

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ВЛИЯНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ *SILENE JENISEENSIS* WILLD, НА СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

Хобракова В.Б.^{1,2},
Халзанова А.В.²,
Оленников Д.Н.¹,
Абидуева Л.Р.²

¹ ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Россия)

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

Автор, ответственный за переписку:
Хобракова Валентина Бимбаевна,
e-mail: val0808@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Поиск, разработка и внедрение новых средств, обладающих иммуностропным действием, являются одной из приоритетных задач современной иммунофармакологии. В многочисленных исследованиях доказана иммуностропная активность индивидуальных веществ, выделенных из лекарственных растений (флавоноидов, полисахаридов, экистероидов, терпеноидов и др.). В настоящем исследовании представляет интерес определить иммуномодулирующее действие индивидуальных веществ, выделенных из *Silene jeniseensis* Willd.

Цель исследования. Определение иммуномодулирующей активности индивидуальных веществ, выделенных из *Silene jeniseensis*: флавоноида изоориентин-2"-О-рамнозида, полисахарида арабино-3,6-галактана и экидстероида 20-гидроксиэкидизона в условиях индуцированной циклофосфаном экспериментальной иммуносупрессии.

Методы. Эксперименты проведены на мышах линии F1 (СВАхС57В1/6). Иммунодефицит моделировали внутрибрюшинным введением циклофосфана животным контрольной группы в дозе 250 мг/кг однократно. Опытные группы мышей получали испытуемые вещества 1 раз в сутки внутрижелудочно в течение 14 дней на фоне иммуносупрессии в следующих дозах: изоориентин-2"-О-рамнозид – 10 мг/кг, арабино-3,6-галактан – 3 мг/кг, 20-гидроксиэкидзон – 3 мг/кг. Действие веществ на клеточный иммунитет определяли в реакции гиперчувствительности замедленного типа, гуморальный иммунитет – в реакции антителообразования методом локального гемолиза по А.Д. Суннингхат. Фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов исследовали в отношении частиц коллоидной туши.

Результаты. При введении изоориентин-2"-О-рамнозида, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэкидизона у опытных животных отмечается повышение индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа в 1,3–1,4 раза, абсолютного и относительного числа антителообразующих клеток – в 1,4–1,7 раза, фагоцитарного индекса – в 1,2–1,5 раза по сравнению с данными в контрольной группе, что свидетельствует о нивелировании супрессивного действия циклофосфана на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз макрофагов.

Заключение. Наиболее выраженным иммуномодулирующим действием обладают изоориентин-2"-О-рамнозид и арабино-3,6-галактан. Полученные данные позволяют рассматривать изучаемые вещества в качестве перспективных растительных иммуномодуляторов.

Ключевые слова: иммуномодулирующее действие, иммунодефицит, циклофосфан, *Silene jeniseensis*, изоориентин-2"-О-рамнозид, арабино-3,6-галактан, 20-гидроксиэкидзон

Для цитирования: Хобракова В.Б., Халзанова А.В., Оленников Д.Н., Абидуева Л.Р. Влияние индивидуальных веществ, выделенных из *Silene jeniseensis* Willd, на состояние основных звеньев иммунитета при экспериментальном иммунодефиците. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 222-229. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.22

Статья получена: 09.12.2021

Статья принята: 10.10.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

EFFECT OF INDIVIDUAL SUBSTANCES ISOLATED FROM *SILENE JENISEENSIS* WILLD ON THE STATE OF THE MAIN LINKS OF IMMUNITY AT EXPERIMENTAL IMMUNE DEFICIENCY

Khobrakova V.B.^{1,2},
Khalzanova A.V.²,
Olennikov D.N.¹,
Abidueva L.R.²

¹ Institute of General and Experimental
Biology SB RAS (Sakhyanova str. 6, Ulan-Ude
670047, Russian Federation)

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

Corresponding author:
Valentina B. Khobrakova,
e-mail: val0808@mail.ru

ABSTRACT

Introduction. The search, development and introduction of new drugs with an immunotropic effect are one of the priority tasks of modern immunopharmacology. Numerous studies have proven the immunotropic activity of individual substances isolated from medicinal plants (flavonoids, polysaccharides, ecdysteroids, terpenoids, etc.). In the present study, it is of interest to determine the immunomodulatory effect of individual substances isolated from *Silene jeniseensis* Willd.

