

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ХОБРАКОВА В.Б., НИКОЛАЕВ С.М. — 2015
УДК 615.322

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «АТЕРОФИТ»

Валентина Бимбаевна Хобракова^{1,3}, Сергей Матвеевич Николаев^{1,2,3}

(¹Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Верлан; ³Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, и.о. ректора — д.т.н., проф. Н.И. Мошкин, медицинский институт, директор — д.м.н., проф. В.Е. Хитрихеев)

Резюме. В опытах на мышах линии F₁ (СВАхС57В1/6) установлено иммуномодулирующее действие растительного средства «Атерофит». Показано, что испытуемое средство способно ослаблять супрессивное действие цитостатика азатиоприна на антителогенез и клеточноопосредованную иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, что выражается в повышении иммунологических показателей.

Ключевые слова: «Атерофит», иммунитет, иммуномодулятор, иммунодефицит, азатиоприн, антителообразование, гиперчувствительность замедленного типа.

IMMUNOMODULATING PROPERTIES OF VEGETABLE REMEDY "ATEROPHYT"

V.B. Khobrakova^{1,3}, S.M. Nikolaev^{1,2,3}

(¹Institute of General and Experimental Biology of SD RAS, Ulan-Ude; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ³Buryat State University, Ulan-Ude, Russia)

Summary. The immune modulating effect of the vegetable remedy "Aterophyt" has been established in experiments on the F₁ (СВАхС57В1/6) mice. The studied remedy is capable to decrease suppressive effect of cytostatic azathioprin upon antibody genesis and cellular indirect immune reaction — hypersensitivity of slow type, that is expressed by the increasing the immune indices.

Key words: "Aterophyt", immunity, immunomodulator, immunodeficiency, azathioprin, antibody genesis, hypersensitivity of slow type.

В связи с широким распространением иммунодефицитных состояний и ограниченным перечнем лекарственных средств для их профилактики и лечения, актуален поиск новых эффективных иммуномодуляторов, обладающих мягким действием и способных воздействовать только на измененные звенья иммунной системы [9]. В этом плане перспективными являются лекарственные средства растительного происхождения. Преимущество лекарственных растений заключается в том, что они действуют на организм всем комплексом содержащихся в них веществ [1,3,7]. Объектом настоящего исследования явилось комплексное растительное средство, условно названное «Атерофит». В состав «Атерофита» входят цветки *Calendula officinalis* L., плоды *Crataegus sanguinea* Pall., корни *Scutellaria baicalensis* Georgi, плоды *Malus baccata* (L.) Borkh., семена *Lactuca sativa* L., корневища *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., цветки и плоды *Rosa sp.*, слоевище *Cetraria islandica* (L.) Ach. и др.

Цель работы: определение иммуномодулирующих свойств растительного средства «Атерофит» в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на мышах самцах линии F₁ (СВАхС57В1/6) массой 18-20 г. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР № 755 от 12.08.77 г.) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом.

Действие исследуемого средства было изучено на интактных животных и мышах, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азати-

оприном, который вводили контрольной группе животных в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней [2].

Отвар «Атерофит» вводили 1 опытной группе мышей на фоне азатиоприна и 2 опытной группе интактных мышей в объеме 10 мл/кг перорально 1 раз в сутки в течение 14 дней. Интактная группа животных получала воду очищенную по аналогичной схеме.

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А.И. Cunningham (1965) [10]. Мышей иммунизировали внутрибрюшинно эритроцитами барана (ЭБ) в дозе 2 × 10⁸ клеток/мышь. Величину иммунного ответа оценивали по числу АОК на селезенку и на 10⁶ клеток с ядрами на 5-е сутки после иммунизации.

Состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ [6]. Мышей сенсибилизировали внутрибрюшинным введением 0,1%-ой взвеси ЭБ в физиологическом растворе. На 4-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки вводили разрешающую дозу антигена — 50 мкл 50%-ой взвеси ЭБ. В контралатеральную лапку инъецировали физиологический раствор в том же объеме. Оценку реакции ГЗТ проводили спустя 24 часа по разнице массы опытной и контрольной лапок.

