

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. НИЗАМИ
АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ

Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Батырбеков А.А

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ В
КАЧЕСТВЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ**
(методические рекомендации)

Ташкент – 2007

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель

«_____» _____ 2007г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ В КАЧЕСТВЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

Ташкент – 2007

Учреждение разработчиков:**Ташкентский государственный педагогический университет им. Низами****Институт химии растительных веществ АН РУз****Институт иммунологии АН РУз**

Составители:

Сыров В.Н. - д.м.н., профессор, зав. лабораторией Института химии растительных веществ АН РУз

Шахмурова Г.А.- к.б.н., зав. кафедрой зоологии, анатомии и физиологии Ташкентского государственного педагогического университета им. Низами

Батырбеков А.А.- д.м.н., профессор, зав. экспериментальной лабораторией Института иммунологии АН РУз

Рецензенты:

Заведующий лаборатории Института физиологии и биофизики АН РУз доктор биологических наук, профессор - Б.А.Содиков

Кандидат медицинских наук кафедры зоология, анатомия и физиология ТГПУ им.Низами - Б.Ибрагимходжаев

1. - д.м.н., профессор,

2. - д.м.н.,

Известно, что эрдистероиды, являясь лигандами для внутриклеточных и мембранных рецепторов, их управляющими элементами, обладают способностью изменять гомеостаз организма, воздействуют на рост, дифференциацию и запрограммированную смерть клеток, выработку специфических продуктов их метаболизма. Роль эрдистероидов как лигандов состоит в переключении между двумя состояниями транскрипционного механизма генов по принципу включено-выключено, и/или в трансмембранной передаче сигналов внутриклеточным мишеням через каскад вторичных мессенджеров. В практической медицине эрдистероид содержащие составы используются для предупреждения болезней и поддержания иммунного статуса у здорового человека, занимают важное место в спортивной, космической и военной медицине, применяются при трансплантации человеческих органов и кожи.

Исходя из происхождения, источники получения эрдистероидов принято подразделять на фито-, зоо- и микоэрдистероиды (т.е растения, насекомые с ракообразными и нематодами, грибы).

Фитоэрдистероиды - большая группа полигидроксилированных стероидных соединений, идентичных или структурно близких гормонам линьки и метаморфоза насекомых. Однако до настоящего времени физиологическая роль этих соединений в растениях не выяснена. Согласно одной из наиболее обоснованных гипотез, фитоэрдистероиды являются аллелохимическими токсинами и антифидантами для неадаптированных видов насекомых-фитофагов. На млекопитающих и человека эти соединения оказывают анаболическое и ранозаживляющее действие.

Эрдистероиды принимают участие в жизнедеятельности почти всех классов живых организмов, выполняя множественные функции. В большинстве случаев они передаются от растений, где осуществляется их биосинтез, нижеследующим звеньям пищевой цепочки. Эрдистероиды скорее регулируют баланс гормонов и занимают место в иерархии биологически активных веществ область выше, чем последние. Эрдистероиды являются причиной анаболического эффекта у позвоночных, стимулируя биосинтез протеина в тканях печени, почках, мускульных тканях. Это свойство широко используется в профессиональном спорте для достижения высоких показателей.

В наших исследованиях были использованы фитоэрдистероиды: туркестерон выделенный из *Ajuda turkestanica* (Rgl.) Brig и суммы эрдистероидов (СЭП) выделенный *Silene viridiflora*.

Целью первого этапа исследований явилось сравнительное исследование иммуномодулирующей активности ряда фитоэрдистероидов на разных видах животных.

В опытах использовали белых беспородных крыс массой 120-150 гр., хомяков массой 40-45 гр. и 7-ми дневных цыплят массой 60-65 гр. Животных разных видов однократно внутрибрюшинно иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) в дозе 2×10^8 и внутрибрюшинно вводили следующие вещества в дозе 5 мг/кг: 1) суммарный эрдистероидный препарат (СЭП); 2) туркестерон.

Группой сравнения служили животные, получавшие тактивин в дозе 0,5 мг/кг. На 5-е сутки мышей забивали и в селезенке подсчитывали количество антителообразующих клеток (АОК) по методу Jerne и Nordin (1963). Полученные данные приведены в таблице 1.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у крыс контрольной группы в селезенке образуется $1000,0 \pm 91,3$ АОК. Введение СЭП в 2 раза повышает число АОК в селезенке иммунизированных крыс. Еще в большей степени иммуногенез у крыс усиливается при введении туркестерона: число АОК в селезенке составляет $3194,4 \pm 290,6$, что в 3,2 раза выше контроля. Введение крысам препарата тактивин в 2,1 раза повышает количество АОК в селезенке.