The aim of the study. Determination of the immunomodulatory activity of individual substances isolated from *Silene jeniseensis*: flavonoid isoorientin-2"-O-rhamnoside, polysaccharide arabino-3.6-galactan and ecdysteroid 20-hydroxyecdysone under conditions of cyclophosphamide induced experimental immunosuppression.

Methods. Experiments were carried out on F1 (CBAx C57Bl/6) mice. Immunodeficiency was modeled by intraperitoneal administration of cyclophosphamide to control group animals in the dose 250 mg/kg once. Experimental groups of mice received the test substances intragastrically once a day for 14 days against the background of immunosuppression in the following doses: isoorientin-2"-O-rhamnoside – 10 mg/kg, arabino-3.6-galactan – 3 mg/kg, 20-hydroxyecdysone – 3 mg/kg. The effect of substances on cellular immunity was determined in a delayed hypersensitivity reaction, humoral immunity was determined in an antibody formation reaction by local hemolysis according to A.J. Cunningham. The phagocytic activity of peritoneal macrophages was studied in relation to colloidal ink particles.

Results. With the introduction of isoorientin-2"-O-rhamnoside, arabino-3.6-galactan and 20-hydroxyecdysone in experimental animals, there was an increase in the index of delayed-type hypersensitivity reaction by 1.3–1.4 times, the absolute and relative number of antibody-forming cells by 1.4–1.7 times, phagocytic index by 1.2–1.5 times compared with the data in the control group, which indicates the leveling of the suppressive effect of cyclophosphamide on cell-mediated immune response, antibody genesis and phagocytosis of macrophages.

Conclusion. Isoorientin-2"-O-rhamnoside and arabino-3.6-galactan have the most pronounced immunomodulatory effect. The obtained data allow us to consider the studied substances as promising plant immunomodulators.

Key words: immunomodulatory effect, immune deficiency, cyclophosphamide, *Silene jeniseensis*, isoorientin-2-O-rhamnoside, arabino-3.6-galactan, 20-hydroxyecdysone

Received: 09.12.2021
Accepted: 10.10.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Khobrakova V.B., Khalzanova A.V., Olennikov D.N., Abidueva L.R. Effect of individual substances isolated from *Silene jeniseensis* Willd on the state of the main links of immunity at experimental immune deficiency. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 222-229. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.22

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из приоритетных задач современной фармации и иммунофармакологии является разработка иммуностропных средств растительного происхождения, что связано с ростом числа иммунодефицитных состояний и ограниченным перечнем лекарственных средств для их коррекции [1–5]. Лечение и профилактика хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний как проявлений иммунологической недостаточности нуждаются в комплексном подходе с включением в терапию иммуномодуляторов [6].

Возросший в последнее время интерес к лекарственным средствам растительного происхождения связан в первую очередь с их высокой биологической активностью, возможностью длительного применения и высокой степенью безопасности при достаточной эффективности [7, 8]. В многочисленных исследованиях доказана иммуностропная активность индивидуальных веществ, выделенных из лекарственных растений (флавоноидов, сапонинов, фенилпропаноидов, полисахаридов, экидистероидов, лактонов, алкалоидов, терпеноидов, гликозидов и др.) [9–13].

