

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ *RHAPONTICUM UNIFLORUM* И *SERRATULA CENTAUROIDES* НА МОДЕЛИ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

РЕЗЮМЕ

Маркова К.В.^{1,2},
Торопова А.А.¹,
Разуваева Я.Г.¹,
Оленников Д.Н.¹

¹ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 8, Россия)

² ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Маркова Кристина Владимировна,
e-mail: kriskartland@gmail.com

Цель исследования: оценить противоишемическое действие экстрактов сухих *Serratula centauroides* и *Rhaponticum uniflorum* при билатеральной окклюзии сонных артерий.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на 77 крысах линии Вистар. Экстракты сухие *Rh. uniflorum* и *S. centauroides* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили животным внутрижелудочно в течение 14 дней до проведения билатеральной окклюзии сонных артерий. Для оценки противоишемического действия исследуемых средств определяли общую смертность, динамику выживаемости, время жизни, неврологический статус животных с помощью модифицированной шкалы McGraw и степень гидратации головного мозга.

Результаты исследования. Установлено, что наименьший процент гибели (в 2,8 раза; $p \leq 0,05$) отмечается у животных, получавших *S. centauroides* в дозе 200 мг/кг, относительно контроля. Наиболее выраженное статистически значимое увеличение продолжительности жизни выявляется у животных, получавших *S. centauroides* в дозах 100 и 200 мг/кг (на 46 и 52 % соответственно) и *Rh. uniflorum* в дозе 100 мг/кг (на 64 %), относительно показателя контрольных животных. Неврологический дефицит был менее выражен у животных, получавших *S. centauroides* в дозе 200 мг/кг. Уменьшение уровня гидратации головного мозга наблюдали в опытных группах животных, получавших *Rh. uniflorum* в дозе 100 и 200 мг/кг и *S. centauroides* в дозе 100 мг/кг.

Заключение. Экстракты сухие *S. centauroides* и *Rh. uniflorum* оказывают противоишемическое действие при билатеральной окклюзии сонных артерий, снижая процент гибели животных, увеличивая продолжительность их жизни, уменьшая степень неврологического дефицита и выраженность отёка головного мозга.

Ключевые слова: экстракт сухой *Serratula centauroides* L., *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC., противоишемическое действие, ишемия, головной мозг, белые крысы

Статья получена: 28.09.2021

Статья принята: 21.02.2022

Статья опубликована: 21.03.2022

Для цитирования: Маркова К.В., Торопова А.А., Разуваева Я.Г., Оленников Д.Н. Исследование противоишемического действия экстрактов сухих *Rhaponticum uniflorum* и *Serratula centauroides* на модели билатеральной окклюзии сонных артерий. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 28-36. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.4

STUDYING OF THE ANTI-ISCHEMIC ACTION OF *RHAPONTICUM UNIFLORUM* AND *SERRATULA CENTAUROIDES* DRY EXTRACTS ON A MODEL OF BILATERAL OCCLUSION OF THE CAROTID ARTERIES

Markova K.V.^{1,2},
Toropova A.A.¹,
Razuvaeva Ya.G.¹,
Olennikov D.N.¹

¹ Institute of General and Experimental Biology of the Siberian Branch of the RAS (Sakhyanovoy str. 6, Ulan-Ude 670047, Russian Federation)

² Banzarov Buryat State University (Smolina str. 24a, Ulan-Ude 670000, Russian Federation)

Corresponding author:
Kristina V. Markova,
e-mail: kriskartland@gmail.com

ABSTRACT

The aim of the study to evaluate the anti-ischemic effect of *Serratula centauroides* and *Rhaponticum uniflorum* dry extracts for bilateral carotid artery occlusion.

Materials and methods. The studies were carried out on 77 Wistar rats. *Rh. uniflorum* and *S. centauroides* dry extracts at doses 50, 100, 200 mg/kg were administered intragastrically for 14 days prior to bilateral occlusion of the carotid arteries. To assess the anti-ischemic effect of the investigated agents, the total mortality, the dynamics of survival, the survival time, the animals' neurological status were determined using a modified McGraw scale and the brain hydration degree.

Results. *S. centauroides* at a dose 200 mg/kg reduced the percentage of animals' death by 2.8 times ($p \leq 0.05$) compared with the control. Life expectancy in animals treated with *S. centauroides* at doses 100 and 200 mg/kg and *Rh. uniflorum* at dose 100 mg/kg increased by 46, 52 and 64 %, respectively, compared to the control. The neurological deficit lowest severity was observed in animals treated with *S. centauroides* at dose 200 mg/kg. The most pronounced statistically significant decrease in the brain hydration level was observed in animals treated with *Rh. uniflorum* at doses 100 and 200 mg/kg and *S. centauroides* at dose 100 mg/kg.

Conclusion. *S. centauroides* and *Rh. uniflorum* dry extracts have an anti-ischemic effect in cerebral ischemia.

