической активности, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов. Введение мышам, находящимся в состоянии циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии, выделенных из *S. jenseensis* индивидуальных веществ (изоориентин-2"-О-рамнозида, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэкдизона) способствует восстановлению показателей иммунитета в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, антителообразования и фагоцитоза перитонеальных макрофагов. Наиболее выраженным иммуномодулирующим эффектом из индивидуальных веществ обладает полисахарид – арабино-3,6-галактан.

Проведенные эксперименты показали, что экстракт *S. jenseensis* не оказывает негативного влияния на процессы антителообразования, выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа, фагоцитоз перитонеальных макрофагов, а также на пролиферативную активность КонА- и ЛПС-стимулированных лимфоцитов у интактных животных.

При оценке функционального состояния ЦНС выявлено, что экстракт сухой *S. jenseensis* в базисных поведенческих тестах снижает уровень тревоги, депрессии, повышает процессы адаптации, ориентировочно-исследовательскую активность, а также способствует выработке и сохранности условного рефлекса. Курсовое применение экстракта *S. jenseensis* в дозе

100 мг/кг на фоне циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии оказывает противотревожное и антидепрессивное действие. Наиболее выраженный вклад в проявление противотревожного и антидепрессивного действия исследуемого экстракта вносит флавоноид изоориентин-2"-О-рамнозид.

Иммуномодулирующее действие экстракта *S. jenseensis* обусловлено способностью содержащихся в нем биологически активных веществ ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул, стабилизировать мембраны иммунокомпетентных клеток и повышать активность ферментов антиоксидантной защиты организма.

Действие исследуемого экстракта *S. jenseensis* не уступает таковому референтного препарата «Эхинацея».

Практическая значимость. Экспериментально обоснована возможность и целесообразность коррекции вторичных иммунодефицитов растительными средствами - экстрактом сухим из надземной части *Silene jenseensis* и выделенными из нее индивидуальными соединениями, что позволит рекомендовать их для создания новых эффективных и безопасных растительных иммуномодулирующих препаратов. Материалы исследований используются 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 *S. jenseensis* не оказывает негативного влияния на показатели клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа у интактных животных; оказывает противотревожное, антидепрессивное действие, способствует выработке и сохранности условного рефлекса в поведенческих тестах;

- применение экстракта *S. jenseensis* у животных на фоне иммунодефицита, индуцированного циклофосфамидом, способствует ослаблению угнетающего действия цитостатика, восстанавливая массу и клеточность иммунных органов - тимуса и селезенки, показатели основных звеньев иммунного ответа (индексы реакций гиперчувствительности замедленного типа и «трансплантат против хозяина», фагоцитарный индекс, абсолютное и относительное число АОК, а также выраженность антигенпрезентирующей функции макрофагов), нормализуя морфологическую структуру тимуса и селезенки, улучшая антиоксидантный статус организма, а также снижая уровни тревожности и депрессии у животных.

- индивидуальные вещества *S. jenseensis* (изоориентин-2"-О-рамнозид, арабино-3,6-галактан и 20-гидроксиэджизон) нормализуют показатели гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунной системы на фоне циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии; наиболее выраженным действием обладает полисахарид арабино-3,6-галактан.

Апробация работы. 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).

Связь задач исследований с проблемным планом НИР. Работа выполнена в Отделе биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН и на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» в соответствии с задачами по проектам № 0337-2016-0006 «Биотехнологические основы и молекулярно-клеточные механизмы действия адаптогенных средств, созданных на основе экистероидсодержащих растений Восточной Сибири» и № 121030100227-7 «Разработка нейропротективных средств из флоры Байкальского региона».

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 13 научных работ, в том числе 3 - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации. Работа представлена на 152 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 340 источников, 159 из них - на иностранных языках. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 15 рисунками, в том числе микрофотографиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проведены на 120 мышах линии СВА, 740 мышах гибридах F₁ (СВАхС57В1/6) массой 20-22 г. из питомника РАМН «Столбовая», а также 180 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180–200 г. Животные находились в стандартных условиях вивария в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (GLP) и приказом МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Эксперименты проведены в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 «Об

утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Протокол исследований согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол №2 от 05.11.2017 г.). Из эксперимента животных выводили дислокацией шейных позвонков под легким эфирным наркозом.

Объектами исследований служили экстракт сухой из надземной части *Silene jenseensis Willd* и полученные из него индивидуальные соединения: флавоноид изоориентин-2"-О-рамнозид (Ф), полисахарид арабино-3,6-галактан (П) и экидистероид 20-гидроксиэкидизон (Э)*. Травя *Silene jenseensis* была собрана в окрестностях с. Кырен (Тункинский район, Республика Бурятия), высушена в конвекционной печи при 50°C до значения влажности не более 5%. Экстракт сухой из травы *S. jenseensis* был получен в лаборатории химико-фармацевтических исследований Отдела биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН в результате последовательной экстракции измельченного сырья 70% и 40% этанолом и концентрирования спиртового извлечения досуха (выход 21% от массы воздушно-сухого сырья). Стандартизацию экстракта сухого осуществляли по содержанию 20-гидроксиэкидизона (не менее 2%) и суммы С-гликозилфлавонов (не менее 2.5%) с применением метода ВЭЖХ (Оленников, 2017; Olennikov, 2018). Выделение индивидуальных соединений из надземной части *S. jenseensis* проводили хроматографическими методами с применением колоночной хроматографии на оксиде алюминия (III), Сефадексе LH-20, обращено-фазовом силикагеле и препаративной ВЭЖХ для получения изоориентин-2"-О-рамнозида и 20-гидроксиэкидизона (Оленников, 2017; Olennikov, Kashchenko, 2020). Арабино-3,6-галактан выделяли из водного экстракта *S. jenseensis* после депротеинизации и диализа с последующим разделением методом ионообменной хроматографии на DEAE-целлюлозе (HCO₃⁻-форма) и гель-хроматографии на Sephacryl 300-HR (Olennikov et al., 2009). Выход чистых соединений составил 0.008% для изоориентин-2"-О-рамнозида (чистота 95%), 0.005% для 20-гидроксиэкидизона (чистота 98%) и 0.4% для арабино-3,6-галактана. Полученный экстракт *S. jenseensis* применяли в виде водного раствора в экспериментально-терапевтических дозах; индивидуальные соединения: изоориентин-2"-О-рамнозид – 10 мг/кг, арабино-3,6-галактан – 3 мг/кг, 20-гидроксиэкидизон - 3 мг/кг путем внутрижелудочного введения 1 раз в сутки на протяжении 14 дней. Для сравнения был выбран препарат на основе эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*), в виде таблеток «Эхинацея» (ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия). Данное вещество вводили животным перорально 1 раз в сутки в виде водного раствора в изоэффективной дозе 200 мг/кг в течение 14 дней. Состояние циклофосамид-индуцированного иммунодефицита вызывали введением цитостатика циклофосфана-ЛЭНС (ЦФ) (ООО «ВЕРОФАРМ»), лекарственная форма – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения во флаконах), который вводили контрольной группе животных в максимально переносимой дозе 250 мг/кг внут-

* Экстракт *S.jenseensis*, фракции и индивидуальные соединения получены в лаборатории химико-фармацевтических исследований ИОЭБ СО РАН в.н.с., д.фарм.н. Д.Н. Оленниковым

рибрюшинно в объеме 1,0 мл/мышь однократно (Борсук, 2010; Масная, 2011). В эксперименте участвовали группы животных: интактная, контрольная и опытные. Все группы состояли из мышей одинакового возраста и пола. Интактная и контрольная группы получали только очищенную воду в течение 14 дней. Опытным животным на фоне циклофосфана вводили изучаемые растительные экстракты и индивидуальные вещества по аналогичной схеме.