Значимость различий между указанными параметрами среди опытной и контрольной групп животных оценивали с помощью непараметрического критерия U Манна-Уитни. Различия считали значимыми при вероятности 95% (p ≤ 0,05) [4, 5].

Результаты и обсуждение

При исследовании влияния «Атерофита» на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытуемое средство восстанавливает индекс реакции ГЗТ (ИР ГЗТ) в условиях азатиоприновой иммуносу-

прессии. Введение азатиоприна приводило к снижению ИР ГЗТ на 39% по сравнению с тем же показателем в интактной группе (табл. 1). При введении испытуемого средства на фоне иммунодепрессии наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 1,5 раза по сравнению с контролем. При введении «Атерофита» интактным животным установлено, что данное средство не изменяет показатели клеточного иммунитета у интактных животных.

Таблица 1
Влияние «Атерофита» на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

Группы животных	ИР ГЗТ, %
Интактная (n=10)	32,42±3,18
Контрольная (Азатиоприн — Аз) (n=10)	19,77±1,40
Опытная 1 (Аз+ «Атерофит») (n=10)	29,84 ±0,92*
Опытная 2 («Атерофит») (n=10)	30,26±2,21

Примечание: здесь и далее n — количество животных в группе, * — означает, что разница существенна (p<0,05) по сравнению с контролем.

Полученные результаты по оценке влияния «Атерофита» на состояние гуморального звена иммунного ответа показали, что исследуемое фитосредство устраняет азатиоприновую иммуносупрессию, что проявляется в увеличении абсолютного и относительного количества АОК в 1,5 и 1,8 раза, соответственно, по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2
Влияние «Атерофита» на антителообразование

Группы животных	Количество АОК	
	на селезенку	на 10 ⁶ спленоцитов
Интактная (n=10)	66591±4997	166±13
Контрольная (Азатиоприн — Аз) (n=8)	40717±3387	99±8
Опытная 1 (Аз+ «Атерофит») (n=10)	61875±3750*	181±17*
Опытная 2 («Атерофит») (n=10)	59793±2174	154±12

При введении «Атерофита» интактным животным установлено, что данное средство не изменяет показатели гуморального иммунитета у интактных животных.

Таким образом, «Атерофит» способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа.

Исследуемое средство не изменяет показатели иммунитета интактных животных, это свойство присуще лишь истинным иммуномодуляторам, обладающим активностью только в условиях повреждения иммунитета.

Установленное иммуномодулирующее действие испытуемого средства обусловлено наличием широкого спектра биологически активных веществ. В частности, корни шлемника байкальского, плоды миробалана хебула, древесина лиственницы сибирской, трава плаунбаранца содержат полифенольные соединения, обладающие выраженными иммуномодулирующими свойствами. Кроме того, за иммуномодулирующий эффект, по-видимому, ответственны полисахариды, содержащиеся в слоевище цетрарии исландской, траве донника лекарственного, плодах яблони ягодной, семенах салата посевного, корнях пиона уклоняющегося; тритерпеновые сапонины, содержащиеся в цветках скабиозы вечноной, корневищах солодки уральской; эфирные масла, содержащиеся в бутонах гвоздики ароматной, корнях валерианы лекарственной, семенах ореха мускатного и элеттарии кардамона; витамины, каротиноиды, содержащиеся в плодах шиповника, боярышника кроваво-красного и яблони ягодной, семенах салата посевного, цветках календулы лекарственной. Как известно из данных литературы, все перечисленные биологически активные вещества обладают иммуномодулирующими свойствами [1, 3, 8, 11, 12, 13].

Полученные данные позволяют заключить, что растительное средство «Атерофит» является эффективным иммуномодулирующим средством, что позволяет рекомендовать его для дальнейшего изучения с целью создания новых растительных иммуномодулирующих препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 04.06.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакуридзе А.Д., Курцикидзе М.Ш., Писарев В.М. и др. Иммуномодуляторы растительного происхождения // Химико-фармацевтический журнал. — 1993. — № 8. — С. 43-47.
2. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. — М., 1985. — 256 с.
3. Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Моругова Т.В., Самигуллина Л.И. Растения, стимулирующие иммунитет. — Уфа, 2005. — 96 с.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М., 1990. — 352 с.
5. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76, № 1. — С. 5-8.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. — М., 2005. — С. 80.
7. Токешова Л.Е. Лекарственные растения и их препараты, используемые в качестве иммуномодуляторов // Materials of the II International Conference "Natural Products: Chemistry, Technology and Medicinal Perspectives". — Алматы, 2007. — С. 161.