Key words: *Serratula centauroides* L. dry extract, *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC., dry extract, anti-ischemic effect, ischemia, brain, rats

Received: 28.09.2021
Accepted: 21.02.2022
Published: 21.03.2022

For citation: Markova K.V., Toropova A.A., Razuvaeva Ya.G., Olennikov D.N. Studying of the anti-ischemic action of *Rhaponticum uniflorum* and *Serratula centauroides* dry extracts on a model of bilateral occlusion of the carotid arteries. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 28-36. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.4

Известно, что ишемия головного мозга вызывает тяжёлые гистопатологические повреждения и связанные с ними поведенческие нарушения. Вследствие церебральной ишемии нарушается перфузия средней мозговой артерии, что приводит к дегенерации нейронов в гиппокампе, коре больших полушарий и других структурах головного мозга [1, 2], что играет значимую роль в нарушении когнитивных функций и психических процессов [3]. Лечение заболеваний центральной нервной системы и период реабилитации в тяжёлых случаях требуют большого периода времени, а также длительных курсов приёма лекарственных препаратов, во время проведения которых высок риск развития побочных эффектов и токсических реакций [4]. В связи с этим, в комплексном лечении и профилактике заболеваний нервной системы перспективным является применение средств растительного происхождения, длительный приём которых в меньшей степени вызывает побочные реакции, а благодаря широкому комплексу биологически активных веществ фитопрепараты способны оказывать полимодальный эффект на нервную систему [4, 5].

Перспективными в данном направлении являются многолетние растения, относящиеся к семейству *Asteraceae* – *Serratula centauroides* L. и *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC., обладающие высоким содержанием экидистероидов и других биологически активных веществ [6]. Данные растения произрастают на территории России (Дальний Восток и Сибирь), а также в Северной Монголии и на протяжении многих лет применяются в традиционной тибетской, монгольской и китайской медицине в качестве лекарственных средств, повышающих устойчивость человека к психическим и физическим нагрузкам [7].

По данным ранее проведённых исследований, экстракты сухие *S. centauroides* и *Rh. uniflorum*, полученные из надземной части, способствуют повышению устойчивости организма к интенсивным физическим нагрузкам и кислородному дефициту различного генеза. Данные экстракты повышают ориентировочно-исследовательскую активность, снижают уровень эмоциональности и тревожности, кроме того, стимулируют когнитивные функции у животных [8, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить противоишемическое действие экстрактов сухих из надземной части *Serratula centauroides* L. и *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. при билатеральной окклюзии сонных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экстракты сухие получены из высушенного растительного сырья, собранного в Республике Бурятия. Для производства экстрактов использованы листья *Rh. uniflorum* и *S. centauroides*. Количественную стандартизацию экстрактов сухих проводили с помо-

щью метода высокоэффективной хроматографии с УФ-детектированием и определяли содержание 20-гидроксиэкидизона. Содержание 20-гидроксиэкидизона составило не менее 3 % в экстракте сухом *Rh. uniflorum* и не менее 2 % в экстракте сухом *S. centauroides*. Известно, что наиболее выраженное действие на нервную систему исследуемые экстракты оказывают в дозах 50, 100 и 200 мг/кг [6, 8, 9].

Исследования выполнены на 77 сертифицированных белых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой 160–180 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199Н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались в одинаковых условиях, по 10 особей в клетке, со свободным доступом к воде и пище. До начала исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были разделены на группы по принципу рандомизации. Исследовательскую работу проводили в соответствии с «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН.

Животные были распределены на 8 групп: интактная, контрольная и шесть опытных; количество животных в каждой группе отражено в таблице 1. Животным I–III опытных групп внутрижелудочно вводили водный раствор экстракта сухого *S. centauroides* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, животным IV–VI опытных групп – водный раствор экстракта сухого *Rh. uniflorum* в аналогичных дозах соответственно в течение 14 дней, последнее введение осуществлялось за час до проведения билатеральной окклюзии сонных артерий. Животным интактной и контрольной групп вводили эквивалентное количество воды очищенной. На 14-е сутки эксперимента крысам проводили билатеральную окклюзию сонных артерий путём последовательной окклюзии левой и правой общих сонных артерий наложением лигатур (натрия тиопентал, внутрибрюшинно, 40 мг/кг) [10]. У животных интактной группы не проводили перевязку сосудов. За оперированными животными наблюдали в течение 24 часов.

Для оценки противоишемического действия исследуемых средств определяли общую смертность, динамику выживаемости, время жизни, неврологический статус животных с помощью шкалы McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной (1996 г.) [11] и степень гидратации головного мозга. Для оценки выживаемости была построена кривая, которая определялась как вероятность выживания $S(t)$ в течение заданного промежутка времени с учётом небольших интервалов времени [10]. Также в процессе сравнения полученных результатов использовалась медиана выживаемости – время, до которого доживает половина животных из группы [10]. Крыс, выживших через 24 часа после билатеральной окклюзии сонных артерий, декапитировали под лёгким эфирным наркозом и определяли у них степень гидратации головного мозга. Для оценки выраженности отёка головного мозга его взвешивали в сыром виде, а затем – в высушен-