Изучение острой токсичности проводили по методу Кербера (Руководство..., 2012) путем однократного введения мышам экстракта внутривентриально в дозах: от 250 до 1750 мг/кг с шагом в 250 мг. В соответствии с классификацией К.К. Сидорова (1973) был установлен класс токсичности. Определение относительной массы и клеточности тимуса и селезенки проводили по общепринятой методике (Руководство...2005). По количеству антителообразующих клеток (АОК) оценивали состояние гуморального иммунитета животных (Cunningham A.J., 1965). Выраженность клеточного иммунного ответа определяли по стандартной методике локальной гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) (Руководство..., 2012) и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (Тессенев, 1979). Фагоцитарную активность исследовали с помощью модели макрофагов перитонеального экссудата мышей, путем определения оптической плотности лизата клеток перитонеального экссудата на спектрофотометре «СЕСИЛ-2011» при длине волны 620 нм (Руководство... 2012). Исследование антигенпрезентирующей функции макрофагов проводили согласно методическим рекомендациям (Имельбаева, 1996). Пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов определяли с использованием МТТ-теста (Mosmann, 1983). Для активации Т-клеток использовали конканавалин А (КонА), В-клеток – липополисахарид (ЛПС). Оптическую плотность измеряли при длине волны 492 нм с использованием микропланшетного фотометра Immunochem 2100 (USA). Результат выражали в процентах к контролю.

Влияние экстракта сухого *S. jenseensis* на функциональное состояние ЦНС белых крыс оценивали в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «конфликтная ситуация *no Vogel*», «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ), «неизбегаемое плавание по *Porsolt*» и «поведенческое отчаяние по *Steru*» (Руководство..., 2012). Водный раствор экстракта сухого *S. jenseensis* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили животным I- III опытных групп 1 раз в сутки в течение 7 дней, последний раз за 30 мин до тестирования. Животные IV опытной группы получали препарат сравнения - деалкоголизированный левзеи экстракт жидкий (КАМЕЛИЯ НПП, ООО (Россия)) в дозе 5 мл/кг, контрольной группы – дистиллированную воду в объеме 5 мл/кг по аналогичной схеме.

Влияние экстракта на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние эндогенной антиоксидантной системы в условиях индуцированного иммунодефицита оценивали путем определения в гомогенате селезенки животных концентрации продукта ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) (Камышников, 2017), активности каталазы (Королук, 1988) и содержания восстановленного глутатиона (GSH) (Shaik, 2006). Мембраностабилизирующую активность определяли методом перекисного и осмотического гемолиза 1%-ной суспензии эритроцитов донорской крови (Ковалев, 1986). Антирадикальную активность оценивали по способности экстракта нейтрализовать радикалы 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) (Adesanwo, 2013) и 2,2'-азино-бис-

3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты (ABTS⁺) (Tu, 2015); по степени связывания супероксидного анион-радикала (O₂⁻) в неэнзиматической системе фенозинметосульфат/НАДН (Rahini, 2014). Fe²⁺- хелатирующую активность экстракта сухого определяли с использованием о-фенантролинового метода (Оленников, 2008). В качестве веществ-сравнения использовали аскорбиновую кислоту и тролокс (SigmaAldrich, USA).

Для проведения патоморфологических исследований тимуса и селезенки животных декапитировали (под эфирным наркозом) на 16 сутки эксперимента. 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 (Коржевский, 2013). 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.

Обработку полученных результатов исследования проводили по общепринятым статистическим методам для малой выборки, определяя среднюю величину (M) и ошибку (m). Близость к нормальному распределению выборок оценивалась по рекомендации О.Ю. Ребровой (2002); достоверность результатов исследования - по параметрическому критерию t-Стьюдента. При вероятности 95% (P ≤ 0,05) различия между контрольными и опытными данными считались достоверными (Сергиенко, Бондарева, 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острую токсичность экстракта *S. jeniseensis* определяли на мышах гибридах F₁ путем однократного внутрибрюшинного его введения в дозах: от 250 до 1750 мг/кг с шагом в 250 мг. Внутрижелудочно испытываемые дозы вводили в виде раствора, конечный объем составлял 1.0 мл/100 г. массы животного, растворитель дистиллированная вода. В течение 14 дней осуществляли наблюдение за поведением и общим состоянием мышей. Установлено, что при однократном внутрибрюшинном введении экстракта DL₅₀ составила 968,75 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, шерсть становилась взъерошенной, отмечалось снижение потребления корма и учащение дыхания, однако, гибели животных в течение 14 суток не наблюдалось. Таким образом, по классификации К.К. Сидорова (1973) экстракт *S. jeniseensis* можно отнести к группе малотоксичных веществ.

Влияние экстракта сухого *Silene jenseensis* на функциональное состояние иммунной и центральной нервной систем у интактных животных

В предварительных опытах были установлены экспериментально-терапевтические дозы полученного экстракта - 100-200 мг/кг при внутрижелудочном введении; дозы, превышающие их, не имели особых преимуществ. В связи с этим, основные эксперименты выполнены с использованием доз экстракта - 100 и 200 мг/кг. В результате проведенных экспериментов установлено, что экстракт *S. jenseensis* в дозе 100 мг/кг и препарат сравнения «Эхинацея» в дозе 200 мг/кг не вызывали значимых изменений массы и клеточности тимуса и селезенки по сравнению с таковыми показателями у интактной группы животных. При исследовании влияния экстракта *S. jenseensis* и препарата сравнения - «Эхинацея» на процессы антителообразования, клеточно-опосредованную реакцию и фагоцитоз перитонеальных макрофагов у интактных животных установлено, что данные средства не изменяют значимо абсолютное число АОК, число АОК на 10^6 спленоцитов, индекс реакции ГЗТ и фагоцитарный индекс.

При изучении влияния экстракта в концентрациях 1, 10 и 100 мкг/мл на пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов было показано, что добавление изучаемого средства не приводит к значимому изменению пролиферации ЛПС-активированных спленоцитов ни в одной из изучаемых концентраций. Добавление экстракта в концентрации 100 мкг/мл значимо снижало пролиферацию КонА-активированных клеток на 20,8% по сравнению с контрольными значениями, тогда как в концентрациях 1 и 10 мкг/мл показатели были сравнимы с контролем (Таблица 1).

Таблица 1 – Влияние экстракта *S.jenseensis* на пролиферативную активность лимфоцитов

Концентрация экстракта, мкг/мл	Процент к контролю стимулированных ЛПС спленоцитов	Процент к контролю стимулированных КонА спленоцитов
1	96,3	102,8
10	114,7	107,2
100	108,4	79,2

Таким образом, экстракт сухой *S. jenseensis* не оказывает иммунотоксического действия на функциональную активность основных звеньев иммунной системы организма, а также не влияет на пролиферативную активность лимфоцитов.