8. Толкачев О.Н., Шипулина Л.Д., Шейченко О.П. Новые растительные полифенолы — активные противовирусные агенты и иммуномодуляторы // Int. J. Immunorehabil. — 1999. — № 14. — С. 9.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // Российский аллергологический журнал. — 2005. — № 4. — С. 30-43.
10. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. — 1965. — Vol.207. — № 5001. — P.1106-1107.
11. Plohmman B., Bader G., Hiller K. et.al. Immunomodulatory and antitumoral effects of triterpenoid saponins // Pharmazie. — 1997. — Vol. 52. — № 12. — P. 953-957.
12. Schepetkin I.A., Quinn M.T. Botanical polysaccharides: macrophage immunomodulation and therapeutic potential // Int. Immunopharmacol. — 2006. — Vol. 6. — P. 317-333.
13. Xie G., Schepetkin I.A., Quinn M.T. Immunomodulatory activity of acidic polysaccharides isolated from *Tanacetum vulgare* L. // Int. Immunopharmacol. — 2007. — Vol. 7, № 13. — P. 1639-1650.

REFERENCES

1. Bakuridze A.D., Kurtsikidze M.Sh., Pisarev V.M., et al. Immunomodulators of plant origin // Khimiko-Farmatsevticheskij zhurnal. — 1993. — №8. — P. 43-47. (in Russian)
2. Lazareva D.N., Alekhin E.K. Immune stimulants. —

Moscow, 1985. — 256 p. (in Russian)

3. Lazareva D.N., Plechev V.V., Morugova T.V., Samigullina L.I. Plants, stimulating immunity. — Ufa, 2005. — 96 p. (in Russian)

4. Lakin G.Ph. Biometrics. — Moscow, 1990. — 352 p. (in Russian)
5. Majboroda A.A., Kalyagin A.N., Zobnin Yu.V., Scherbatikh A.V. Modern approaches to preparation of original article for scientific journal of the medical and biologic orientation in a view of the concept «Evidence-Based Medicine» // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2008. — Vol. 76 (1). — P.5-8. (in Russian)
6. Instructions to experimental (pre-clinical) studies of new pharmacological substances / Ed. R.U. Khabriev. — Moscow, 2005. — P. 80. (in Russian)
7. Tokeshova L.E. Medicinal plants and their preparations used as immunomodulators // Materials of the II International Conference “Natural Products: Chemistry, Technology and Medicinal Perspectives”. — Almaty, 2007. — P. 161. (in Russian)
8. Tolkachev O.N., Shipulina L.D., Sheichenko O.P. New plant polyphenols — active antiviral agents and immunomodulators //

- Int. J. Immunorehabil. — 1999. — №14. — P. 9. (in Russian)
9. Khaitov P.M., Pinegin B.V. Modern immunomodulators. Classification, mechanism of action // Russian allergological journal. — 2005. — № 4. — P. 30-43. (in Russian)
10. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. — 1965. — Vol. 207. № 5001. — P.1106-1107.
11. Plohmann B., Bader G., Hiller K., et.al. Immunomodulatory and antitumoral effects of triterpenoid saponins // Pharmazie. — 1997. — Vol. 52. № 12. — P. 953-957.
12. Schepetkin I.A., Quinn M.T. Botanical polysaccharides: macrophage immunomodulation and therapeutic potential // Int. Immunopharmacol. — 2006. — Vol. 6. — P. 317-333.
13. Xie G., Schepetkin I.A., Quinn M.T. Immunomodulatory activity of acidic polysaccharides isolated from *Tanacetum vulgare* L. // Int. Immunopharmacol. — 2007. — Vol. 7, № 13. — P. 1639-1650.