ном до постоянной массы. Степень гидратации головного мозга (%) высчитывали по формуле: масса сырого мозга – масса сухого мозга/масса сырого мозга × 100 %.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Для анализируемых признаков предварительно оценивали соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различий между контрольной и опытными группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (Q1; Q3)) и t-критерий Стьюдента (нормальное распределение представлено в виде средней арифметической (*M*) и ошибки средней арифметической (*m*)). Достоверность различий между опытными группами определяли с помощью ANOVA. Различия считали достоверными при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведённого исследования выявлено, что наиболее высокий процент гибели животных после билатеральной окклюзии общих сонных артерий отмечается в контрольной группе и в группе животных, получавших экстракт сухой *S. centauroides* в дозе 50 мг/кг (опытная группа I) (табл. 1). При этом гибель большинства контрольных животных происходила в первой половине суток (рис. 1), вследствие чего медиана выживаемости в группе контроля составляет 12,5 ч против 21 ч в I опытной группе. В IV и VI опытных группах животных, получавших экстракт сухой *Rh. uniflorum* в дозах 50 и 200 мг/кг соответственно, уровень смертности в 1,4 раза ниже, чем в контроле. Медиана выживаемости

в VI опытной группе составляет 15 ч против 22,5 ч в IV опытной группе. Во II и V опытных группах, получавших исследуемые экстракты в дозе 100 мг/кг, процент гибели животных ниже в 1,6 раза контрольного показателя, и в данных опытных группах медиана выживаемости не определяется. Наименьшая смертность на фоне билатеральной окклюзии общих сонных артерий наблюдается у животных III опытной группы, получавших экстракт сухой *S. centauroides* в дозе 200 мг/кг, в частности процент гибели животных ниже в 2,8 раза ($p \leq 0,05$) контрольного показателя (рис. 1).

Установлено, что применение экстрактов сухих *S. centauroides* и *Rh. uniflorum* в исследуемых дозах способствует удлинению продолжительности жизни животных на фоне билатеральной окклюзии сонных артерий (рис. 2). На фоне введения исследуемых экстрактов в дозе 50 мг/кг средняя продолжительность жизни повышается на 32–40 % по сравнению с группой контрольных животных. Наиболее выраженное статистически значимое увеличение продолжительности жизни отмечается у животных, получавших экстракт сухой *S. centauroides* в дозах 100 и 200 мг/кг (на 46 и 52 % соответственно) и экстракт сухой *Rh. uniflorum* в дозе 100 мг/кг (на 64 %), относительно показателя контрольных животных. Показатель времени жизни в VI опытной группе наиболее низкий их всех опытных групп, отсутствует статистически значимое различие с группой контрольных животных. При сравнении показателей среди опытных групп выявлено, что продолжительность жизни в группах, получавших экстракты *S. centauroides* 200 мг/кг и *Rh. uniflorum* 100 мг/кг, выше, чем в группе животных, получавших *Rh. uniflorum* 200 мг/кг, в среднем в 1,3 и 1,5 раза соответственно.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что наиболее выраженный неврологический дефицит отмечается у животных контрольной группы. Среди

ТАБЛИЦА 1
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ *SERRATULA CENTAUROIDES* И *RHAPONTICUM UNIFLORUM* НА УРОВЕНЬ СМЕРТНОСТИ ПОСЛЕ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

TABLE 1
INFLUENCE OF *SERRATULA CENTAUROIDES* AND *RHAPONTICUM UNIFLORUM* DRY EXTRACTS ON MORTALITY AFTER SEQUENTIAL OCCLUSION OF THE COMMON CAROTID ARTERIES

Группа животных	Количество погибших животных / количество животных в группе
Интактная группа (ложнооперированные)	0/12
Контрольная группа (ишемия + H ₂ O)	7/10
Опытная группа I (ишемия + <i>S. centauroides</i> , 50 мг/кг)	7/10
Опытная группа II (ишемия + <i>S. centauroides</i> , 100 мг/кг)	4/9
Опытная группа III (ишемия + <i>S. centauroides</i> , 200 мг/кг)	3/12*
Опытная группа IV (ишемия + <i>Rh. uniflorum</i> , 50 мг/кг)	5/9
Опытная группа V (ишемия + <i>Rh. uniflorum</i> , 100 мг/кг)	4/9
Опытная группа VI (ишемия + <i>Rh. Uniflorum</i> , 200 мг/кг)	5/10

Примечание. * – различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой при $p < 0,05$ (критерий Фишера).