Полученные данные свидетельствуют о том, что фитостероиды обладают свойством повышать иммунный ответ к ЭБ у крыс. Более выраженная стимуляция антителогенеза наблюдается под воздействием туркестерона. По своей иммуностимулирующей активности они не уступают или превосходят тактивин.

У крыс, получивших фитостероиды, происходит достоверное повышение (в 1,2-1,4 раза) общего количества клеток в селезенке. Наиболее активным в отношении спленоцитов оказался туркестерон. Следовательно, вещества стимулируют одновременно продукцию АОК и пролиферацию клеток селезенки.

Таблица 1. Влияние фитостероидов на иммуногенез у разных видов животных

Вещество	Доза вещества, мг/кг	Число ядродержащих клеток селезенки $\times 10^6$		Количество антителообразующих клеток на селезенку	
		$M \pm m$	ИС	$M \pm m$	ИС
К Р Ы С Ы					
1.контроль	(9)	-	$877,0 \pm 38,0$		$1000,0 \pm 91,3$
2.СЭП	(9)	5,0	$1052,5 \pm 45,6^*$	+1,2	$2011,1 \pm 83,5^*$
3.туркестерон	(9)	5,0	$1227,9 \pm 53,2^*$	+1,4	$3194,4 \pm 290,6^*$
4.Тактивин	(9)	0,5	$1096,2 \pm 47,5^*$	+1,2	$2100,0 \pm 193,3^*$
Х О М Я К И					
1.контроль	(9)	-	$285,9 \pm 20,2$		$611,1 \pm 82,4$
2.СЭП	(9)	5,0	$357,4 \pm 25,2^*$	+1,3	$1338,9 \pm 80,6^*$
3.туркестерон	(9)	5,0	$430,2 \pm 47,2^*$	+1,5	$2194,4 \pm 93,9^*$
4.Тактивин	(9)	0,5	$348,8 \pm 24,6$	+1,2	$1411,1 \pm 90,4^*$
Ц Ы П Л Я Т А					
1.контроль	(10)	-	$46,1 \pm 1,4$		$207,5 \pm 20,1$
2.СЭП	(10)	5,0	$62,2 \pm 1,8^*$	+1,3	$480,0 \pm 45,2^*$

3.туркестерон (10)	5,0	64,5 ± 1,9*	+1,4	560,0 ± 53,9*	+2,7
4.Тактивин (10)	0,5	63,5 ± 1,9*	+1,4	522,5 ± 50,6*	+2,5

Примечание: ИС – индекс соотношения к контролю, * - достоверно к контролю, в скобках – число животных, СЭП – суммарный экидистероидный препарат.

У крыс, получивших фитоэкидистероиды, происходит достоверное повышение (в 1,2-1,4 раза) общего количества клеток в селезенке. Наиболее активным в отношении спленоцитов оказался туркестерон. Следовательно, вещества стимулируют одновременно продукцию АОК и пролиферацию клеток селезенки.

Стимуляция иммуногенеза фитоэкидистероидами выявлена при их введении хомякам. В группе хомяков, получивших туркестерон число АОК в селезенке составило 2194,4±93,9, что в 3,6 раза соответственно превышает контрольный уровень. При введении СЭП число АОК в селезенке повышается 2,2 раза, соответственно. При инъекции хомякам тактивина число АОК в селезенке повышается в 2,3 раза.

Так, у крыс стимулирующая активность туркестерона превосходила таковую СЭП.

Также как и у крыс, фитоэкидистероиды в 1,3-1,5 раза повышают общее количество клеток в селезенке хомяков. В целом можно заключить, что изученные вещества, стимулируют антителогенез у крыс в той же степени, что и у хомяков (в 2,0-3,6 раза).

В последней серии исследовали влияние фитоэкидистероидов на иммунный ответ к ЭБ у цыплят. Как видно, в контрольной группе в селезенке образуется 207,5±20,1 АОК. Это в 3-5 раз меньше, чем у крыс и хомяков и объясняется, очевидно, незрелостью иммунной системы цыплят. Однократное введение цыплятам СЭП и туркестерона в 2,3 и 2,7 раза, соответственно повышает число АОК в селезенке. Тактивин в 2,5 раза повысил число АОК в селезенке. Под воздействием фитоэкидистероидов общее число спленоцитов у цыплят увеличивается в 1,3-1,4 раза.