Исследования на мышах показали выраженную иммуномодулирующую активность растительного средства – экстракта сухого из надземной части смолёвки енисейской *Silene jenseensis* Willd. (*Caryophyllaceae*) в условиях индуцированной циклофосфаном иммуносупрессии [14]. В настоящем исследовании представляет интерес определить влияние индивидуальных веществ, выделенных из *Silene jenseensis*, на состояние гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунной системы организма.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение иммуномодулирующей активности индивидуальных веществ, выделенных из *Silene jenseensis*: флавоноида изоориентин-2''-О-рамнозида, полисахарида арабино-3,6-галактана и экидистероида 20-гидроксиэкидизона, при экспериментальном иммунодефиците, вызванном циклофосфаном.

МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на мышах гибридах F1 (СВАхС57В1/6) массой 18–20 г, обоего пола. Все животные содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (GLP) и приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Согласно приказу Минздрава России № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей», при проведении экспериментов были соблюдены все надлежащие требования.

Было проведено согласование протокола исследований с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол № 2 от 05.11.2017). Выведение животных из эксперимента проводилось путём дислокации шейных позвонков под лёгким эфирным наркозом. Иммунодефицитное состояние у контрольных и опытных групп животных воспроизводили путём введения внутривентриально циклофосфана (ООО «ВЕРОФАРМ», Россия; лекарственная форма – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения во флаконах) в максимально переносимой дозе 250 мг/кг однократно. Выделение индивидуальных соединений из надземной части *S. jenseensis* проводили хроматографическими методами с применением колоночной хроматографии на оксиде алюминия (III), Сефадексе LH-20, обращено-фазовом силикагеле и препаративной ВЭЖХ для получения изоориентин-2''-О-рамнозида и 20-гидроксиэкидизона. Арабино-3,6-галактан выделяли из водного экстракта *S. jenseensis* после депротеинизации и диализа с последующим разделением методом ионообменной хроматографии на DEAE-целлюлозе (HCO₃⁻-форма) и гель-хроматографии на Sephacryl 300-HR [15, 16, 17]. Выход чистых соединений составил 0,008 % для изоориентин-2''-О-рамнозида (чистота – 95 %), 0,005 % – для 20-гидроксиэкидизона (чистота – 98 %) и 0,4 % – для арабино-3,6-галактана.

Опытные группы животных на следующий день после введения циклофосфана получали индивидуальные вещества, полученные из *Silene jenseensis*, 1 раз в сутки внутривентриально в течение 14 дней: флавоноид изоориентин-2''-О-рамнозид – в дозе 10 мг/кг (опытная группа № 1), полисахарид арабино-3,6-галактан с отношением арабинозы и галактозы 1:1,8 – 3 мг/кг (опытная группа № 2) и экидистероид 20-гидроксиэкидизон – 3 мг/кг (опытная группа № 3). По аналогичной схеме интактная группа мышей получала очищенную воду.

Действие индивидуальных веществ, выделенных из *Silene jenseensis*, на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ [18]. Сенсibilизацию мышей проводили путём введения животным внутривентриально 0,1%-й взвеси эритроцитов барана в физиологическом растворе. На 4-е сутки вводили разрешающую дозу антигена – 50 мкл 50%-й взвеси эритроцитов барана под подошвенный апоневроз задней лапки мышей. В контрлатеральную лапку инъецировали физиологический раствор в том же объёме. Спустя 24 часа проводили оценку реакции ГЗТ по разнице масс опытной и контрольной лап. Индекс реакции ГЗТ (I_p) рассчитывали по формуле:

$$I_p = [(M_{оп} - M_k) / M_k] \times 100 \%,$$

где $M_{оп}$ – масса опытной лапы; M_k – масса контрольной лапы.

Оценку гуморального иммунитета проводили методом локального гемолиза по A.J. Cunningham по количеству антителообразующих клеток (АОК) [19]. Иммунизацию мышей проводили внутривентриальным введением эритроцитов барана в дозе 2×10^8 клеток/мышь. На 5-е сутки после иммунизации определяли число АОК

на селезёнку и на 10^6 спленоцитов. Фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов исследовали в отношении частиц коллоидной туши. Оптическую плотность лизата клеток перитонеального экссудата измеряли на спектрофотометре «CECIL-2011» при длине волны 620 нм [18].