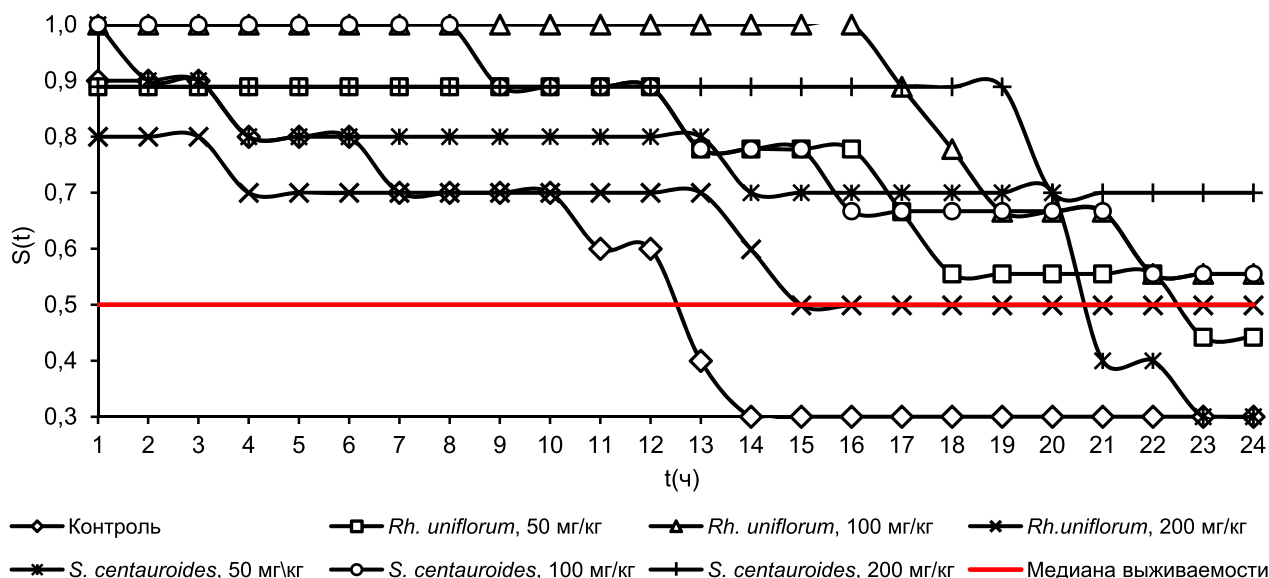


РИС. 1.
Влияние экстрактов сухих *Serratula centauroides* и *Rhaponticum uniflorum* на динамику выживаемости после билатеральной окклюзии сонных артерий

FIG. 1.
Influence of *Serratula centauroides* and *Rhaponticum uniflorum* dry extracts on the survival dynamics after sequential bilateral occlusion of the carotid arteries

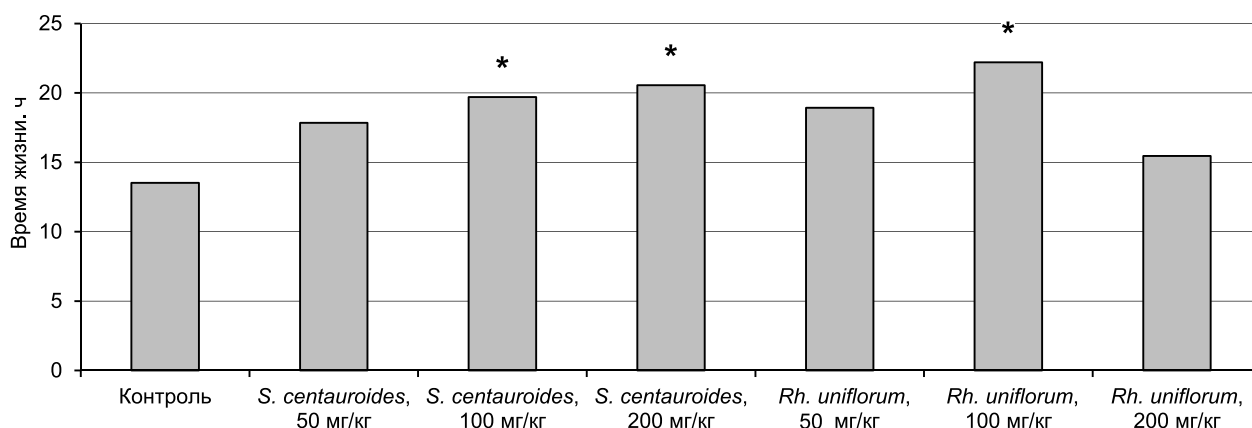


РИС. 2.
Влияние экстрактов сухих *Serratula centauroides* и *Rhaponticum uniflorum* на продолжительность жизни после билатеральной окклюзии общих сонных артерий (* – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю)

FIG. 2.
Influence of *Serratula centauroides* and *Rhaponticum uniflorum* dry extracts on life expectancy after sequential occlusion of the common carotid arteries (* – $p \leq 0.05$ relative to control)

критериев неврологического статуса у контрольных животных присутствовали признаки пареза конечностей, двухстороннего птоза и коматозного состояния, тогда как в опытных группах неврологический дефицит характеризовался в большинстве случаев слабостью конечностей и односторонним полуптозом. У животных, получавших экстракт сухой *S. centauroides* в дозе 100 мг/кг и экстракт сухой *Rh. Uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг, степень неврологического дефицита была в среднем на 25 % меньше таковой в контроле. Наименьшая выраженность неврологического дефицита наблюдалась у животных III опытной группы, получавших экстракт *S. centauroides* в дозе 200 мг/кг, в 4,0 раза ниже в сравнении с контролем (табл. 2).