Полученные результаты свидетельствуют о разной чувствительности иммунокомпетентных клеток животных к стимулирующему эффекту фитоэкидистероидов. Следует отметить, что у всех видов животных иммуностимулирующий эффект СЭП уступал активности туркестерона.

Таким образом, можно сделать заключение, что изученные фитоэкидистероиды обладают свойством стимулировать иммунный ответ к ЭБ у разных видов животных с полноценной иммунной системой.

Иммунодефицитные состояния возникают при многих патологиях человека и животных. Они выражаются в снижении количественных и функциональных показателей разных типов иммунокомпетентных клеток, угнетении выработки низкомолекулярных медиаторов иммунной системы, осуществ-

ляющих межклеточное взаимодействие и обеспечивающих иммунологический гомеостаз организма.

Восстановление нарушений в иммунной системе при различных патологических состояниях проводят иммуномодулирующими веществами самой разнообразной природы и строения. В этом плане представляет интерес изучение иммунобиологических свойств ряда экидистероидных препаратов, полученных из растений среднеазиатского региона.

Целью исследования явилось оценка иммунокорректирующих свойств фитоэкидистероидов на модели экспериментального острого токсического гепатита (ОТГ).

ОТГ вызывали у белых беспородных мышей массой 20-22 г путем введения гепатотропного яда - четыреххлористого углерода (ССL₄). Препарат вводили подкожно в течение 3-х дней в 20% масляном растворе по 0,2 мл.

В день последнего введения ССL₄ мышей иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) в дозе 2×10^8 и внутрибрюшинно вводили исследуемые вещества в дозе 5 мг/кг: 1) суммарный экидистероидный препарат (СЭП), выделенный из *Silene viridiflora*; 2) туркестерон - *Ajida turkestanica* (Rgl.) Brig; 3) экидистерон – *Rhaponticum carthamoides*. Активность веществ сравнивали с иммуномодулирующим препаратом тактивин, который вводили в дозе 0,5 мг/кг. На 5-е сутки мышей забивали и в селезенке определяли количество АОК. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2. Влияние исследуемых веществ на количество АОК к эритроцитам барана в селезенках мышей с острым токсическим гепатитом

Группа	Фитоэкидистероиды	Доза вещества мг/кг	Количество антителообразующих клеток на селезенку	ИС	Количество антителообразующих клеток на 1 млн. спленоцитов	ИС
1. контроль (10)	-	-	5000,0 ± 371,3		26,7 ± 1,1	
2. гепатит (10)	-	-	740,0 ± 56,2*	-6,8	6,4 ± 0,4*	-4,2
3. гепатит (10)	СЭП	5,0	2210,0 ± 168,5**	+3,0	15,8 ± 0,9**	+2,5
4. гепатит (10)	Туркестерон	5,0	2840,0 ± 196,8**	+3,8	18,8 ± 0,8**	+2,9
5. гепатит (10)	Экидистерон	5,0	3485,0 ± 263,3**	+4,7	21,0 ± 1,4**	+3,3
6. гепатит (10)	Тактивин	0,5	2450,0 ± 181,2**	+3,3	17,0 ± 0,9**	+2,7

Примечание: здесь и в табл.3: ИС – индекс соотношения, (-) – по отношению к контролю, (+) – по отношению к 2-й группе, * - достоверно к контролю, ** -

достоверно ко 2-й группе, в скобках – число мышей, СЭП – суммарный экидистероидный препарат

У иммунизированных мышей контрольной группы в селезенке образуется $5000,0 \pm 371,3$ АОК. При ОТГ происходят глубокие нарушения в иммунологической реактивности организма. Об этом свидетельствует угнетение иммунологической отвечаемости на антигенное воздействие. Так, у иммунодефицитных мышей в селезенке формируется $740,0 \pm 56,2$. Это в 6,8 раза меньше, чем у животных контрольной группы (табл.2).

Если животным с ОТГ ввести СЭП число АОК в селезенке, по сравнению с предыдущей группой, повышается в 3 раза и составляет $2210,0 \pm 168,5$. Более выраженная стимуляция иммунного ответа наблюдается под воздействием веществ туркестерона: число АОК в селезенке возрастает в 3,8 раза.

В группе иммунодефицитных мышей, получивших экидистерон, антителогенез в селезенке усиливается в 4,7 раза: число АОК равно $3485,0 \pm 263,3$. Под воздействием препарата тактивина количество АОК в селезенке мышей с ОТГ повышается в 3,3 раза, т. е. его иммуностимулирующая активность соответствует таковой СЭП. Следовательно, изученные вещества не уступают по активности широко используемому в практической медицине препарату тактивина в качестве иммунокорригирующего средства.

Аналогичные результаты получены при расчете АОК на 1 млн. клеток селезенки. Число АОК на 1 млн. спленоцитов при ОТГ уменьшается в 4,2 раза, т. е. в меньшей степени, чем при расчете АОК на всю селезенку. При введении иммунодефицитным мышам СЭП и туркестерона, число АОК на 1 млн. клеток селезенки повышается, соответственно, в 2,5 и 2,9 раза. Инъекция экидистерона в 3,3 раза повышает число АОК на 1 млн. спленоцитов при ОТГ.

Таблица 3. Влияние исследуемых веществ на количество ядродержащих клеток селезенки у мышей с острым токсическим гепатитом

Группа	Фитоэкидистероиды	Доза вещества, мг/кг	Число ядродержащих клеток селезенки $\times 10^6$	ИС
1. контроль (10)	-	-	$185,8 \pm 8,9$	
2. гепатит (10)	-	-	$116,2 \pm 5,9^*$	-1,6
3. гепатит (10)	СЭП	5,0	$139,4 \pm 6,7^{**}$	+1,2
4. гепатит (10)	Туркестерон	5,0	$151,1 \pm 7,2^{**}$	+1,3
5. гепатит (10)	Экидистерон	5,0	$166,8 \pm 7,9^{**}$	+1,4
6. гепати (10)	Тактивин	0,5	$143,9 \pm 6,7^{**}$	+1,2

Подсчет общего количества клеток в селезенке показал, что при ОТГ данный показатель достоверно снижается в 1,6 раза (табл.3). Под воздействием тестированных веществ число спленоцитов повышается в 1,2-1,4 раза

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о способности изученных веществ корригировать вторичный иммунодефицит, формирующийся при ОТГ. При этом вещества стимулируют не только специфическую иммунологическую реактивность при антигенном воздействии, но и пролиферативные свойства клеток в селезенке мышей. Выраженность иммуностимуляции зависит от химической природы вещества.

Известно, что иммунная и кроветворная системы представляют собой взаимосвязанную единую структуру с разнообразными функциями. Нарушения в одной из систем неизбежно ведет к сдвигам в функционировании другой системе.

Анимию вызывали путем внутрибрюшинного введения солянокислого фенилгидразина в дозе 30 мг/кг в течение 3-х дней. В день последнего введения гемолитического яда животных однократно иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) в дозе 2×10^8 /мышь и внутрибрюшинно вводили исследуемые вещества. На 5-е сутки в селезенке подсчитывали количество АОК. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 4.

Таблица 4. Влияние исследуемых веществ на количество АОК при анемии

Группа	Фитоэксдистероиды	Доза вещества мг/кг	Количество анти-телообразующих клеток на селезенку	ИС	Количество анти-телообразующих клеток на 1 млн. спленоцитов	ИС
1. контроль (10)	-	-	4890,0 ± 215,7		28,2 ± 1,2	
2. анемия (10)	-	-	1395,0 ± 60,3*	-3,5	5,9 ± 0,5*	-4,8
3. анемия (10)	СЭП	5,0	3210,0 ± 137,0**	+2,3	14,3 ± 0,7**	+2,4
4. анемия (10)	Туркестерон	5,0	3770,0 ± 163,3**	+2,7	18,2 ± 0,9**	+3,1
5. анемия (10)	Экдистерон	5,0	4325,0 ± 185,5**	+3,1	22,7 ± 1,1**	+3,8
6. анемия (10)	Тактивин	0,5	3350,0 ± 144,7**	+2,4	15,8 ± 1,3**	+2,7

Примечание: здесь и в табл.5: ИС - индекс соотношения, (-) - по отношению к контролю, (+) - по отношению к 2-й группе, * - достоверно к контролю, ** - достоверно ко 2-й группе, в скобках - число мышей, СЭП - суммарный экдистероидный препарат

Установлено, что в контрольной группы на 5-е сутки после иммунизации общее количество АОК в селезенке составляет $4890,0 \pm 215,7$. У анемичных мышей в селезенке образуется $1395,0 \pm 60,3$, что в 3,5 раза ниже по срав-

нению с контролем. Это говорит о формировании при анемии вторичного иммунодефицита.

Однократное введение мышам с анемией СЭП число АОК в селезенке повышается до $3210,0 \pm 137,0$, что в 2,3 раза не леченой группы. Еще в большей степени иммунный ответ к ЭБ повышается при введении туркестерона. Где число АОК на селезенку составляет $3770,0 \pm 163,3$ что, в 2,7 раза выше в сравнении с иммунодефицитной группой.

У животных, получивших экдистерон, иммунный ответ к ЭБ повышается в 3,1 раза. Инъекция анемичным мышам препарата тактивин в 2,4 раза повышает количество АОК в селезенке.

Схожие данные получены при расчете АОК на 1 млн. клеток селезенки. Данный показатель у анемичных мышей снижается в 4,8 раза, т. е. в большей степени, чем при расчете АОК на весь орган. При введении иммунодефицитным мышам СЭП, туркестерона число АОК на 1 млн. клеток селезенки имеет тенденцию к повышению: ИС равен 2,4; 3,1. В группе анемичных животных получивших экдистерон число АОК на 1 млн. спленоцитов повышается в 3,8 раза.

Установлено, что общее количество клеток селезенки при гемолитической анемии повышается в 1,4 раза. У анемичных животных, получивших СЭП, туркестерон число спленоцитов остается повышенным. При введении экдистерона повышенное количество спленоцитов снижается до контрольных значений (таблица 5).

Таблица 5. Влияние исследуемых веществ на количество ядродержащих клеток селезенки при анемии

Группа	Фитоэктоиды	Доза вещества, мг/кг	Число ядродержащих клеток селезенки $\times 10^6$	ИС
1.контроль (10)	-	-	$175,7 \pm 9,7$	
2.анемия (10)	-	-	$246,0 \pm 13,6^*$	+1,4
3.анемия (10)	СЭП	5,0	$288,4 \pm 12,6^*$	+1,6
4.анемия (10)	Туркестерон	5,0	$210,8 \pm 11,7^*$	+1,2
5.анемия (10)	Экдистерон	5,0	$193,3 \pm 10,7$	+1,1
6.анемия (10)	Тактивин	0,5	$219,7 \pm 12,2^*$	+1,3

Полученные нами результаты свидетельствуют о способности изученных веществ корректировать вторичный иммунодефицит, формирующийся при гемолитической анемии. Большой иммуномодулирующей активностью обладает экдистерон по сравнению с СЭП, туркестерон. Следует подчеркнуть, что исследованные вещества по активности не уступают препарату тактивин. Тестируемые вещества могут служить основой для разработки но-

вых иммуномодулирующих препаратов для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний.

Фитоэкдистероиды известны как стимуляторы метоболических процессов в организме. Некоторые соединения этого класса, выделенные из *Rhaponticum carthamoides* и *Ajuga turkestanica*, нашли широкое применение в различных областях практической медицины. В качестве нового перспективного источника получения фитоэкдистероидов в настоящее время изучается *Silene viridiflora*. В выделенной из этого растения сумме экдистероидов идентифицированы: экдистерон, 2 - дезоксиэкдистерон, интегристерон А, полиподин В, силенеозиды А и Д и др. Поскольку получение суммы экдистероидов (в случае установления целесообразности разработки на её основе новых лекарственных средств) по технико-экономическим соображениям более предпочтительно, чем выделение индивидуальных веществ, представлялось важным всесторонне охарактеризовать вновь полученный продукт с биологической точки зрения. Сумма экдистероидов из *Silene viridiflora* изучалась на наличие у нее адаптогенных и иммуностимулирующих свойств, присущих некоторым, входящим в её состав соединениям и играющих важную роль в проявлении ими общеукрепляющего действия. Во всех случаях исследуемая сумма экдистероидов вводилась в дозе 5 мг/кг непосредственно перед началом эксперимента, внутривентриально. Её адаптогенные свойства оценивали по описанию Дардымова И.В. (1976), при воспроизведении у крыс самцов массой 150-180 гр. общей стресс-реакции иммобилизацией их в положении на спине в течение 16 часов. Иммунологическую реактивность организма изучали на белых мышах массой 20-22 гр., иммунизированных эритроцитами барана (однократно, внутривентриально в дозе 2×10^7 на мышь). Использовали интактных животных и облученных (животных облучали на установке РУМ-17 в дозе 5 Гр.). На 5-ые сутки после антигенного стимула в селезенке определяли число АОК.

Полученные результаты показали, что у контрольных крыс, подвергавшихся воздействию стресса, развивалась довольно характерная реакция напряжения. Как видно из таблицы 6, у них значительно (на 36.1%) увеличилась относительная масса надпочечников с одновременным падением содержания в них аскорбиновой кислоты и холестерина (на 47.3 и 46.5% соответственно). Масса тимуса и селезенки уменьшалась на 40.0-47.5%, в слизистой желудка отмечались кровотокающие изъязвления. Масса тела животных при этом уменьшалась на 17.2% ($p < 0,05$). Исследуемая же сумма экдистероидов заметно устраняла негативные сдвиги обмена веществ, носящих в этом случае явную катаболическую направленность и существенно поддерживала жизнедеятельность организма. Под её влиянием отмечалась меньшая гипертрофия надпочечников, содержание аскорбиновой кислоты и холестерина в этих железах приближалась к таковому у интактных животных. Отмечалась меньшая инволюция тимико-лимфатического аппарата, значительно ослаб-

лялись трофические нарушения в желудке (табл. 6). Кроме этого, следует отметить, что потеря в общей массе тела составляла всего 6.2% ($p > 0,05$).

Отражением общего стимулирующего влияния на обмен веществ в организме животных исследуемой суммы экидистероидов может служить и выявленная у нее способность активизировать иммунные процессы. Так, введение суммы экидистероидов интактным мышам одновременно с иммунизацией их эритроцитами барана увеличивало количество АОК в селезенке в 1,5 раза (в расчете на 10^6 ядродержащих клеток).

Таблица 6. Влияние суммы экидистероидов из *Silene viridiflora* на некоторые проявления реакции напряжения у крыс, вызванные их 16-часовой иммобилизацией в положении на спине ($M \pm m$, $n = 8$).

Условия опыта	Интактные животные	стресс	
		Контроль	+ сумма экидистероидов
Исследуемые показатели			
Надпочечники, мг/100 г	216,0 \pm 1,2	29,4 \pm 1,4*	23,2 \pm 0,8**
Аскорбиновая кислота надпочечников, мг %	376,0 \pm 20,4	198,0 \pm 16,2*	368,0 \pm 12,4**
Холестерин надпочечников, мг %	2780,0 \pm 204,0	1488,0 \pm 162,0*	2678,0 \pm 84,0**
Тимус, мг/100 г	280,0 \pm 18,2	168,0 \pm 12,4*	268,0 \pm 10,2**
Селезенка, мг/100 г	670,0 \pm 40,2	352,0 \pm 12,4*	580,0 \pm 22,0**
Количество изъязвлений в желудке	-	2,8 \pm 0,52*	0,4 \pm 0,18**

Примечание: Здесь и в табл. 7 - одна звездочка - достоверность различий ($p < 0,05$) с показателями интактных животных; две звездочки - с контролем.

Количество тимоцитов возрастало при этом в 2,1 раза, количество клеток лимфатических узлов в 1,2 раза при $p < 0,05$. Количество клеток костного мозга, а также эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови в данной серии опытов достоверно не менялось. Аналогичные изменения (а в ряде случаев даже более четкие) обнаружены и у облученных животных. Как видно из таблицы 2 облучение мышей приводило к существенному уменьшению величины всех исследуемых показателей. Введение им суммы экидистероидов из *Silene viridiflora* не только в определенной степени препятствовало нарушениям в иммунной системе животных, но и положительно сказалось на процессах гемо- и лейкопоза (таблица 7).

Таблица 7.

Влияние суммы экидистероидов из *Silene viridiflora* на некоторые показатели иммуногенеза и периферической крови мышцей ($M \pm m$, $n=5$).

Условия эксперимента Исследуемые показатели	Интактные животные	Облученные животные	
		Контроль	+ сумма экидистероидов
Количество антителообразующих клеток на 10^6 ядродержащих клеток селезенки	14,7 \pm 1,4	3,1 \pm 0,6*	4,5 \pm 0,8*
Количество тимоцитов $\times 10^6$	12,9 \pm 0,6	4,3 \pm 0,2*	9,0 \pm 0,5*, **
Количество клеток лимфатических узлов $\times 10^6$	10,1 \pm 0,5	3,9 \pm 0,2*	4,7 \pm 0,3*
Количество клеток костного мозга $\times 10^6$	16,0 \pm 0,6	6,1 \pm 0,2*	9,2 \pm 0,3*, **
Количество эритроцитов, млн. в мм ³	6,8 \pm 0,3	3,2 \pm 0,1*	3,9 \pm 0,1*, **
Количество лейкоцитов, млн. в мм ³	12,7 \pm 0,5	2,8 \pm 0,1*	4,2 \pm 0,2*, **

Таким образом, сумму экидистероидов из *Silene viridiflora* можно рассматривать как достаточно перспективное биологически активное средство, эффект которого реализуется повышением защитных приспособительных механизмов организма животных, направленных на преодоление неблагоприятных воздействий на него факторов внешней среды.

На основе экидистерона получен препарат экидистен, который нашел применение в медицинской практике в качестве адаптогенного, гепатозащитного, противовоспалительного средства. Он обладает свойством стимулировать метаболические процессы в различных тканях и органах, в частности, печень, мышцы, миокард, ЦНС.

Установлено, что экидистен вызывает элиминацию лямблий у трех видов лабораторных животных (крыс, мышей и кроликов). Клиренс паразитов сопровождался восстановлением структуры слизистой тонкой кишки. Экидистен способен угнетать жизнеспособность лямблий *in vitro*. Одновременно с противолямблиозным действия экидистен корректирует угнетение МОС печени и тонкой кишки, индуцированное лямблиями, а метронидазол (основной противолямблиозный препарат) усугубляет его.

Применение экдистена в терапии двух клинических вариантов лямблиоза: обычного и персистирующего, резистентного к традиционным лямблиозным препаратам, показало его высокую эффективность. При обычном течении лямблиоза один курс лечения экдистеном приводил к элиминации у 91,3% больных, при персистирующем - у 73,0%. Повышение суточной дозы на 5-10 мг при проведении второго курса лечения повысило этот показатель до 86,5%. Наблюдалось выраженное улучшение состояния желудочно-кишечного тракта и уменьшение астено-вегетативных проявлений. Экдистен быстро снимал манифестацию аллергодерматозов.

Паразитологическое и клиническое выздоровление сопровождалось позитивными сдвигами в гематологических и иммунологических показателях: снижение числа лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, СОЭ, нормализацией содержания общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов повышением сниженных концентраций сывороточных IgG и IgA (Исламова Ж.И., 2005).

Хороший клинический эффект получен при применении экдистена у больных с астеническими состояниями и явлениях общей слабости организма. Препарат обладает стимулирующим действием на центральную нервную систему, улучшает умственную и физическую работоспособность, купирует явления утомления.

В ряде исследований показано, что экдистен улучшает обменные процессы в миокарде. Как следствие этого наблюдается рост толерантности к физической нагрузке, улучшение гемодинамики у больных миокардитом. Препарат стимулирует антиоксидантный резерв кардиомиоцитов, снижая уровень недоокисленных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови больных с миокардитом.

Назначение экдистена больным инфарктом миокарда показало его положительное влияние на клинические проявления заболевания, уменьшение степени выраженности постинфарктной стенокардии, увеличение показателей статистической выносливости и физической работоспособности, улучшение гемодинамического обеспечения статических и динамических нагрузок.

Получен положительный эффект экдистена при терапии больных с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Оказывая выраженное модулирующее действие на гормональную и иммунную системы, препарат корригирует желудочную секрецию, репаративные процессы и усиливает продолжительность ремиссии заболевания.

Препарат хорошо себя зарекомендовал при лечении сахарного диабета, железодефицитной анемии беременных, страдающих эутиреоидным зобом: обеспечивает положительную динамику биохимических и клинических проявлений, усиливает усвояемость эссенциальных микроэлементов.

Экдистен существенно улучшает состояние больных с ревматоидным артритом за счет воздействия на систему перекисного окисления липидов и нормализацию антиоксидантной системы.

Применение экдистена в комплексной терапии перинатального сепсиса смешанной (бактериально-грибковой) этиологии у недоношенных детей показало их высокую эффективность. Наблюдалось более быстрое улучшение общего состояния больных, уменьшалась интоксикация, повысилась двигательная активность. Препарат оказывал также иммуномодулирующее действие, выражающееся в повышении уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, В-лимфоцитов и восстановлении дисбаланса уровня сывороточных иммуноглобулинов.

Таким образом, экдистен успешно применяется при лечении пазатиридных, кардиологических, эндокринных, детских системных и других заболеваний. У практически здоровых людей он используется в качестве адаптогенного средства для повышения умственной и физической работоспособности.

Представленные в данных методических рекомендациях материалы показывают что, помимо широкого спектра воздействий фитоэкдистероидов на обменные процессы в норме и при патологиях различной этиологии, они обладают иммуномодулирующими свойствами и могут быть использованы в качестве иммуностропных средств при иммунозависимых состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амонов И.И., Сыров В.Н. Применение экдистена в комплексной терапии железодефицитной анемии беременных, страдающих эутиреоидным зобом //Патология. – 2003. - №1. – С.32-35.
2. Гариб Ф.Ю. Иммунозависимость заболеваний и принципы иммунокоррекции //Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2002. - № 1-2. – С. 22 – 27.
3. Гариб Ф.Ю., Елисеева М.Р., Шамсиев А.М. Иммунозависимые болезни. – Ташкент. – 1995.
4. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк. - М.: Наука, 1976. – 184с.
5. Дранник Г. Н., Гриневиц Ю. А., Дизник Г. М. Иммуностропные препараты. – Киев: Здоровье. - 1994. –288 с.
6. Искандерова С.Д., Шарипова У.С. Влияние экдистена на физическую работоспособность больных, перенесших инфаркт миокарда //Медицинский журнал Узбекистана. – 1992. - №3. – С. 14-16.
7. Исламова Ж.И. Экспериментально-клиническое исследование эффективности экдистена в лечении лямблиоза: Автореф. дис....канд. мед. наук, Ташкент., 2005.- 22 с.
8. Косовский М.И., Сыров В.Н., Мирахмедов М.М. и др. Способ лечения инсулинзависимого сахарного диабета: а.с. 1561263 СССР //Открытия. - 1991. - №7. – С. 192.

9. Мамадалиева Н.З., Зибарева Л.Н., Саатов З., Лафонт Р. //Химия природ. соедин. - 2003. - №2. – С.150-153.
10. Маматханов А.У., Шамсутдинов М.- Р.И., Шакиров Т.Т. Выделение эктистерона из корней *Rhaponticum carthamoides*. //Химия природ. соедин.- 1980.- №4.- С.528-529.
11. Мухамеджанова Д.К. Эффективность применения отечественного препарата эктистен в комплексной терапии перинатального сепсиса //Мат. Науч.-практ. конф. «Соғлиқни сақлаш тизимини ислох қилиш микёсида педиатрия хизмати фаолиятини такомиллаштириш». - Ташкент. - 2004. - С.106-109.
12. Мухамеджанова Д.К. Опыт применения иммуномодулина и эктистена при лечении недоношенных детей с сепсисом //Фармацевтический журнал- 2004.- №3.- С. 62-65.
13. Мухамеджанова Д.К. Использование препаратов природного соединения в неонатологии //Тр. Междунар. Науч. конф. «Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений». - Алматы. - 2004. - С.467-468.
14. Сапин М. Р. Иммунная система и иммунодефицит //Клиническая медицина. - 1999. - № 1.- С. 5-11.
15. Скосырева О.В. Эктистен в комплексной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис.... Канд. мед. наук. - Ташкент. - 1993. - 17 с.
16. Сыров В.Н. Фитоэктистероиды - перспективный класс природных веществ для разработки препаратов метаболического типа действия //Фундаментальные проблемы фармакологии: Тезисы докладов 2-го съезда Российского научного общества фармакологов. - М., 2003, часть II - С.213.
17. Сыров В.Н. Фитоэктистероиды: биологические эффекты в организме высших животных и перспективы использования в медицине //Экспериментальная и клиническая фармакология, 1994, т.57, 35, С.61.
18. Усманов Б.З., Горовиц М.Б., Абубакиров Н.К. Фитоэктизоны *Ajudaturkestanica* Ш. Строение туркестерона. // Химия природ. соедин.- 1975.- №4.-С.466-470.
19. Фрейдлин И.С. Иммунная система и её дефекты. СПб, 1998: 112с.
20. Шостак М.С., Лиля А.М., Мазуров В.В. и др. Анемия хронического воспаления у больных ревматоидным артритом: иммунологические аспекты //Мат. VI Всеросс. науч. конф с междун. учас. «Дни иммунологии в Санкт-Петербург 2002г», «Молекул. основы иммунорег., иммунодиагн. и иммунотер.». – Медицинская иммунология. – 2002. – т. 4. № 2. – С. 216.
21. Шостак М.С., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Роль цитокинов в патогенезе анемии хронического воспаления /Мат. 1 Всеросс. конф. «Молекулярные основы иммунорег., иммунодиаг. и иммунотерапии. – Медицинская иммунология. – 2003. – т.5. - № 3-4. – С. 276.

22. Jerne N. K., Nordin A. A. Plaque formation in agar by single antibody – producing cells // *Science*, 1963, v. 140, P. 405 – 407.
23. Jiang H. L., Park I. K., Shin N. R. et al. In vitro study of the immune stimulating activity of an atrophic rhinitis vaccine associated to chitosan micro-spheres // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2004. – v. 58. – N 3. – P. 471 - 476.