Принадлежность исходных данных к выборке из нормальной генеральной совокупности была подтверждена W-критерием Шапиро – Уилка. Поскольку данные подчинялись нормальному закону распределения, результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), анализ различий между выборками проводили с помощью программы «BioStat-2009» с использованием t-критерия Стьюдента [20]. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе изучения влияния изоориентин-2"-О-рамнозида, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэксдизона на клеточный иммунитет было показано, что испытуемые вещества восстанавливают индекс реакции ГЗТ (ИР ГЗТ) в условиях иммунодефицита, индуцированного циклофосфаном. В контрольной группе, получавшей циклофосфан, отмечалось снижение ИР ГЗТ на 32,2 % по сравнению с тем же показателем в интактной группе (табл. 1).

При введении изоориентин-2"-О-рамнозида, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэксдизона на фоне индуцированного иммунодефицита наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 1,3 раза в опытных группах животных № 1 и № 3, получавших изоориентин-2"-О-рамнозид и 20-гидроксиэксдизон соответственно, и в 1,4 раза – в опытной группе мышей № 2, получавших арабино-3,6-галактан, по сравнению с группой контроля.

ТАБЛИЦА 1
ВЛИЯНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ *SILENE JENISEENSIS*, НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО, ГУМОРАЛЬНОГО И МАКРОФАГАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЦИКЛОФОСФАНОВОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

Группы животных	Абсолютное число АОК на селезёнку	Число АОК на 10^6 спленоцитов	ИР ГЗТ, %	Фагоцитарный индекс, оптическая плотность, усл. ед.
Интактная (H_2O), $n = 10$	66070,2 ± 4979,1	354,3 ± 15,2	55,91 ± 2,58	0,245 ± 0,017
Контрольная (циклофосфан + H_2O), $n = 10$	40269,1 ± 3617,4*	189,4 ± 17,2*	37,92 ± 2,56*	0,155 ± 0,003*
Опытная 1 (циклофосфан + изоориентин-2"-О-рамнозид), $n = 10$	53250,4 ± 4498,3**	282,1 ± 21,5**	50,04 ± 3,24**	0,180 ± 0,012**
Опытная 2 (циклофосфан + арабино-3,6-галактан), $n = 10$	64257,2 ± 2570,1**	287,2 ± 18,2**	52,12 ± 4,74**	0,224 ± 0,061**
Опытная 3 (циклофосфан + 20-гидроксиэксдизон), $n = 10$	52489,3 ± 3260,2**	265,0 ± 16,7**	47,63 ± 3,76**	0,233 ± 0,040**

Примечание. * – различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ по сравнению с данными в интактной группе, ** – по сравнению с данными в контрольной группе, число животных в каждой группе ($n = 10$).

Оценка влияния веществ на гуморальное звено иммунитета показала, что в группе, получавшей циклофосфан, наблюдалось снижение абсолютного и относительного числа АОК на 39,1 и 46,6 % соответственно, по сравнению с данными в интактной группе. На фоне циклофосфановой иммуносупрессии введение опытным животным изоориентин-2"-О-рамнозида, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэксдизона нивелировало негативное влияние циклофосфана, что проявлялось в увеличении абсолютного количества АОК в 1,3 раза в опытных группах животных № 1 и 3, получавших изоориентин-2"-О-рамнозид и 20-гидроксиэксдизон соответственно, и в 1,6 раза – в опытной группе № 2, получавшей арабино-3,6-галактан. Также под влиянием изоориентин-2"-О-рамнозида и арабино-3,6-галактана увеличилось число АОК при расчёте на 10^6 спленоцитов в 1,5 раза, а в группе животных, получавших 20-гидроксиэксдизон, – в 1,4 раза по сравнению с контролем (табл. 1).