Установлено, что билатеральная окклюзия сонных артерий приводит к развитию отёка головного мозга (табл. 3), о чем свидетельствует высокая степень гидратации у животных контрольной группы, по сравнению с показателями ложнооперированных животных. Наиболее выраженное статистически значимое уменьшение уровня гидратации головного мозга, в сравнении с контролем, наблюдали у животных опытных групп, получавших *Rh. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг и *S. centauroides* в дозе 100 мг/кг.

Известно, что развитие отёка головного мозга связано с выработкой нейротоксичных веществ (NO и метаболитов арахидоновой кислоты), возникающей из-за избыточной синтеза IL-1α и других цитокинов [12]. Сни-

ТАБЛИЦА 2
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ
SERRATULA CENTAUROIDES* И *RHAPONTICUM UNIFLORUM
НА РАЗВИТИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПОСЛЕ
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ДВУСТОРОННЕЙ ОККЛЮЗИИ
СОНЫХ АРТЕРИЙ (МЕ (Q1; Q3))

TABLE 2
INFLUENCE OF *SERRATULA CENTAUROIDES*
AND *RHAPONTICUM UNIFLORUM* DRY EXTRACTS
ON THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DEFICITS
AFTER SEQUENTIAL BILATERAL OCCLUSION
OF THE CAROTID ARTERIES (ME (Q1; Q3))

Группа животных	Неврологический дефицит, баллы
Интактная группа (ложнооперированные)	0
Контрольная группа (ишемия + H ₂ O)	10 (4; 10)**
Опытная группа I (ишемия + <i>S. centauroides</i> , 50 мг/кг)	10 (5,5; 10)
Опытная группа II (ишемия + <i>S. centauroides</i> , 100 мг/кг)	7,7 (2,5; 10)
Опытная группа III (ишемия + <i>S. centauroides</i> , 200 мг/кг)	2,5 (1,5; 8,5)*
Опытная группа IV (ишемия + <i>Rh. uniflorum</i> , 50 мг/кг)	10 (1,5; 10)
Опытная группа V (ишемия + <i>Rh. uniflorum</i> , 100 мг/кг)	7,0 (1,5; 10)
Опытная группа VI (ишемия + <i>Rh. uniflorum</i> , 200 мг/кг)	6,7 (1; 10)*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p \leq 0,01$ по отношению к интакту.

ТАБЛИЦА 3
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ
SERRATULA CENTAUROIDES* И *RHAPONTICUM UNIFLORUM
НА ФОРМИРОВАНИЕ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПОСЛЕ ОККЛЮЗИИ ОБЩИХ СОНЫХ АРТЕРИЙ ($M \pm m$)

TABLE 3
INFLUENCE OF *SERRATULA CENTAUROIDES*
AND *RHAPONTICUM UNIFLORUM* DRY EXTRACTS
ON THE FORMATION OF CEREBRAL EDEMA
AFTER SEQUENTIAL OCCLUSION OF THE COMMON
CAROTID ARTERIES ($M \pm m$)

Группа животных	Степень гидратации мозга, %
Интактная группа (ложнооперированные)	60,20 ± 0,86
Контрольная группа (ишемия + H ₂ O)	66,25 ± 0,67**
Опытная группа I (ишемия + <i>S. centauroides</i> , 50 мг/кг)	64,44 ± 0,80
Опытная группа II (ишемия + <i>S. centauroides</i> , 100 мг/кг)	62,10 ± 0,57*
Опытная группа III (ишемия + <i>S. centauroides</i> , 200 мг/кг)	62,71 ± 0,87
Опытная группа IV (ишемия + <i>Rh. uniflorum</i> , 50 мг/кг)	62,73 ± 2,23
Опытная группа V (ишемия + <i>Rh. uniflorum</i> , 100 мг/кг)	61,50 ± 1,24*
Опытная группа VI (ишемия + <i>Rh. uniflorum</i> , 200 мг/кг)	62,30 ± 1,18*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p \leq 0,01$ по отношению к интакту.

жение степени гидратации головного мозга, вероятно, связано с содержанием в исследуемых растениях арбутина [12, 13]. Арбутин способствует активации супероксиддисмутазы (СОД) и глутатион-пероксидазы, подавляет транскрипцию многих провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (TNFα) [14]. Также арбутин способен подавлять перекисное окисление линолевой кислоты и утилизировать свободные радикалы, что замедляет развитие ишемии и её последствий [15]. Глюкоза, в свою очередь, обладая антиоксидантной активностью, усиливает эффект арбутина [15].

Известно, что ишемия мозга вызывает каскадные реакции с чрезмерной выработкой активных форм кис-

лорода (АФК). Врождённый антиоксидантный потенциал не может нейтрализовать АФК и сохранить окислительно-восстановительный баланс. В случае отсутствия кислорода окислительно-восстановительные процессы останавливаются, что приводит к резкому снижению выработки АТФ [3, 16, 17]. Происходит прекращение работы аэробного и активация анаэробного пути утилизации глюкозы с образованием молочной кислоты, а также нарушается баланс гомеостаза ионов Ca²⁺, Na⁺, АДФ в нервных клетках, вследствие чего возникает чрезмерное производство митохондриями свободных радикалов [16, 17]. Таким образом, развивается окислительный стресс, способствующий структурным повреждени-

ям биологических мембран в клетках головного мозга [18]. Кроме того, окислительный стресс приводит к активации митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs) и избыточной выработке цитокинов. MAPKs, в свою очередь, связана с запуском транскрипции различных генов апоптоза [19].

Противоишемическое действие исследуемых экстрактов обусловлено содержанием в них большого количества биологически активных веществ – экистероидов, флавоноидов, полисахаридов, полифенолов, терпеноидов и т. д. Перечисленные биологически активные вещества обладают выраженным антиоксидантным эффектом и способны оказывать действие на развитие ишемического процесса в тканях – влиять на выработку цитокинов, фактора некроза опухоли, предотвращая выработку нейротоксичных веществ, уменьшая образование АФК. Так, флавоноиды, содержащиеся в исследуемых экстрактах, такие как лютеолин, апигенин, кверцетин, способны ингибировать данные процессы в клетках, снижая уровень АФК и предотвращая развитие воспалительного процесса в нервной ткани [20]. Также высокой антиоксидантной и адаптогенной активностью обладает 20-гидроксиэкидизон, содержащийся в большом количестве в исследуемых экстрактах. Действуя через мембранные рецепторы GPCR, 20-гидроксиэкидизон восстанавливает антиоксидантный потенциал клеток, блокирует вызванное окислительным стрессом повышение Ca^{2+} , снижает выработку NO и активность транскрипционного фактора (NF- κ B) [21]. Полисахариды также обладают способностью ингибировать развитие окислительного стресса в тканях головного мозга путём снижения уровня внутриклеточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания АФК и малонового диальдегида [22]. Кроме того, известно, что в условиях повреждения тканей головного мозга полисахариды повышают активность глутатионпероксидазы и содержание восстановленного глутатиона, оказывая антиоксидантное действие. Некоторые полисахариды и полифенолы способны не только снижать количество АФК, но и продукцию цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ), тем самым подавлять выработку пероксинитрита, снижающего активность ферментов, участвующих в репарации ДНК. В первую очередь, данные процессы, направленные на ингибирование окислительного стресса, начинают развиваться в клетках коры больших полушарий головного мозга и гиппокампа [18, 22, 23].

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые экстракты сухие из надземной части *S. centauroides* и *Rh. uniflorum* оказывают противоишемическое действие при билатеральной окклюзии сонных артерий, увеличивая продолжительность их жизни, а также уменьшая степень неврологического дефицита и выраженность отёка головного мозга. Наиболее выраженное противоишемическое действие экстракты сухие *S. centauroides* и *Rh. uniflorum* проявляют в экспериментально-терапевтических дозах 100 и 200 мг/кг.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания по проекту FWSM-2021-0005 (№ госрегистрации 121030100227-7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонь Е.И., Зиматкин С.М., Максимович Н.Е., Башлакова К.Е., Золотухина Л.С. Гистологические нарушения в гиппокампе и теменной коре головного мозга крыс при тотальной церебральной ишемии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020; 18(5): 550-555. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-5-550-555
2. Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Прокопенко Т.А. Роль макро- и микроэлементов в патогенезе ишемии головного мозга. *Медицинские новости*. 2019; 1(292): 32-37.
3. Романенко А.В., Соловьева Э.Ю. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции. *Нервные болезни*. 2021; 1: 18-27. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12303
4. Uddin MJ, Zidorn C. Traditional herbal medicines against CNS disorders from Bangladesh. *Nat Prod Bioprospect*. 2020; 10(6): 377-410. doi: 10.1007/s13659-020-00269-7
5. Amirzargar N, Heidari-Soureshjani S, Yang Q, Abbaszadeh S, Khaksarian M. Neuroprotective effects of medicinal plants in cerebral hypoxia and anoxia: A systematic review. *Nat Prod J*. 2020; 10(5): 550-565. doi: 10.2174/2210315509666190820103658
6. Николаева И.Г., Цыбиктарова Л.П., Гармаева Л.Л., Николаева Г.Г., Оленников Д.Н., Матханов И.Э. Определение содержания экистероидов в сырье *Rhaponticum uniflorum* и *Serratula centauroides* методом хроматоспектрофотометрии. *Журнал аналитической химии*. 2017; 72(8): 733-741. doi: 10.7868/S0044450217080047
7. Шантанова Л.Н., Дашиев Д.Б., Раднаева Д.Б., Петрова Т.Г. Адаптогены в тибетской медицине. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2008; 3(61): 175.
8. Свиридов И.В. *Адаптогенные свойства экстракта сухого Serratula centauroides L.*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Улан-Удэ; 2016.
9. Татарнинова Н.К. *Адаптогенные свойства экстрактов Fornicium uniflorum L.*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Улан-Удэ; 2017.
10. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А.Н. Мирнова. М.: Гриф и К; 2012.
11. Ганнушкина И.В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2000; 9: 22-27.
12. Цыбиктарова Л.П. *Фармакогностическое исследование Serratula centauroides L. и разработка лекарственного средства на её основе, обладающего адаптогенной активностью*: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Улан-Удэ; 2016.
13. Оленников Д.Н., Кашченко Н.И. *Rhaponticum uniflorum*: химический состав и биологическая активность. *Хи-*