Результаты тестирования животных в «открытом поле» показали, что применение экстракта сухого *S. jenseensis* в дозах 100 и 200 мг/кг, а также препарата сравнения - левзеи экстракта жидкого увеличивает двигательную активность животных в 2,4; 2,0 и 2,6 раза, повышает вертикальную активность в 1,5; 1,3 и 2,0 раза соответственно по сравнению с контрольными показателями. Об угнетении у животных на фоне применения исследуемого средства чувства страха и тревоги и активации ориентировочно-исследовательской активности свидетельствует увеличение количества пересеченных центральных квадратов и показателя «норковый рефлекс». Так, в контрольной группе центральные квадраты установки посетило только 2 животных из 12, тогда

как во II-IV опытных группах – 75% животных. При этом, у животных, получавших экстракт *S. jenseensis* в дозе 100 мг/кг, количество пересеченных центральных квадратов в 2,0 раза больше, чем у животных других опытных групп, а норковый рефлекс – в 3,0 и 2,0 раза соответственно выше такового показателя у животных, получавших экстракт *S. jenseensis* в дозе 200 мг/кг и левзеи экстракт жидкий. Применение экстракта *S. jenseensis* вызывает снижение у животных вегетативных проявлений уровня тревожности, о чем свидетельствует уменьшение количества актов дефекаций и груминга по сравнению с таковыми показателями у животных контрольной группы.

Тестирование животных в ПКЛ показало, что экстракт *S. jenseensis* в дозах 100 и 200 мг/кг оказывает противотревожное действие в условиях ненаказуемого поведения. На фоне введения животным экстракта *S. jenseensis* в дозе 200 мг/кг и левзеи экстракта жидкого количество заходов в открытые рукава ПКЛ увеличилось в 2,0 раза, исследуемого экстракта в дозе 100 мг/кг – в 3,0 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателем у контрольных животных. Время нахождения в открытых рукавах ПКЛ у животных опытных групп II-IV в среднем в 6,0 раз выше такового в контроле. Также установлено, что исследуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг способствует снижению у животных уровня тревожности в условиях наказуемого поведения, увеличивая количество взятый воды в тесте по *Vogel* в 1,5 и 1,8 раза соответственно по сравнению с показателем у контрольных животных.

На модели «неизбегаемое плавание по *Porsolt*» применение экстракта сухого *S. jenseensis* в дозах 100 и 200 мг/кг и препарата сравнения снижает время иммобилизации животных на 24% по сравнению с показателем у контрольных животных, что свидетельствует об их антидепрессивном влиянии.

Результаты исследований показали, что у животных III и IV опытных групп УРПИ выработался у 8 животных из 12, и сохранился через 24 часа только у 50 % животных, также как и в контрольной группе. При проверке УРПИ через 72 часа установлено, что условный рефлекс не сохранился ни у одного животного в контрольной группе, тогда как в III и IV опытных группах у 2 животных, и латентный период в среднем был в 1,5 раза выше контрольного показателя. Введение животным экстракта *S. jenseensis* в дозе 100 мг/кг оказывает более значимое влияние на процессы обучения и памяти в тесте УРПИ. Так, в данной опытной группе условный рефлекс выработался у 11 животных из 12 и сохранился через 24 и 72 часа соответственно у 6 и 4 животных. Латентный период у животных, получавших *S. jenseensis* в дозе 100 мг/кг, через 1 час и 24 часа выше в среднем на 29%, через 72 часа – в 2,3 раза показателя контрольных животных.

Таким образом, экстракт *S. jenseensis* в дозах 100 и 200 мг/кг снижает у животных уровень тревоги в условиях наказуемого и ненаказуемого поведения, проявляет антидепрессивное действие, способствует активации ориентировочно-исследовательского поведения; исследуемый экстракт в дозе 100 мг/кг улучшает выработку и сохранность условного рефлекса.

Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого *Silene jenseensis* при экспериментальной иммуносупрессии, индуцированной циклофосфаном

В результате проведенных экспериментов было показано, что изучаемый экстракт *S. jenseensis* в дозе 100 мг/кг обладает иммуномодулирующим дей-

ствием, которое проявлялось в достоверном увеличении массы и клеточности центральных органов иммунной системы, а также в улучшении показателей гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунной системы в условиях иммунодефицита, индуцированного циклофосфаном.

На фоне циклофосфановой иммуносупрессии введение экстракта *S. jenseensis* приводило к увеличению относительной массы тимуса и селезенки в 2,4 и 2,2 раза соответственно по сравнению с группой контроля. Также наблюдалось увеличение клеточности тимуса и селезенки в 1,3 и 1,6 раза, соответственно по сравнению с данными в контрольной группе. Подобный эффект отмечен у экстракта *Silene nocturna* (Ghonime, 2011).

Эксперименты по изучению функционального состояния гуморального иммунитета показали, что введение экстракта *S. jenseensis* на фоне циклофосфана восстанавливает процессы антителообразования. Введение циклофосфана вызывало явления иммуносупрессии, что проявлялось снижением абсолютного и относительного числа АОК на 31,7 % и 22,9 %, соответственно, по сравнению с данными в интактной группе. Введение животным в условиях иммунодефицита экстракта *S. jenseensis* приводило к достоверному увеличению количества АОК в абсолютных значениях и при расчете на 10^6 спленоцитов в 1,5 и 1,7 раза, соответственно, по сравнению с данными в контрольной группе. Используемый в качестве референтного препарат «Эхинацея» также показал повышение абсолютного и относительного числа АОК в 1,5 и 1,3 раза, соответственно, по сравнению с группой контроля (Таблица 2).

Таблица 2 – Влияние экстракта сухого *S. jenseensis* на состояние основных звеньев иммунного ответа организма при циклофосфановом иммунодефиците у мышей

Показатели	Группы животных (n=10)			
	Интактная (H ₂ O)	Контрольная (циклофосфан - ЦФ+H ₂ O)	Опытная 1 (ЦФ+экстракт <i>S. jenseensis</i>)	Опытная 2 (ЦФ+«Эхинацея»)
Абсолютное число АОК на селезенку	69548±5797	47500±2577*	69740±1444**	71765±2012**
Число АОК на 10^6 спленоцитов	361,04±12,09	278,37±9,03*	487,06±42,86**	374,09±9,50**
Индекс реакции ГЗТ, %	43,91±2,31	32,09 ± 1,74*	50,00±4,06**	48,68±4,21**
Индекс РТПХ	2,34 ± 0,11	1,57 ± 0,08*	2,89 ± 0,04**	2,67 ± 0,06**
Фагоцитарный индекс, оптическая плотность, усл.ед	0,327±0,022	0,239±0,011*	0,378±0,018**	0,341±0,015**

Здесь и далее: * – 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 группе.

Аналогичные результаты получены при изучении этанолового экстракта граната, этилацетатного и бутанольного экстрактов кожуры граната (Wei, 2010), а также неочищенного экстракта листьев *Barringtonia acutangula* (Rashmi, 2017). Схожее действие на гуморальное звено иммунитета показали растительный сбор из одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg. s.L.), ромашки аптечной (*Matricaria recutita* L.) и пастушьей сумки (*Capsella bursa-pastoris* L.) (Игамберидиева, 2015), а также экстракт штокрозы, экстракт корня солодки и глицирофит (смесь экстрактов штокрозы и корня солодки) (Атажанов, 2012).

На фоне введения циклофосфана у мышей отмечалось угнетение клеточно-опосредованных иммунных реакций ГЗТ и РТПХ, что проявлялось снижением индексов реакций ГЗТ и РТПХ на 27% и 33% соответственно по сравнению с результатами, полученными в интактной группе. На фоне индуцированного иммунодефицита применение экстракта *S. jenseensis* у мышей показало, что данное средство в дозе 100 мг/кг увеличивает индекс реакции ГЗТ и индекс увеличения лимфатических узлов в 1,6 и 1,8 раза соответственно по сравнению с данными в контрольной группе. При введении мышам препарата сравнения «Эхинацея» наблюдали схожее увеличение данных показателей в 1,5 и 1,7 раза соответственно по сравнению с контролем (Таблица 2). Подобное иммуномодулирующее действие на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ продемонстрировали водно-этанольный экстракт астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus*) (Шур, 2018), экстракт колюрии гравилатовидной (*Coluria geoides*) (Дутова, 2014) и комплексный растительный препарат «Селекартен» (Плетнев, 2012).