Информация об авторах: Хобракова Валентина Бимбаевна — д.б.н., доцент, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, ОБАВ, тел. (3012) 433463, e-mail: val0808@mail.ru; Николаев Сергей Матвеевич — д.м.н., профессор.

Information about the authors: Khobrakova Valentina B. — PhD, DSc, associate professor, 670047, Russia, Ulan-Ude, Sakhiyanova str. 6, tel. (3012) 433463, fax (3012) 433034, e-mail: val0808@mail.ru; Nikolaev Sergei M. — MD, PhD, DSc, professor.

© БУДАЕВА Е.Р., ХОБРАКОВА В.Б. — 2015
УДК 615.32:612.017.1

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА *GENTIANA ALGIDA* PALL

Евдокия Ринчиновна Будаева¹, Валентина Бимбаевна Хобракова^{1,2}

(¹Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов; ²Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, и.о. ректора — д.т.н., проф. Н.И. Мошкин)

Резюме. В опытах на крысах линии Wistar установлена антиоксидантная активность сухого экстракта *Gentiana algida* Pall. при экспериментальной иммуносупрессии, вызванной азатиоприном. Выявлено, что испытуемый экстракт в дозе 200 мг/кг снижает содержание малонового диальдегида в 1,86 раза и увеличивает активность каталазы в гомогенате селезенки в 1,41 раза по сравнению с уровнем супрессии. Эффективность исследуемого средства обусловлена высоким содержанием входящих в его состав полифенольных соединений, преимущественно, флавоноидов — ориентина, изоориентина, обладающих выраженной антиоксидантной активностью.

Ключевые слова: сухой экстракт горечавки холодной, цитостатик азатиоприн, малоновый диальдегид, антиоксидантная система, каталаза.

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE DRY EXTRACT FROM *GENTIANA ALGIDA* PALL

E.R. Budaeva¹, V.B. Khobrakova^{1,2}

(¹Institute of General and Experimental Biology of SD RAS, Ulan-Ude; ²Buryat State University, Ulan-Ude, Russia)

Summary. The antioxidant activity of the dry extract from *Gentiana algida* Pall has been established in experimental immunosuppression induced by azathioprine in experiments on the Wistar rats. The extract in experimental-therapeutic dose of 200 mg/kg is capable to decrease 1.86 times the malonic dialdehyde and capable to increase 1.41 times catalase activity in spleen homogenate in comparison with the level of suppression. The effect of the studied remedy is due to the high content of polyphenolic compounds, mainly flavonoids - orientin, izoorientin, with pronounced antioxidant activity.

Key words: dry extract from *Gentiana algida* Pall, cytostatic azathioprin, malonic dialdehyde, antioxidant system, catalase.

В развитии иммунодефицитных состояний важное значение имеет повышение процессов перекисного окисления липидов и снижение активности ферментов антиоксидантной защиты организма. В процессе образования токсичных перекисных свободных радикалов и активированных форм кислорода (при различных патологических состояниях организма) повреждаются не только структуры, которые метаболически подлежат инактивации, но и важные структурные и функциональные белки и липиды, ферментные и мембранные системы клеток, что приводит к подавлению функциональной активности иммунокомпетентных клеток и возникновению иммунопатологических процессов [2]. Исходя из вышеизложенного, возникает необходимость продолжения поиска препаратов, обладающих иммунопротекторным и антиоксидантным действием, безвредных для организма, эффективных при применении в условиях вторичных иммунодефицитов.

Объектом настоящего исследования явился сухой экстракт (ЭГХ) из надземной части горечавки холодной (*Gentiana algida* Pall.). ЭГХ обладает противовоспалительной, антибактериальной активностью [5]. Надземная часть растения содержит флавоноиды, которые обуславливают антиоксидантное действие [4].

Нами установлена выраженная иммуномодулирующая активность сухого экстракта в отношении показателей клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при экспериментальной азатиоприновой иммуносупрессии [1].

Целью настоящего исследования явилось определение влияния сухого экстракта горечавки холодной на уровень продуктов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты организма в условиях иммуносупрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном.