

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСРАКТА СМОЛЫ
FERULA TAJIKORUM****Мирзаев Юрий Рахманович**

канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии Институт Химии Растительных
Веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: Rahmanych@rambler.ru

Эшбакова Комила Алибековна

канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаборатории терпеноидов и кумаринов Института Химии Растительных
Веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

Хамроев Толмас Толибович

мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии, Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

Рузимов Эргаш Максудович

мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

Саноев Зафар Исомиддинович

PhD по медицинском направлении, мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии Институт химии
растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: Zafarsano19@mail.ru

**FEATURES OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE FERULA TAJIKORUM
RESIN EXTRACT****Yuriy R. Mirzaev**

candidate of medical Sciences, senior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Komila Al. Eshbakova

candidate of chemical Sciences, senior researcher, head of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Tolmas T. Khamroev

Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Ergash M. Ruzimov

Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Zafar I. Sanoev

PhD in medical direction, Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

В опытах на мышах предварительны фармакологические исследования экстракта смолы подземных частей *Ferula tajikorum*) (СФТ). При ЛД₅₀ 5 г/кг СФТ в дозе 10 мг/кг внутрь при длительном введении снижал двигательную активность (ДА) в 4 раза т.е. проявил седативное действие без угнетения исследовательской активности. В дозе 30 мг/кг седация неустойчивая. Отмечалось дозозависимое усиление локомоторного действия фенамина, укорочение галоперидоловой катаlepsии и угнетение М-холинопозитивного действия ареколина, т.е. отмечена нейротропность СФТ. Противовоспалительное действие на белых крысах доза 10 более выражено, чем от 30 мг/кг. Учитывая литературные данные о весьма широком спектре фармакологических свойств и их неоднозначность и противоречивость свойств выявленных у СФТ сделан вывод о целесообразности разделения экстрактов разных видов Ферулы на составные части или фракции близких веществ с перспективой выявления специфической активности и прогнозов на практическое применение в классической медицине.

ABSTRACT

Preliminary pharmacological studies of the gum extract of underground parts of *Ferula tajikorum* plant (EFT) were conducted. EFT with LD₅₀ 5 g/kg in dose 10 mg/kg p.o. during prolonged administration decreased of spontane locomotors activity fall down to 25% and it was evaluated as sedation. In dose 30 mg/kg sedation was not stable. At a dose of 30 mg/kg sedation was unstable. Both doses enhanced amphetamine locomotor action, decreased haloperidole catalepsy and decreased arecoline M-cholinostimulating action, i.e. effects on neuroreceptors were noted. Anti-inflammatory effect of a dose of 10 is more pronounced than from a dose of 30 mg/kg. Considering the literature data on a wide range of EFT pharmacological properties and the multidirectionality of the properties of EFT it is concluded that it is advisable to separate the extracts into components or fractions of structurally similar substances. This will reveal the specific activity and predictability of their practical application or use as a sample for synthesis in classdicine.

Ключевые слова: Ферула тожикорум, противовоспалительный, фенамин, двигательная активность.

Keywords: *Ferula tajikorum*, Anti-inflammatory, amphetamine, locomotor activity.

Актуальность. Растения рода Ферулы, сем. Зонтичных (*Ferula*, *Umbeliferae* fam.), широко распространены в пределах стран СНГ, включая Зап. Сибирь, Казахстан и Среднюю Азию [1]. В Узбекистане индивидуальные и суммарные вещества из Ферулы тонкорассечённой (*F. tenuisecta*) изучаются и применяются в качестве фитоэстрогенов в виде Тестостерола, Тенестрола и Ферулена в медицине и сельском хозяйстве (Р.М.Халилов и соавт., 2009 [10]; М.А.Маматханова и совт., 2019) [9]. Другой вид Ферулы (*Ferula tajikorum*) исследован в меньшей степени, и практического применения пока не получила. Между тем, по данным литературы растение этого вида обладают весьма широки спектром фармакологической активности и широко используются в народной медицине в основной в азиатских странах и сравнительно редко в научной медицине. По некоторым данным сырьё из Ферулы в виде клубней, скошенной надземной части и заготовленной смолы вывозится за пределы страны. Принимаются меры культивированию растения в Узбекистане. Перед фармакологами Узбекистана поставлена задача найти пути к созданию эффективных лечебных препаратов из Ферулы. Очевидно, что выявленное в Узбекистане ранее фитоэстрогенное действие не является единственным перспективным фармакологическим свойством в ряду множества видов растения. В данном сообщении представлены результаты предварительных исследований экстракта смолы *Ferula tadjikorum*, собранной в предгорьях Гиссарского хребта Сурхандарьинской области Узбекистана.

У растений этого семейства по данным литературы выявлен весьма широкий спектр фармакологической активности. Из множества описанных фармакологических свойств Ферулы нас заинтересовало

седативное (P.Mahendra et.al., 2012 [2] бронхолитическое (P.Mitchel et.al., 2019 [3], нейротропное и противовоспалительные свойства (S.Bagheri et.al., 2016 [4]. Исследовалось влияние СФТ на двигательную и исследовательскую активность, чувство тревоги, влияние на чувствительность основных нейрорецепторов регулирующих психическую деятельность, противовоспалительное действие и острую токсичность при введении внутрь.

Объекты и методы исследований. Объектом исследований является экстракт смолы Ферулы таджикской (СФТ) (*Ferula tajikorum*) представляющей собой сгущенный сок собранный из среза ствола растения сделанного вблизи поверхности земли. Смола содержит по данным соавторов данной статьи К.А. Эшбаковой и Б.Дж. Комилова кумарины фуранового и клероданового строения, и сесквитерпеноиды. Исследованный препарат имеет вид темнокоричневой смолы горького вкуса растворимый в воде. В опытах использовались белые мыши самцы массой 20 – 23 г и белые крысы самцы 210 -240 г. Изучалось влияние вещества на двигательную активность изученную по Лапину и соавт., 1991 [5], исследовательскую активность по С. Hall (1936) [6], испытано противовоспалительное действие по методу Ойвина и Монакоковой [8], а также влияние на чувство тревоги по Т. Kilfoil et.al., 1989 [7]. Влияние СФТ на чувствительность центральные α-адренорецепторы изучалось в опытах на мышах по влиянию вещества на выраженность локомоторного действия фенамина (5 мг/кг п/к). Влияние на М-холинорецепторы по выраженности саливации и тремора стимулируемых ареколином (5 мг/кг п/к). Влияние СФТ на центральные D-рецепторы изучалось в тесте по влиянию на продолжительность галоперидоловой (0,3 мг/кг п/к) катаlepsии. Предсто-

яло определить величину эффективных доз СФТ влияющих на характер проведенных экспериментов. Указанный выше набор тестов был подобран в соответствии с известными из литературы фармакологическими свойствами Ферулы. Так, о седативных и других психотропных свойствах *Ferula asafetida* указывает Р. Mahendra e.a. 2012 [2], при бронхиальной астме Р. Mitchel e.a. 2019 [3], о противовоспалительных свойствах пишет (S. Bagheri e.a. 2016 [4].

Результаты исследования.

Изучение острой токсичности СФТ. Опыты проводились на 6 белых мышах. СФТ вводился в дозе 5

г/кг. Наблюдение за мышами в течении 5-ти суток не выявило гибели мышей, что подтверждает низкую токсичность суммарных препаратов Ферулы.

Влияния СФТ на ДА белых мышей при ежедневном 33-х дневном введении показало, что в дозе 10 мг/кг внутрь наблюдалось нарастающее по выраженности угнетающее действие на ДА на протяжении всех 33-х дней введения. В последний день опыта ДА была угнетена в 4 раза по сравнению с контролем. В дозе 30 мг/кг внутрь влияние на ДА по выраженности была неодинаковым без какой либо закономерности (см.рис. 1).

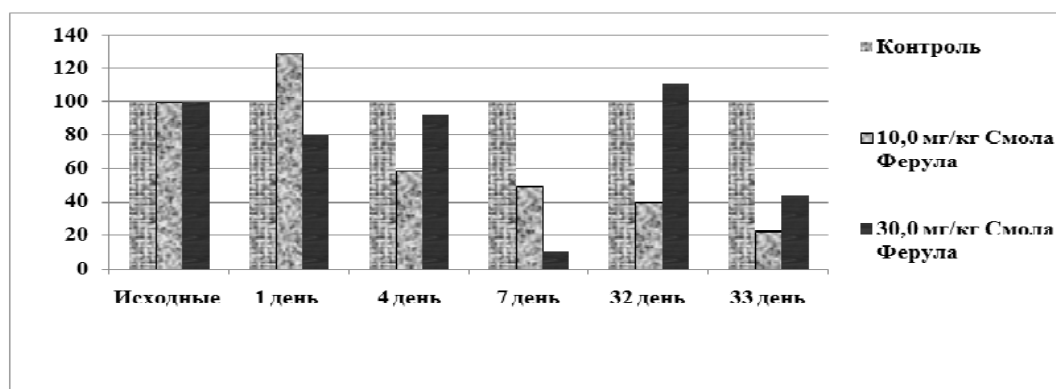


Рисунок 1. Влияние экстракта СФТ на ДА мышей при длительном введении в дозах 10 и 30 мг/кг внутрь

Влияние СФТ на исследовательскую деятельность мышей в тесте по Hall. В опыте с хроническим введением СФТ на 14-й день введения было замечено, что исследовательская активность, оцениваемая по числу обследованных норок, у опытных и контрольных мышей была практически одинаковой. На

32-й день введения число обследованных норок у обеих групп мышей уменьшилось: от дозы 10 мг/кг на 60%, а от дозы 30 мг/кг до 40%. (см. рис. 2). Этот факт можно истолковать кумулятивное действие СФТ на исследовательскую активность.

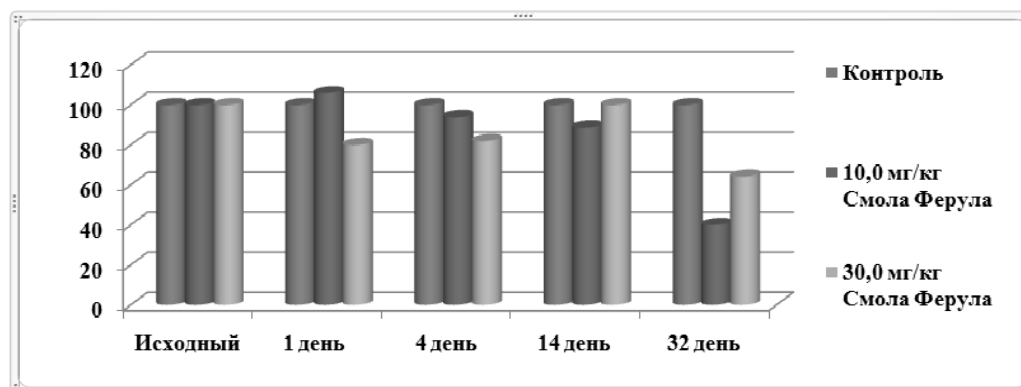


Рисунок 2. Влияние СФТ на исследовательскую активность мышей по Hall

Влияние экстракта СФТ на локомоторное действие фенамина. Опыты с фенамином проводились на мышах с хроническим введением СФТ в указанных дозах на 14-й день введения. Цель опыта изучить

влияние СФТ на выраженность локомоторного действия фенамина. Опыт показал, что ДА усилилась во всех группах, включая контрольную, но в наибольшей степени на фоне дозы 30 мг/кг (см. рис. 3).

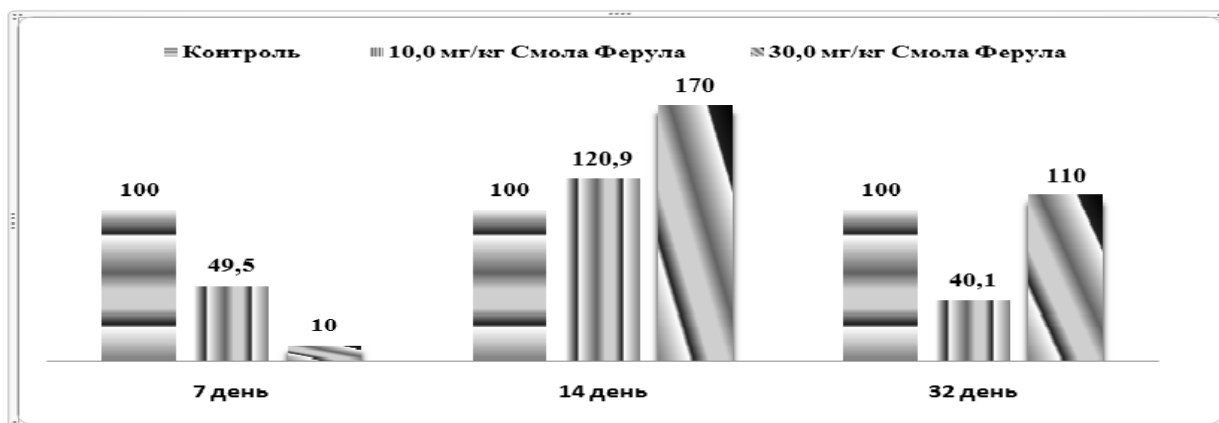


Рисунок 3. Влияние СФТ (10 мг/кг и 30 мг/кг) на локомоторное действие фенамина (5 мг/кг п/к) на 14-й день введения

Влияние СФТ на галоперидоловую каталепсию. В данном опыте определялось влияние СФТ на продолжительность каталепсии вызываемой Д-антагонистом галоперидолом. Укорочение длительности

каталепсии оценивалось как центральном Д-дофаминопозитивном действии СФТ и наоборот. Проведенные опыты выявили укорочение продолжительности каталепсии на 30-40% от обеих доз СФТ, т.е. проявилось Д-позитивное действие (см. рис. 4).

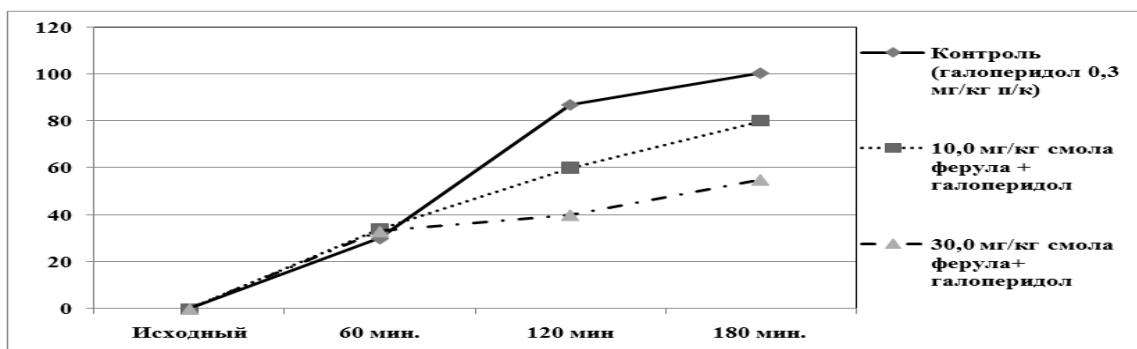


Рисунок 4. Влияние СФТ на выраженность галоперидоловой каталепсии на мышах

Влияние СФТ на фармакологические эффекты ареколина. В данном опыте испытывалось влияние СФТ на чувствительность периферических и центральных М-холинорецепторов вызываемых ареколином (10 мг/кг п/к). Исследование показало, что

предварительное введение СФТ в дозе 10 мг/кг внутрь уменьшает саливацию и тремор от ареколина примерно в 2 раза (см. рис. 5).

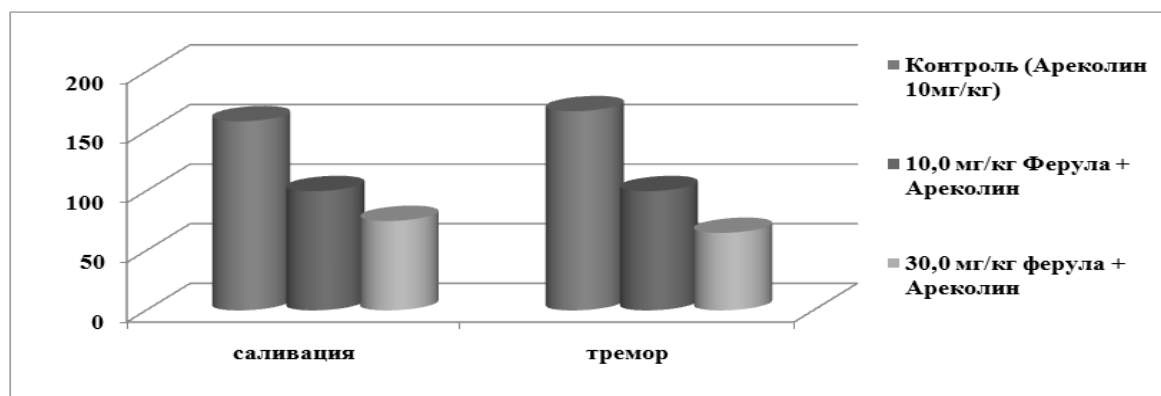


Рисунок 5. Влияние СФТ на выраженность саливации и тремора на введение ареколина

Влияние СФТ на чувство тревоги по методу Kil-foil. Опыт проведен в 4-х камерном лабиринте с 2-мя светлыми и 2-мя тёмными камерами расположенными радиально. Как правило, контрольные животные предпочитают тёмные камеры и в течение опыта за 1 мин 4-6 раз меняют камеры. Опытные мыши под влиянием СФТ в дозах 10 и 30 мг/кг меняли камеры от полутора до двух раз, что принято оценивать как проявление чувства тревожного поведения. Примечательно, что доза 10 мг/кг оказала более выраженное угнетающее действие, чем 30 мг/кг.

Влияние СФТ на овальбуминовое воспаление на крысах по И.А Ойвину и К.Н. Монаковой. В опытах на крысах СФТ вводился за 24 и 3-4 часа до вызывания процесса воспаления. Было установлено, что на фоне СФТ выраженность воспаления при введении 5% раствора нативного яичного белка отмечается выраженное угнетение процесса воспаления (см. рис. 6). Примечательно, что малая доза (10 мг/кг) оказывает более выраженный эффект.

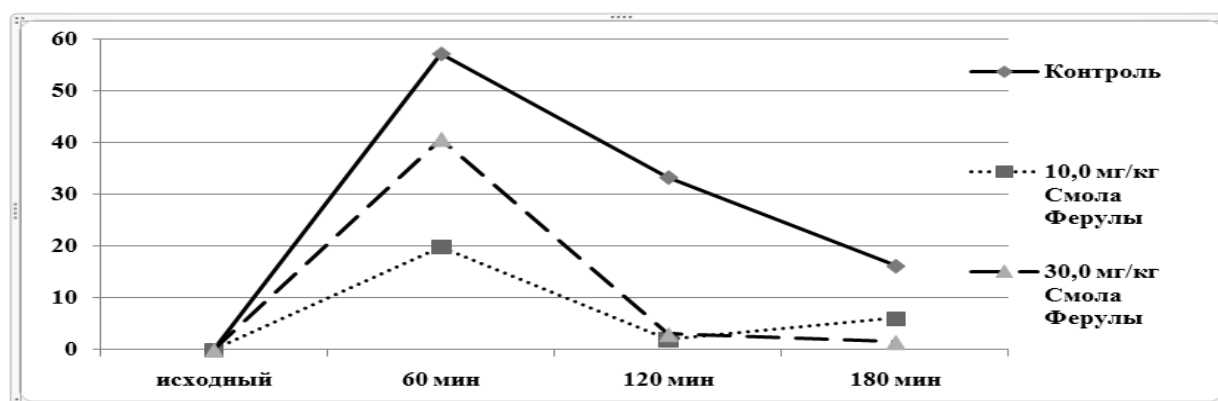


Рисунок 6. Влияние СФТ на выраженность овальбуминового отёка на крысах

Обсуждение материалов.

Проведенное ознакомительное исследование суммарного препарата из подземных частей названного экстрактом смолы из *Ferula tadjikorum*, (СФТ) показало, что в малой дозе 10 мг/кг внутрь, составляющей порядка 1/500 от ЛД₅₀ проявляет выраженное седативное действие, причём с проявлением кумуляции. При увеличении дозы в 3 раза седативное действие теряет стабильность. Надо полагать, что это связано с разнородностью состава смолы и разнонаправленностью и разными порогами фармакологической активности, в то время как исследовательская активность остаётся стабильной более 2-х недель и можно считать, что параллелизм между этими 2-мя свойствами отсутствует или он относителен. СФТ в использованных дозах существенно усиливал чувствительность α -адрено-, D-дофаминорецепторов и угнетал M-холинорецепторов к соответствующим агонистам. Доверие к этим данным подкрепляется и другими опытами. К примеру α -адренопозитивное действие СФТ косвенно подтвердилось в опыте по Килфоил, где отмечено усиление анксиогенного действия в виде удлинения пребывания в тёмных отсеках свойственным адренопозитивным веществам (И.П.Лапин и соавт., 1991 [5]). Анализ данных по соотношению величины доз и проявленным фармакологических эффектов, то приходится констатировать, что доза 10 мг/кг оказалась оптимальной для проявления седативного и противовоспалительного действия. По влиянию на исследовательскую активность по Hall обе дозы не оказывали угнетающего действия по крайней мере в течении 2-х недель. По

выраженности сенсibilизирующего действия доза СФТ 30 мг/кг была эффективнее чем 10 мг/кг в опытах по усилению локомоторного действия фенамина и M-холинопозитивному действию ареколина, а также по антагонизму к каталептогенному действию галоперидола. Замеченные противоречия в зависимости величины доз и характера фармакологических свойств связана с неоднородностью составных частей СФТ, а именно, кумаринов фуранового и клероданового строения и сесквитерпеноидов, которых приводит к неоднородности их фармакологических эффектов. На основе проведенных исследований наглядно заметных в проявлении седативного действия. Напрашивается вывод, что для эффективной работы с СФТ целесообразно разделить на 3 составные части или, хотя бы отделить кумарины от сесквитерпеноидов. Изучение фармакологических свойств по отдельности будет более результативным и получит признание в классической медицине. Разделение СФТ на составные части прольёт свет на имеющиеся неувязки в фармакологических свойствах вещества к числу которых относится несоответствие между седативным действием СФТ и его адрено- и дофамино-позитивными свойствами. Кроме того как объяснить большая выраженность противовоспалительного действия меньшей дозы 10 мг/кг, по сравнению с большей дозы 30 мг/кг, каков механизм активирующего действия дозы 30 мг/кг выявленном при их сравнительном исследовании по влияниям на ДА. Ведь не исключено, что это связано с общей тонизацией животных.

Список литературы:

1. Авалбаев О. Н., и др. Онтогенез некоторых памиро-алайских видов рода *Ferula* L. «Молодой учёный», № 3 (83) . Февраль, 2015 г. с.263-266
2. Mahendra P, Bisht S. /*Ferula asafoetida*: Traditional uses and pharmacological activity. // *Pharmacogn. Rev.* 2012 Jul; 6(12):141-46. doi: 10.4103/0973-7847.99948
3. Mitchell P., Leigh R. / A drug safety review of treating eosinophilic asthma with monoclonal antibodies. // *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Dec;18(12):1161-1170. doi:10.1080/14740338.2019.1675634. Epub 2019 Oct 21.
4. Bagheri S., Hedesh S., Mirjalili A, Dashti R.. / Evaluation of Anti-inflammatory and Some Possible Mechanisms of Antinociceptive Effect of *Ferula assa foetida* Oleo Gum Resin. // *J. Evid Based Complementary Altern Med.* 2016 Oct;21(4):271-6. doi: 10.1177/2156587215605903. Epub 2015 Sep 30.
5. Лапин И.П., Слепокуров М.В. / Анксиогенная активность фенилэтиламина в тесте социальной изоляции на мышах. // *Фармакол. и Токсикол.* 1991, т 54, №6, с. 9-11
6. Hall C. /The relationship between emotionally and ambulatory activity. // *J. Comp. Psychol.*, 1936, 22. 345-352.
7. T.Kilfoil. /Effect of anxyolytic and anxyogenic drugs on exploratory a simple model of anxiety in mice. // *Psychopharmacology*, 1989, v. 28, №9, p.901-905.
8. Ойвин И.А., Монакова К.Н.. / Методика количественного изучения эффективности противовоспалительных средств. // *Фармакол. и Токсикол.*, 1953-Т.16. №6. С. 50-51.
9. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Мамаханов А.У. /Разработка технологии получения субстанции тенэстрола эстрогенного действия из надземных частей *ferula tenuisesta*// *Химия растительного сырья.* 2019, №1 стр. 269-276
10. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Котенко Л.Д.. /Технология выделения эстрагенного препарата Ферулен из корней ферулы тонкорассеченной. // *Химико-фармацевтический журнал* 2009 (Москва) том 43.