В ходе исследования влияния экстракта *S. jenseensis* на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши установлено, что данное средство увеличивает фагоцитарный индекс в 1,6 раза по сравнению с группой контроля, в группе препарата сравнения «Эхинацея» происходило увеличение данного показателя в 1,4 раза по сравнению с контролем (Таблица 2).

При исследовании влияния экстракта *S. jenseensis* на антигенпрезентирующую функцию макрофагов в условиях циклофосфановой иммуносупрессии также установлено его стимулирующее действие. Так, при трансплантации интактным мышам клеток перитонеального экссудата от иммунизированных эритроцитами барана мышей-доноров, получавших циклофосфан, наблюдали угнетение гуморального иммунного ответа, что выражалось в уменьшении 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 контролем. Введение иммунизированным мышам-донорам, подвергнутым воздействию циклофосфана, исследуемого экстракта и трансплантация от них перитонеальных макрофагов сингенным мышам-реципиентам способствовало повышению выраженности гуморального иммунного ответа, что выражалось в увеличении абсолютного и относительного числа АОК в 1,7 и 1,6 раза, соответственно, по сравнению с данными в группе животных, получавших циклофосфан. Активирующее действие на макрофаги также показали экстракты растений рода *Silene*: *Silene succulenta* и *Silene villosa* (Ghonime, 2015), *Silene roemerii* Friv и *Silene sendtnerii* Boiss (Филоненко, 2020); настойка из корневищ с корнями

цимицифуги даурской (*Cimicifuga dahurica* (Turcz.) Maxim) (Гармаев, 2017) и экстракт из корня солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) (Маслов, 2008).

Результаты патоморфологических исследований показали, что на фоне введения циклофосфана в дозе 250 мг/кг наблюдаются инволютивные изменения в тимусе и селезенке, характеризующиеся уменьшением объема лимфоидной ткани. Так, у животных контрольной группы общая площадь тимуса уменьшается по сравнению с показателем интактных животных на 39% ($p \leq 0,05$), что согласуется с результатами снижения массы данного органа. При этом ширина коркового слоя снижается на 15%, а ширина мозгового слоя увеличивается на 35% ($p \leq 0,05$), вследствие чего их соотношение составляет $0,68 \pm 0,07$, против $1,07 \pm 0,08$ в интактном (Таблица 3). Плотность тимоцитов у контрольных животных как в субкапсулярной зоне, так и в глубоких слоях коры тимуса снижается на 21 и 29% соответственно, а в мозговом слое повышается на 20% по сравнению с интактными показателями (Рисунок 1).

Таблица 3 – Влияние экстракта сухого *S. jenseensis* на морфометрические показатели тимуса мышей при циклофосфановой иммуносупрессии

Показатели	Интактная (H ₂ O), n=10	Контрольная (циклофосфан - ЦФ+H ₂ O), n=10	Опытная (ЦФ + экстракт <i>S. jenseensis</i>), n=10
С дольки тимуса, мм ²	18,9±1,83	11,5±0,94*	14,1±0,68**
Ширина коркового слоя, мк	583±42,0	494±41,2	535±53,1
Ширина мозгового слоя, мк	549±25,1	741±46,6*	628±67,1
Ширины коркового / ширины мозгового	1,07±0,08	0,68±0,07*	0,87±0,05**

В результате изменения плотности клеток корковый слой тимуса выглядит более светлым, в нем отмечаются значительные зоны клеточного опустошения, тогда как мозговой слой – более темным, вследствие чего кортико-медулярная граница становится «размытой». Так, цитологический анализ субкапсулярной зоны и глубоких слоев коры тимуса показал, что на фоне введения цитостатика количество бластов в них снижается на 80 и 54% соответственно, больших лимфоцитов в среднем на 72% относительно показателей животных интактной группы.

Единичные лимфоциты на стадии митоза отмечаются только у 2 животных в контрольной группе. При этом у контрольных животных наблюдается увеличение количества деструктивно измененных тимоцитов – в 2,8 и 2,4 раза, а также макрофагов – в 2,3 и 2,6 раза соответственно в субкапсулярной и средних слоях корковой зоны тимуса по сравнению с показателями у интактных животных. В мозговом слое органа выявляется снижение числа эпителиоретикулярных телец, что также указывает на снижение функциональной активности тимуса.

Курсовое введение животным экстракта сухого *S. jenseensis* ограничивает развитие деструктивных процессов в тимусе. У животных опытной группы площадь дольки тимуса увеличивается на 23% ($p \leq 0,05$); в результате нормализации размеров мозговой и корковой зон, кортико-медулярное соотношение повышается на 28% ($p \leq 0,05$) по сравнению с таковыми у контрольных животных (Таблица 3).

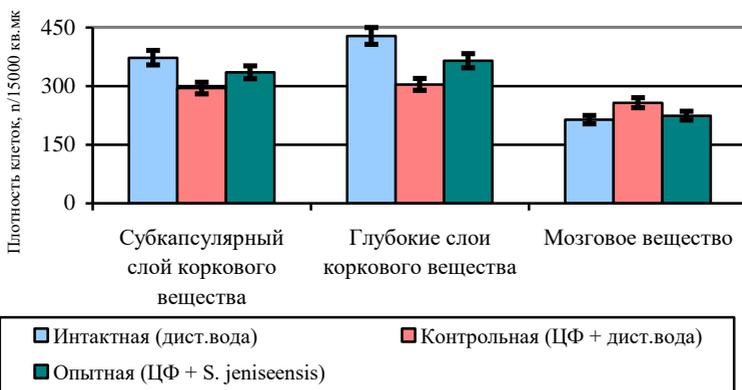


Рисунок 1 – Влияние экстракта *S. jenseensis* на плотность клеток в тимусе мышей при циклофосфановой иммуносупрессии

На фоне введения экстракта сухого *S. jenseensis* плотность тимоцитов увеличивается в кортикальной зоне на 13-20% и снижается в медуллярной зоне на 14% относительно таковых у контрольных животных (Рисунок 1), вследствие чего граница между ними четко прослеживается. У животных, получавших исследуемый экстракт, в условиях снижения макрофагальной активности уменьшается количество деструктивных тимоцитов в субкапсулярной зоне и в глубоких слоях коры – на 49 и 59 % соответственно по сравнению с контрольными показателями. На фоне снижения деструктивных процессов в тимусе животных опытной группы усиливаются репаративные реакции. Так, у всех животных опытной группы в субкапсулярной зоне появляются пролиферирующие клетки, количество blast и больших лимфоцитов увеличивается в 2,1 и 1,6 раза соответственно; в глубоких слоях коркового вещества повышается число пролиферирующих клеток, blast и больших лимфоцитов в 2,3; 1,6 и 1,9 раза соответственно по сравнению с показателями контрольных животных.

Установлено, что на фоне введения циклофосфана в селезенке наблюдаются инволютивные изменения, характеризующиеся в большинстве случаев гипоплазией белой пульпы. Так, по данным морфометрических исследований у животных контрольной группы объем белой пульпы, рассчитанный относительно общей площади селезенки, меньше на 40% (Таблица 4) аналогичного показателя у животных интактной группы. Вследствие усиления апоптоза и снижения пролиферативной активности лимфоцитов – процессов, развивающихся на фоне введения циклофосфана, ни у одного животного контрольной группы не выявляются герминативные центры, а также нет четкого разграничения на периартериальную муфту, мантийную и маргинальную зоны, тогда как в интактной группе вторичные лимфоидные узелки отмечаются у 100% животных. Выраженная макрофагальная реакция отмечается не только в красной, но и белой пульпе. На фоне введения циклофосфана наблюдаются гемодинамические нарушения в виде стаза эритроцитов в капиллярах фолликулов и кровенаполнения венозных синусов маргинальной зоны.

Курсовое введение животным экстракта сухого *S. jeniseensis* способствует восстановлению структуры селезенки на фоне циклофосфановой иммуносупрессии. У животных опытных групп гемодинамические нарушения не выявляются, макрофагальная реакция менее выражена. В лимфоидных фолликулах отмечается формирование герминативных центров. Так, у животных опытной группы I общая площадь белой пульпы больше на 27%, а во второй опытной группе – на 16% аналогичного показателя в контрольной группе. В лимфоидных фолликулах идет формирование мантийной и маргинальной зон, что свидетельствует о восстановлении процессов дифференцировки лимфоцитов. Диаметр фолликулов у животных опытных групп на 21 и 17% выше контрольного показателя.

Таблица 4 – Влияние экстракта *S. jeniseensis* на морфометрические показатели селезенки мышей при циклофосфановой иммуносупрессии

Группа животных	Площадь белой пульпы, %
Интактная (H ₂ O), n=10	29,4±2,96
Контрольная (Циклофосфан - ЦФ + H ₂ O), n=10	17,6±1,38*
Опытная (ЦФ + экстракт <i>S. jeniseensis</i>), n=10	22,3±1,52**

Таким образом, экстракт сухой *S. jeniseensis* ограничивает развитие выраженных инволютивных процессов в тимусе и селезенке, вызванных введением циклофосфана. Установленная иммунокорректирующая активность экстракта в отношении морфофункционального состояния тимуса и селезенки в условиях иммуносупрессии обусловлена содержанием в нем комплекса биологически активных веществ. Так, по данным И.А. Гольдиной и др. (2020), применение комплекса биофлавоноидов за счет ингибирования супрессивного влияния циклофосфана на спонтанную пролиферативную активность клеток селезенки и митоген-индуцированную пролиферацию тимоцитов, нивелирует его цитотоксическое действие в отношении абсолютной и относительной массы лимфоидных органов и количества лейкоцитов периферической крови. Ослабление супрессивного эффекта цитостатиков и восстановление морфологических показателей иммунных органов показали растительный тритерпеноид милиацин (Железнова, 2007); экстракт *Phlomis tuberosa* L. Moench (Цыренова, 2017); и отвар *Astragalus propinquus* (Батоева, 2019).

Учитывая, что реакции свободнорадикального окисления в настоящее время считаются одним из основных патогенетических механизмов многих патологических состояний и заболеваний, а токсичные перекисные свободные радикалы и активные формы кислорода повреждают важные структурные и функциональные белки и липиды, ферментные и мембранные системы клеток, приводя к подавлению функциональной активности иммунокомпетентных клеток и к возникновению различных иммунопатологических и аутоиммунных процессов, представляло большой интерес исследование влияния экстракта сухого *S. jeniseensis* на состояние эндогенной антиоксидантной системы и процессы ПОЛ в условиях индуцированного иммунодефицита путем определения в гомогенате селезенки животных концентрации продукта ПОЛ - малонового диальдегида (МДА), а также активности каталазы и содержания восстановленного глутатиона (GSH).

Введение экстракта *S. jenseensis* в дозе 100 мг/кг снижало выраженность окислительного стресса на фоне иммуносупрессии, способствовало корригированию дисбаланса между про- и антиоксидантной системами организма, что проявлялось снижением содержания МДА в гомогенате селезенки мышей в 2,0 раза, а также увеличением активности каталазы и содержания GSH в 2,3 и 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе животных (Таблица 5).

Таблица 5 – Влияние экстракта *Silene jenseensis* на состояние про- и антиоксидантного статуса организма мышей при циклофосфановой иммуносупрессии

Группа животных	Показатель		
	МДА, мкмоль/г ткани	Каталаза, мкмоль/мин/г ткани	GSH, мкмоль/мин/г ткани
Интактная (H ₂ O) (n=10)	71,92±6,10	21,69±1,54	973,12±11,24
Контрольная (Циклофосфан -ЦФ + H ₂ O) (n=10)	176,48±9,18*	8,68±0,71*	512,41±21,13*
Опытная (ЦФ+экстракт <i>S. jenseensis</i>) (n=10)	87,18±6,71**	20,31±1,33**	758,50±18,34**

Кроме того, было показано, что экстракт *S. jenseensis* обладает также выраженной мембраностабилизирующей активностью в условии реакции пероксида водорода с ионами железа (реакция Фентона). При этом концентрация *S. jenseensis*, снижающая интенсивность перекисного гемолиза на 50%, составила 0,023 мкг/мл. Как следует из полученных нами данных, экстракт *S. jenseensis* проявляет выраженную антирадикальную активность в отношении стабильного хромоген-радикала DPPH (IC₅₀ = 32,1 мкг/мл), а также катион-радикала ABTS (IC₅₀ = 21,4 мкг/мл). При определении способности исследуемого фитосредства связывать супероксидный анион-радикал и ионы металлов переменной валентности (Fe²⁺) установлено наличие активности экстракта *S. jenseensis* в отношении указанных частиц. В эксперименте показано, что исследуемый экстракт обладает Fe²⁺- хелатирующей активностью (IC₅₀ = 210,3 мкг/мл), близкой к таковой вещества сравнения – аскорбиновой кислоты (IC₅₀ = 182,4 мкг/мл). Fe²⁺-связывающая активность экстракта обусловлена содержанием в его составе высокомолекулярных углеводов (арабино-3,6-галактан) и флавоноидов, что объясняет способность экстракта ингибировать катализируемое железом образование гидроксильного радикала и, тем самым, предотвращать структурно-функциональные нарушения биомолекул организма. Выявленная Fe²⁺- связывающая активность согласуется с изученной выше мембраностабилизирующей активностью фитосредства в условиях реакции Фентона. В отношении связывания O₂^{•-}-радикала отмечается выраженное антиоксидантное действие исследуемого фитосредства (IC₅₀ = 25,3 мкг/мл), превосходящее таковое аскорбиновой кислоты.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт сухой *S. jenseensis* оказывает антиоксидантное действие, выражающееся в сохранении каталитической активности ферментов и повышении содержания пептидов эндогенной антиоксидантной системы организма. В модельных системах экстракт *S. jenseensis* проявляет выраженное мембраностабилизирующую

щее действие, стабилизируя структурно-функциональную целостность плазматической мембраны эритроцитов в условиях гемолиза, а также радикал-связывающую активность в отношении реакционно-активных молекул (DPPH, ABTS, Fe²⁺, O₂⁻). Выявленное антиоксидантное действие испытуемого экстракта определяется наличием в его составе биологически активных веществ, в частности, флавоноидов (витексин, изовитексин, изоориентин-2'-О-рамнозид, вицетин, гомоориентин), экидстероида (20-гидроксиэкизон) и полисахарида (арабино-3,6-галактан), способных стабилизировать и инактивировать реакционно-активные молекулы, ингибировать процессы ПОЛ, стабилизируя тем самым мембраны клеточных структур, как показано в работах ряда авторов (Сейдахметова, 2018; Mamadalieva, 2012; Chandra, 2015; Sofna, 2015). Полученные нами данные согласуются с исследованиями по определению антиоксидантной активности экстрактов растений рода *Silene*: *Silene alba subsp. Divaricata* (Taskin, 2013); *Silene conoidea*, *Silene dichotoma* и *Silene italica* (Uysal, 2019); *Silene nutan* и *Silene tatarica* (Шулькин, 2012); *Silene salsginea* Hub.-Mor (Zengin, 2018); *Silene vulgaris* (Moench) Garcke (Boukhira, 2015); *Silene caramanica* и *Silene otites* (Aygun, 2022) и *Silene wallichiana* (Mamadalieva, 2013), которые в экспериментах показали высокую способность поглощать свободные радикалы, подавлять процессы ПОЛ, оказывая выраженное антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие.