мия растительного сырья. 2018; 2: 5-20. doi: 10.14258/jcprm.2018023449

14. Jingjing T, Kumar YM, Sushma D, Manish K. Neuroprotective effects of arbutin against oxygen and glucose deprivation-induced oxidative stress and neuroinflammation in rat cortical neurons. *Acta Pharm.* 2021; 72(1): 123-134. doi: 10.2478/acph-2022-0002

15. Брюханов В.М., Смирнов И.В., Бондарев А.А., Талалаева О.С., Шабанова В.М., Зверев Я.Ф. и др. Влияние арбутина и гидрохинона на процессы свободнорадикального окисления в крови крыс. *Биомедицина.* 2011; 1(1): 41-49.

16. Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лашхия Я.Б., Камчатнов П.Р. Острая церебральная ишемия и воспаление. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019; 119(12-2): 73-80. doi: 10.17116/jnevro201911912273

17. Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Троян Э.И., Валько Н.А. Связь нарушений прооксидантноантиоксидантного состояния с развитием морфофункциональных нарушений у крыс с субтотальной церебральной ишемией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40(4): 28-34. doi: 10.15372/SSMJ20200404

18. Zhou Y, Zhang S, Fan X. Role of polyphenols as antioxidant supplementation in ischemic stroke. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 5471347. doi: 10.1155/2021/5471347

19. Lee H, Baskar S, Ki YY, Ko SH. Flavonoids as anti-inflammatory and neuroprotective agents. *Int J Oral Biol.* 2020; 45(2): 33-41. doi: 10.11620/ijob.2020.45.2.33

20. Pang Q, Zhao Y, Chen X, Zhao K, Zhai Q, Tu F. Apigenin protects the brain against ischemia/reperfusion injury via Caveolin-1/VEGF in vitro and in vivo. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 7017204. doi: 10.1155/2018/7017204

21. Franco RR, Takata L, Chagas K, Justino AB, Saraiva AL, Goulart LR, et al. A 20-hydroxyecdysone-enriched fraction from *Pfaffia glomerata* (Spreng.) pedersen roots alleviates stress, anxiety, and depression in mice. *J Ethnopharmacol.* 2021; 267: 113599. doi: 10.1016/j.jep.2020.113599

22. Yuan Q, Yuan Y, Zheng Y, Sheng R, Liu L, Xie F, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: A review of the mechanisms. *Biomed Pharmacother.* 2021; 137: 111303. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111303

23. Bhardwaj M, Mamadalieva NZ, Chauhan AK, Kang SC. α -Ecdysone suppresses inflammatory responses via the Nrf2 pathway in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol.* 2019; 73: 405-413. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.038

REFERENCES

1. Bon'El, Zimatkin SM, Maksimovich NE, Bashlakova KE, Zolotuhina LS. Histological disorders in the hippocampus and parietal cortex of the brain of rats with total cerebral ischemia. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020; 18(5): 550-555. (In Russ.). doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-5-550-555

2. Nechipurenko NI, Pashkovskaja ID, Prokopenko TA. The role of macro- and microelements in the pathogenesis of cerebral ischemia. *Meditinskije novosti.* 2019; 1(292): 32-37. (In Russ.).

3. Romanenko AV, Solov'eva YeYu. Mechanisms of hypoxic-ischemic brain damage in stroke, ways of correction. *Nervous Diseases.* 2021; 1: 18-27. (In Russ.). doi: 10.24412/2226-0757-2021-12303

4. Uddin MJ, Zidorn C. Traditional herbal medicines against CNS disorders from Bangladesh. *Nat Prod Bioprospect.* 2020; 10(6): 377-410. doi: 10.1007/s13659-020-00269-7

5. Amirzargar N, Heidari-Soureshjani S, Yang Q, Abbaszadeh S, Khaksarian M. Neuroprotective effects of medicinal plants in cerebral hypoxia and anoxia: A systematic review. *Nat Prod J.* 2020; 10(5): 550-565. doi: 10.2174/2210315509666190820103658

6. Nikolaeva IG, Tsybiktarova LP, Garmayeva LL, Nikolaeva GG, Olennikov DN, Matkhanov IE. Determination of the content of ecdysteroids in the raw materials of *Rhaponticum uniflorum* and *Serratula centauroides* by chromatosectrophotometry. *Journal of Analytical Chemistry.* 2017; 72(8): 733-741. (In Russ.). doi: 10.7868/S0044450217080047

7. Shantanova LN, Dashiev DB, Radnaeva DB, Petrova TG. Adaptogens in Tibetan medicine. *Bulletin of East-Siberian Scientific Center SB RAMS.* 2008; 3: 175. (In Russ.).

8. Sviridov IV. *Adaptogenic properties of dry extract of Serratula centauroides L.*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Ulan-Ude; 2016. (In Russ.).

9. Tatarinova NK. *Adaptogenic properties of extracts of Fornicium uniflorum L.*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Ulan-Ude; 2017. (In Russ.).

10. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one.* Mironov AN. (ed). Moscow: Grif i K; 2013. (In Russ.).

11. Gannushkina IV. Cerebral circulation in different types of circulatory hypoxia of the brain. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2000; 9: 22-27. (In Russ.).

12. Tsybiktarova LP. *Pharmacognostic study of Serratula centauroides L. and development of a drug based on it with adaptogenic activity*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Pharm.). Ulan-Ude; 2016. (In Russ.).

13. Olennikov DN, Kashhenko NI. *Rhaponticum uniflorum*: Chemical composition and biological activity. *Chemistry of plant raw material.* 2018; 2: 5-20. (In Russ.). doi: 10.14258/jcprm.2018023449

14. Jingjing T, Kumar YM, Sushma D, Manish K. Neuroprotective effects of arbutin against oxygen and glucose deprivation-induced oxidative stress and neuroinflammation in rat cortical neurons. *Acta Pharm.* 2021; 72(1): 123-134. doi: 10.2478/acph-2022-0002

15. Brukhanov VM, Smirnov IV, Bondarev AA, Talalaeva OS, Shabanova VM, Zverev YaF, et al. Influence of arbutin and hydroquinone on the processes of free-radical oxidation in the blood of rats. *Biomedicina.* 2011; 1(1): 41-49. (In Russ.).

16. Evzel'man MA, Mitjaeva EV, Lashkhiya YaB, Kamchatnov PR. Acute cerebral ischemia and inflammation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski.* 2019; 119(12-2): 73-80. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911912273

17. Maksimovich NE, Bon'El, Trojan Yel, Val'ko NA. Relationship between disorders of the prooxidant-antioxidant state and the development of morphofunctional disorders in rats with subtotal cerebral ischemia. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2020; 40(4): 28-34. (In Russ.) doi: 10.15372/SSMJ20200404

18. Zhou Y, Zhang S, Fan X. Role of polyphenols as antioxidant supplementation in ischemic stroke. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 5471347. doi: 10.1155/2021/5471347

19. Lee H, Baskar S, Ki YY, Ko SH. Flavonoids as anti-inflammatory and neuroprotective agents. *Int J Oral Biol.* 2020; 45(2): 33-41. doi: 10.11620/ijob.2020.45.2.33

20. Pang Q, Zhao Y, Chen X, Zhao K, Zhai Q, Tu F. Apigenin protects the brain against ischemia/reperfusion injury via Caveolin-1/VEGF in vitro and in vivo. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 7017204. doi: 10.1155/2018/7017204
21. Franco RR, Takata L, Chagas K, Justino AB, Saraiva AL, Goulart LR, et al. A 20-hydroxyecdysone-enriched fraction from *Pfaffia glomerata* (Spreng.) pedersen roots alleviates stress, anxiety, and depression in mice. *J Ethnopharmacol*. 2021; 267: 113599. doi: 10.1016/j.jep.2020.113599
22. Yuan Q, Yuan Y, Zheng Y, Sheng R, Liu L, Xie F, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: A review of the mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137: 111303. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111303
23. Bhardwaj M, Mamadalieva NZ, Chauhan AK, Kang SCh. α -Ecdysone suppresses inflammatory responses via the Nrf2 pathway in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol*. 2019; 73: 405-413. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.038

Сведения об авторах

Маркова Кристина Владимировна – инженер лаборатории безопасности биологически активных веществ, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН; аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», e-mail: kriskartland@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2143-6925>

Торопова Анюта Алексеевна – кандидат биологических наук, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, e-mail: anyuta-tor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2618-7777>

Разуваева Янина Геннадьевна – доктор биологических наук, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, e-mail: tatur75@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7829-1424>

Оленников Даниил Николаевич – доктор фармацевтических наук, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, e-mail: olennikovdn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8194-1061>

Information about the authors

Kristina V. Markova – Engineer, Laboratory of Safety of Biological Active Substances, Institute of General and Experimental Biology of the Siberian Branch of the RAS; Postgraduate, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with a course in biochemistry, Banzarov Buryat State University, e-mail: kristen_kartland@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2143-6925>

Anyuta A. Toropova – Cand. Sc. (Biol.), Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, e-mail: anyuta-tor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2618-7777>

Yanina G. Razuvaeva – Dr. Sc. (Biol.), Institute of General and Experimental Biology SB RAS, e-mail: tatur75@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7829-1424>

Daniil N. Olennikov – Dr. Sc. (Pharm.), Institute of General and Experimental Biology SB RAS, e-mail: olennikovdn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8194-1061>