Благодаря регуляторным пептидам и выявленным на иммунокомпетентных клетках рецепторам к нейромедиаторам существует тесная функциональная взаимосвязь иммунной и центральной нервной систем (Ясенявская, 2018). К тому же, согласно исследованиям, у онкологических пациентов на фоне химиотерапии развиваются нарушения поведения в виде тревожно-депрессивных расстройств, а также нарушения когнитивных функций различной степени выраженности, в зависимости от схем лечения и возраста (Jim, 2014; Холодова, 2014; Gregorowitsch, 2019; Huehnchen, 2020).

Результаты, представленные на рисунке 2, показывают, что на фоне введения циклофосфана у животных повышается уровень тревоги и развивается депрессивное состояние. Так, в тесте «открытое поле» у мышей контрольной группы двукратно снижались показатели горизонтальной и вертикальной активности, количество актов дефекации повышалось в 1,5 раза, в тесте «подвешивание за хвост» время иммобильности животных увеличивалось на 41% по сравнению с аналогичными показателями у животных интактной группы.

Установлено, что применение на фоне иммуносупрессии экстракта сухого *S. jenseensis* в дозе 100 мг/кг снижает у животных проявления тревожности и депрессии, и, как следствие, увеличивает их двигательную и исследовательскую активность. Так, в тесте «открытое поле» у животных опытной группы I на фоне снижения количества актов дефекации на 50%, увеличивалось количество пересеченных квадратов и вертикальных стоек на 55 и 87% соответственно относительно показателей контрольных животных. На фоне введения исследуемого экстракта суммарное время иммобильности животных в тесте «подвешивание за хвост» уменьшалось на 52% относительно контроля.

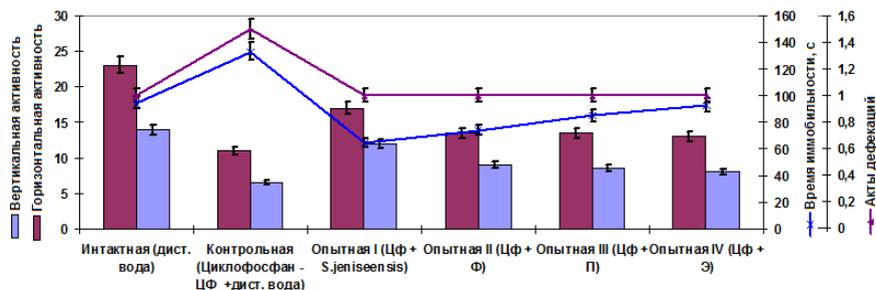


Рисунок 2 – Влияние экстракта *Silene jeniseensis* и индивидуальных веществ, полученных из *S. jeniseensis*, на поведение животных в тестах «открытое поле» и «подвешивание за хвост по Steru» при циклофосфановой иммуносупрессии

Индивидуальные соединения: флавоноид изоориентин-2''-О-рамнозид (Ф), полисахарид арабино-3,6-галактан (П) и экдистероид 20-гидроксиэкдизон (Э), выделенные из травы *S. jeniseensis*, вносят существенный вклад в проявление противотревожного и антидепрессивного эффектов исследуемого экстракта на фоне циклофосфановой иммуносупрессии (Рисунок 2). Так, у животных опытных групп II и III в тесте «открытое поле» горизонтальная активность повышалась на 23%, вертикальная активность – на 23 и 18% соответственно по сравнению с таковыми у контрольных животных. Количество актов дефекации у животных опытных групп II-IV было ниже контрольного показателя на 50%, при этом эта разница была статистически достоверна ($p \leq 0,05$) только у животных опытной группы II. Также в тесте «подвешивание за хвост» наиболее выраженное снижение (на 44%) суммарного времени иммобильности отмечали у животных, получавших Ф, тогда как введение П и Э уменьшало данный показатель относительно контроля на 36 и 30% соответственно. Полученные нами данные согласуются с исследованиями ряда авторов, показавших взаимосвязь иммуномодулирующих и нейропротективных свойств у экстракта *Ganoderma lucidum* (Cui, 2019), флавоноидов *Lophanthus anisatus*x (Хлебцова, 2014), гликопротеина из *Astragalus membranaceus* Huangqi (Xing, 2017), гипенозидов (Li, 2014) и алкалоида кофеина (Al Reef, 2018).

Иммуномодулирующие свойства индивидуальных соединений, выделенных из *Silene jeniseensis*, при циклофосфановой иммунодепрессии

В ходе изучения влияния индивидуальных соединений из *S. jeniseensis* (флавоноида изоориентин-2''-О-рамнозида, полисахарида арабино-3,6-галактана и экдистероида 20-гидроксиэкдизона) на процессы антителообразования установлено, что данные вещества восстанавливают 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 39 % и 47 % соответственно, по сравнению с теми же показателями в интактной группе. При введении Ф и Э на фоне супрессии наблюдали достоверное увеличение количества АОК в абсолютных значениях в 1,3 раза в обеих группах и при введении П - в 1,6 раза;

при расчете на 10^6 спленоцитов - в 1,4 раза в группе мышей, получавших Э и в 1,5 раза при введении Ф и П, по сравнению с данными в контрольной группе животных (Рисунок 3).

При исследовании влияния Ф, П и Э на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытуемые вещества восстанавливают индекс реакции ГЗТ в условиях циклофосфанового иммунодефицита. Введение циклофосфана приводило к снижению ИР ГЗТ на 32% по сравнению с тем же показателем в интактной группе. При введении выделенных индивидуальных соединений на фоне иммунодефицита наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 1,3 раза в опытных группах животных, получавших Ф и Э, и в 1,4 раза – в опытной группе мышей, получавших П, по сравнению с контролем (Рисунок 3).

При оценке влияния индивидуальных веществ на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши было установлено, что наибольшее стимулирующее влияние на фагоцитоз макрофагов оказывает Э, увеличивая фагоцитарный индекс в 1,5 раза по сравнению с данными в контрольной группе; в группе мышей, получавших П, наблюдалось увеличение индекса в 1,4 раза и наименьшее стимулирующее влияние отмечалось в группе животных, получавших Ф (увеличение в 1,2 раза) (Рисунок 3).

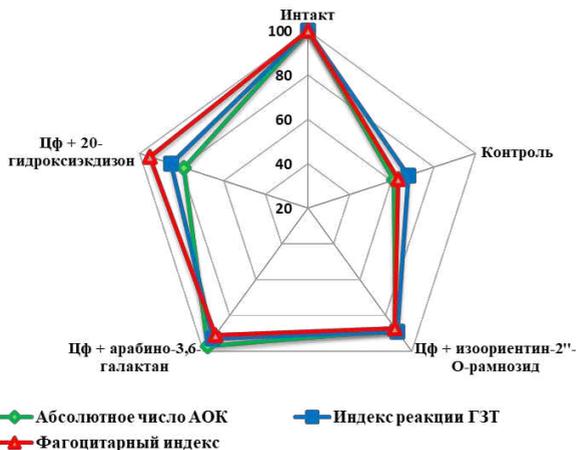


Рисунок 3 – Влияние индивидуальных веществ, полученных из *S. jenseensis*, на состояние основных звеньев иммунной системы при циклофосфановом иммунодефиците

Таким образом, наиболее выраженным иммуномодулирующим действием обладает арабино-3,6-галактан. Полученные нами данные согласуются с исследованиями многих авторов по изучению иммуномодулирующей активности полисахаридов, выделенных из смолевки обыкновенной (*Silene vulgaris*) (Porov, 1999); донника желтого (*Melilotus officinalis*) (Сычев, 2004); оболочек семян каштана конского (*Aesculus hippocastanum* L.) (Филатов, 2021); свежего и черного чеснока (*Fresh Garlic and Black Garlic*) (Li, 2017); аира болотного (*Acorus calamus* L.), астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge), софоры желтоватой (*Sophora flavescens* Soland.), зонника клубненосного (*Phlomis tuberosa* (L.) Moench), шлемника байкальского

(*Scutellaria baicalensis* Georgi), кардамона настоящего (*Elettaria cardamomum* (L.) Maton), имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Roscoe.) (Хобракова, 2012); болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.) (Ligacheva, 2020) и можжевельника скального (*Juniperus scopolorum*) (Scheperkin, 2005).

Иммуномодулирующее действие растительных полисахаридов на функциональную активность макрофагов, в основном, реализуется за счет изменения ими секреции цитокинов, стимуляции образования активных форм кислорода (АФК) и фагоцитарной активности. Сами макрофаги также могут связывать сами полисахариды и/или гликопротеины растительного происхождения посредством Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), CD14, рецептора комплемента 3 (CR3), рецептора-мусорщика (SR), маннозного рецептора (MR) и дектина-1. Помимо рецептор-опосредованной активации макрофагов, растительные полисахариды могут проникать внутрь макрофагов посредством фагоцитоза. В отличие от крахмала и гликогена, фагоцитированные молекулы полисахаридов растений не перевариваются полностью; следовательно, неполностью расщепленные полисахариды могут активировать макрофаги в качестве ко-стимулирующего сигнала (Ueno, 2017; Yin, 2019).

В наших исследованиях флавоноид изоориентин-2"-О-рамнозид оказывал равноценное стимулирующее влияние на все звенья иммунной системы. Подобные результаты получены в эксперименте И.А. Гольдиной (2020) по изучению иммуномодулирующих свойств оригинального комплекса биофлавоноидов; Э.М. Иглиной (2012) по изучению смеси флавоноидов лопанта анисового (*Lophanthus anisatus*); Н.В. Масной (2013) по оценке полифенольных соединений, полученных из цветков сафлора красильного (*Carthamus tinctorius*) и календулы лекарственной (*Calendula officinalis*). Иммуномодулирующий эффект флавоноидов, вероятно, осуществляется через внутриклеточный сигнальный путь PI3k/Akt/mTOR путем регуляции активности mTOR, подавление функции цитотоксических лимфоцитов и снижение экспрессии транскрипционного ядерного фактора (NF-κB) (Aysooda, 2019).

Экдистероид 20-гидроксиэкдизон показал наибольшее влияние на макрофагальное звено иммунитета. Иммуностропное действие экдистероидов подтверждается исследованиями в моделях иммунодефицитных состояний (острый токсический гепатит и тотальное облучение), в которых индивидуальные и суммарные экдистероидсодержащие препараты из *Silene viridiflora* L., *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica* активируют фагоцитарную активность макрофагов и усиливают процессы первичного антителообразования (Шахмурова, 2013; Shakhmurova, 2018). У экдистероидов, вероятней всего, отсутствуют специфические механизмы стимуляции иммунокомпетентных клеток, поскольку являясь природными, эволюционно сформированными лигандами, они реализуют свою биологическую активность через экдистероид ассоциированные рецепторные комплексы (Вајгуз, 2015).

Таким образом, результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о проявлении иммуномодулирующего действия биологически активных веществ: изоориентин-2"-О-рамнозида, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэкдизона, выделенных из *S. jeniseensis*, на состояние основных звеньев иммунной системы. При этом наиболее выраженным эффектом обладает арабино-3,6-галактан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе работы экспериментальные данные свидетельствуют о выраженной иммуномодулирующей активности экстракта сухого *S. jenseensis* в условиях индуцированной циклофосфамидом иммуносупрессии. Курсовое внутривенное введение мышам экстракта *S. jenseensis* в экспериментально-терапевтических дозах на фоне индуцированного иммунодефицита способствует ослаблению супрессивного действия циклофосфамида на клеточное, гуморальное и макрофагальное звенья иммунной системы, что проявлялось в увеличении индексов реакций ГЗТ и РТПХ, абсолютного и относительного числа АОК, фагоцитарного индекса и стимуляции антигенпрезентирующей функции макрофагов. Внутривенное введение опытным животным экстракта *S. jenseensis* на фоне циклофосфамида восстанавливает морфофункциональное состояние тимуса и селезенки, что проявляется в уменьшении деструктивных процессов и восстановлении структурных компонентов органов. Исследование иммуотропной активности выделенных из надземной части *S. jenseensis* индивидуальных веществ (флавоноида изоориентин-2"-О-рамнозида, полисахарида арабино-3,6-галактана и экдистероида 20-гидроксиэкдизона) при экспериментальной циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии продемонстрировало 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 из индивидуальных соединений обладает арабино-3,6-галактан. Эти данные позволяют заключить, что за иммуномодулирующий эффект экстракта *S. jenseensis* ответственны содержащиеся в нем флавоноиды, полисахариды и экдистероиды. Испытуемое растительное средство по выявленному иммунокорректирующему эффекту сопоставимо с действием референтного препарата – «Эхинацея». Экстракт *S. jenseensis* так же, как и «Эхинацея», не оказывает негативного влияния на показатели реакций клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа у интактных мышей, что характерно для истинных иммуномодуляторов, эффективных при нарушениях функционального состояния иммунной системы.

Экстракт *S. jenseensis* в диапазоне доз 50-200 мг/кг оказывает противотревожное действие в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «конфликтная ситуация по Vogel», а также антидепрессивное действие в тесте «принудительное плавание по Porsolt». Наиболее выраженное противотревожное и антидепрессивное действия исследуемый экстракт в дозе 100 мг/кг проявляет на фоне циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии, значимо увеличивая двигательную и исследовательскую активность животных в тесте «открытое поле» и суммарное время иммобильности животных в тесте «поведенческое отчаяние по Steru». Наиболее существенный вклад в проявление противотревожного и антидепрессивного эффектов исследуемого экстракта вносит флавоноид изоориентин-2"-О-рамнозид.

Имуномодулирующее действие экстракта *S. jenseensis* обусловлено его выраженными антиоксидантными свойствами при циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии (снижение содержания МДА, повышение активности каталазы и содержания восстановленного глутатиона), антиради-

кальной активностью, а также способностью стабилизировать мембраны иммунокомпетентных клеток.

Наличие выраженных иммуномодулирующих свойств у экстракта *S. jenseensis* при экспериментальной иммуносупрессии позволяет рекомендовать его для дальнейшего изучения с целью создания лекарственных средств для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний, а также проводить целенаправленный поиск новых эффективных и малотоксичных иммунокорректирующих препаратов среди растительных видов сырья, содержащих, преимущественно, флавоноиды, полисахариды и экдистероиды.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт *S. jenseensis* в экспериментально-терапевтических дозах не оказывает негативного влияния на антителообразование, клеточно-опосредованную иммунную реакцию, фагоцитоз перитонеальных макрофагов, пролиферацию КонА- и ЛПС-стимулированных лимфоцитов у интактных животных; проявляет противотревожное и антидепрессивное действия, а также стимулирует выработку и сохранность условного рефлекса в поведенческих тестах.

2. Экстракт *S. jenseensis* обладает выраженным иммуномодулирующим действием при иммунодефиците, индуцированном циклофосфамидом, увеличивая абсолютное и относительное число АОК, индексы реакций ГЗТ и РТПХ, фагоцитарный индекс, стимулируя антигенпрезентирующую функцию макрофагов, снижая степень выраженности деструктивных процессов в тимусе и селезенке с увеличением объемной доли лимфоидной ткани за счет активации митотической активности и дифференцировки лимфоцитов.

3. Иммуномодулирующий эффект экстракта *S. jenseensis* обусловлен его способностью снижать выраженность процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, стабилизировать мембраны клеток иммунной системы и повышать активность ферментов антиоксидантной защиты организма.

4. Биологически активные вещества: изоориентин-2"-О-рамнозид, арабино-3,6-галактан и 20-гидроксиэкдизон, выделенные из *S. jenseensis*, обладают иммуномодулирующей активностью в отношении основных звеньев иммунного ответа при циклофосфамид-индуцированной иммунодепрессии; наиболее выраженное действие оказывает арабино-3,6-галактан.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Khalzanova A.V., The influence of the dry extract from *Silene jenseensis* Willd on the state of the humoral immune response in experimental immunodeficiency / A.V. Khalzanova, V.B. Khobrakova, S.B. Garmayev // Proceedings of the IX International Research to Practice Conference "Traditional Medicine: Ways of Consolidation with Modern Health Care". - Ulan-Ude, 2019. – P. 123-124.
2. Халзанова А.В., Иммуномодулирующая активность экстрактов экдистероидсодержащих растений / А.В. Халзанова, Ю.А. Тугарина, В.Б. Хобракова // Сборник тезисов докладов 5 Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». - Москва, 2019. – С. 239-240.
3. Хобракова В.Б., Биомедицинские технологии использования фитопрепаратов при вторичных иммунодефицитах / В.Б.Хобракова, А.В. Халзанова, Ю.А. Тугарина, О.Л. Асалханова // Сборник тезисов Международной научной конференции «Перспективы развития биомедицинских технологий в Байкальском регионе». - Иркутск, 2019. – С.122-123.

4. Тугарина Ю.А., Иммуномодулирующая активность экстрактов смолевки енисейской и левзеи одноцветковой при экспериментальном иммунодефиците / Ю.А. Тугарина, А.В. Халзанова, В.Б. Хобракова // Материалы IV Международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов». - Кызыл, 2019. – С. 88-91.
5. Хобракова В.Б., Иммуномодулирующая активность экстракта сухого *Silene jeniseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците / В.Б. Хобракова, А.В. Халзанова, Д.Н. Оленников, С.И. Павлова, Л.Р. Абидуева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020. – Т. 64, № 1. – С. 113-117.
6. Тугарина Ю.А., Экдистероидсодержащие растительные средства - перспективные иммуномодуляторы / Ю.А. Тугарина, А.В. Халзанова, А.Ц. Будацыренова // Материалы XIX межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня». – Чита, 2020. – С. 270-271.
7. Халзанова А.В., Влияние экстрактов сухих *Silene jeniseensis* Willd и *Silene repens* Patrín на фагоцитарную активность макрофагов при экспериментальной иммуносупрессии / А.В. Халзанова, В.Б. Хобракова // Материалы II международной научно-практической конференции «Научный и инновационный потенциал развития производства, переработки и применения эфиромасличных и лекарственных растений». - Севастополь, 2020. - С. 124-127.
8. Хобракова В.Б., Перспективы использования растительных средств в качестве иммуномодуляторов / В.Б.Хобракова, А.В. Халзанова, Ю.А. Тугарина, А.Ц. Будацыренова, Л.Р. Абидуева // Научные труды Первого Национ. конгресса по фитотерапии и траволечению. – Москва, 2021. – С. 157-159.
9. Халзанова А.В., Антиоксидантная активность экстракта сухого *Slene jeniseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците / А.В. Халзанова, А.А. Торопова, В.Б. Хобракова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2021. – Т. 24, № 1. – С. 49-55.
10. Будацыренова А.Ц., Коррекция иммунодефицитных состояний с использованием лекарственных средств из растений Байкальского региона / А.Ц. Будацыренова, Ю.А. Тугарина, А.В. Халзанова, В.Б. Хобракова, Л.Р. Абидуева // Материалы IV Всеросс. конференции с международным участием, посвященной Году науки и технологий в Российской Федерации и 40-летию Института общей и экспериментальной биологии СО РАН «Разнообразии почв и биоты Северной и Центральной Азии». - Улан-Удэ, 2021. - С. 84-85.
11. Халзанова А.В., Влияние индивидуальных веществ, выделенных из *Silene jeniseensis* Willd, на фагоцитарную активность макрофагов при экспериментальном иммунодефиците / А.В. Халзанова, В.Б. Хобракова, Л.Р. Абидуева // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Растительные адаптогены в восстановления/новительной медицине». – Улан-Удэ, 2021. – С. 40-42.
12. Budatsyrenova A.Ts., Prospects for the use of herbal remedies as immunomodulators / A.Ts. Budatsyrenova, A.V. Khalzanova, Yu.A. Tugarina, V.B. Khobrakova, L.R. Abidueva // *Mongolian Journal of Integrated Medicine*. – 2021. - Vol.9., N3. - P.206.
13. Хобракова В.Б., Коррекция экстрактами растений рода *Silene* структурных изменений в иммунных органах при экспериментальной циклофосфановой иммуносупрессии В.Б. Хобракова, Я.Г. Разуваева, А.В. Халзанова, Д.Н. Оленников, Б.П. Шоболов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2022. - Т. 25, № 3. - С. 49-56.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОК – антителообразующая клетка; **АОС** – антиоксидантная система; **АФК** – активные формы кислорода; **БАВ** – биологически активные вещества; **ГЗТ** – гиперчувствительность замедленного типа; **ДМСО** – диметилсульфоксид; **ИР ГЗТ** – индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа; **КонА** – конканавалин А; **ЛПС** - липополисахарид; **МДА** – малоновый диальдегид; **П** – полисахарид арабино-3,6-галактан; **ПМ** – перитонеальные макрофаги; **ПКЛ** – приподнятый крестообразный лабиринт; **ПОЛ** – перекисное окисление липидов; **РТПХ** – реакция трансплантат против хозяина; **УРПИ** – условный рефлекс пассивного избегания; **ТБК** – тиобарбитуровая кислота; **Ф** – флавоноид изоориентин-2"-О-рамнозид; **ФИ** - фагоцитарный индекс; **ФЧ** – фагоцитарное число; **ЦНС** – центральная нервная система; **ЦФ** – циклофосфан; **Э** – экистероид 20-гидроксиэкизон; **GSH** – восстановленный глутатион.