Введение циклофосфана приводило к снижению функциональной активности перитонеальных макрофагов, что выражалось в уменьшении фагоцитарного индекса в 1,6 раза по сравнению с данными в интактной группе. Использование на фоне циклофосфана 20-гидроксиэксдизона увеличивало данный показатель в 1,5 раза, арабино-3,6-галактана – в 1,4 раза, изоориентин-2"-О-рамнозида – в 1,2 раза по сравнению с группой контроля (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Суммируя результаты, полученные в ходе экспериментов, можно сделать вывод, что наиболее выраженным иммуномодулирующим действием из индивидуальных веществ *Silene jenseensis* обладают изоориентин-2"-О-рамнозид и арабино-3,6-галактан.

TABLE 1
THE EFFECT OF INDIVIDUAL SUBSTANCES OBTAINED FROM *SILENE JENISEENSIS* ON THE STATE OF THE CELLULAR, HUMORAL AND MACROPHAGE COMPONENTS OF THE IMMUNE SYSTEM AT CYCLOPHOSPHAMIDE IMMUNODEFICIENCY

Полученные нами данные согласуются с исследованиями ряда авторов по оценке иммуностропного действия флавоноидов из различных растений [9]. Так, в работах А. Ganeshpurkar и А.К. Saluja (2017, 2018) природные флавоноидные соединения рутин и катехин продемонстрировали стимулирующее действие в отношении гуморального иммунитета за счёт повышения титра антител и иммуноглобулинов [21, 22]. В исследовании Е. Awad и соавт. (2015) показано стимулирующее влияние биофлавоноида дигидрокверцетина, выделенного из фракции *Cedrus deodara*, на клеточное и гуморальное звенья иммунитета [23]. Иммуномодулирующее действие установлено у флавоноидов из листьев *Jatropha curcas* L. (*Euphorbiaceae*): апигенин 7-О-β-D-неогесперидозид, апигенин 7-О-β-D-галактозид, ориентин, витексин, виценин и апигенин за счёт стимуляции как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунного ответа [24]. Иммуномодулирующая активность экстракта сухого *Gentiana algida* Pall, обусловленная содержанием в нём, в том числе, флавоноидов (ориентина, изоориентина, изоориентин 4-О-глюкозида), проявлялась в виде уменьшения иммуносупрессивного действия азатиоприна [25]. Иммуномодулирующий эффект флавоноидов, вероятно, осуществляется через внутриклеточный сигнальный путь PI3k/Akt/mTOR путём регуляции активности mTOR, подавление функции цитотоксических лимфоцитов и снижение экспрессии транскрипционного ядерного фактора (NF-κB) [26]. Также имеются работы, подтверждающие положительное влияние экидистероидов и полисахаридов на иммунную систему. И.Д. Бобаевым и соавт. (2012) доказано, что экидистероиды *Silene viridiflora* оказывают выраженное стимулирующее действие на гуморальный иммунитет, что выражается в увеличении АОК [27]. Экидистероиды из *Silene brahuica* u *Ajuga turkestanica* также обладают иммуностропными свойствами [28]. У экидистероидов, вероятней всего, отсутствуют специфические механизмы стимуляции иммунокомпетентных клеток, поскольку, являясь природными, эволюционно сформированными лигандами, они реализуют свою биологическую активность через экидистероид-ассоциированные рецепторные комплексы [29]. При исследовании иммуномодулирующей активности полисахаридов из аира болотного (*Acorus calamus* L.), софоры желтоватой (*Sophora flavescens* Soland.), астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge), зопника клубненосного (*Phlomis tuberosa* (L.) Moench), имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Roscoe), шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi), кардамона настоящего (*Elettaria cardamomum* (L.) Maton) показано, что указанные вещества статистически значимо увеличивают количество АОК по сравнению с данными у животных, получавших азатиоприн [30]. В работе Е.Р. Будаевой, В.Б. Хобраковой (2015) доказано, что фракции из *Gentiana algida* Pall, в том числе, полисахаридная, обладают выраженным иммуномодулирующим действием в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа в условиях иммуносупрессии, индуцированной азатиоприном [31]. Результаты исследования J. Yu и соавт. (2018) показали, что полисахаридный

экстракт *Schisandra chinensis* предотвращает вызванное циклофосфаном нарушение клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета у мышей [32]. Результаты исследования М. Li и соавт. (2017) показали, что полисахариды, выделенные из свежего и чёрного чеснока, стимулируют фагоцитарную активность макрофагов [33]. Растительные полисахариды способны регулировать функции системы иммунитета за счёт активации иммунокомпетентных клеток, в том числе Т-клеток, В-лимфоцитов, макрофагов и естественных клеток-киллеров, а также системы комплемента и индукции выработки цитокинов [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что ранее установленная иммуномодулирующая активность экстракта сухого *Silene jeniseensis* обусловлена присутствием в её составе изоориентин-2"-О-рамнозида, 20-гидроксизидизона и арабино-3,6-галактана. Индивидуальные вещества в экспериментах показали выраженное иммуномодулирующее влияние в отношении клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при экспериментальном иммунодефиците, индуцированном циклофосфаном. Наиболее выраженным иммуномодулирующим действием из индивидуальных веществ обладают изоориентин-2"-О-рамнозид и арабино-3,6-галактан.

Полученные в ходе эксперимента данные по иммуномодулирующей активности индивидуальных веществ, выделенных из *Silene jeniseensis*, позволяют рекомендовать их для дальнейшего изучения с целью создания новых растительных иммуномодулирующих препаратов.

Финансирование

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

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исмаилов И.З., Зурдинов А.З., Сабирова Т.С. Разработка и применение иммуномодуляторов на современном этапе: проблемы и перспективы. *Научный журнал*. 2017; 1(14): 83-87.
2. Дутова С.В., Карпова М.Р. Перспективы исследования иммуностропных фитопрепаратов. *Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова*. 2016; 18: 117-121.
3. Dhama K, Saminathan M, Jacob SS. Effect of immunomodulation and immunomodulatory agents on health with some bioactive principles, modes of action and potent biomedical applications. *Int J Pharmacol*. 2015; 11(4): 253-290.
4. Rama Bhat P. A review on immunomodulatory effects of plant extracts. *Viro Immunol J*. 2018; 2(6): 000167.

5. Wainwright CL, Teixeira MM, Adelson DL, Buenz EJ, David B, Glaser KB, et al. Future directions for the discovery of natural product-derived immunomodulating drugs: An IUPHAR positional review. *Pharmacol Res.* 2022; 177: 106076. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106076
6. Новикова И.А. Современные аспекты клинического применения иммуномодуляторов. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2016; 1(19): 59-67.
7. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017; 15(2): 56-63. doi: 10.17816/RCF15256-63
8. David B, Wolfender J-L, Dias DA. The pharmaceutical industry and natural products: Historical status and new trends. *Phytochem Rev.* 2015; 14(2): 299-315. doi: 10.1007/s11101-014-9367-z
9. Тусупбекова Г.А., Рахметова А.М., Молдакарызова А.Ж., Алшынбекова Г.К., Тулеуханов С.Т., Ашимханова Г.С., и др. Основные свойства иммуномодулирующих фитопрепаратов и эффективность их применения. *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2019; 1: 487-490.
10. Jantan I, Ahmadand W, Bukhari S-N-A. Plant-derived immunomodulators: An insight on their preclinical evaluation and clinical trials. *Front Plant Sci.* 2015; 6: 665. doi: 10.3389/fpls.2015.00655
11. Кузнецова Л.В. Влияние флавоноидов на показатели клеточного иммунитета у детей и подростков, которые болеют гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями, до и после лечения. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* 2017; 6(3): 429-436.
12. Иванова Е.В., Воронкова И.П., Бондаренко А.И., Таренкова И.В. Иммунотропный эффект лекарственных растений с различным микроэлементным составом. *Российский иммунологический журнал.* 2021; 24(2): 331-336. doi: 10.46235/1028-7221-994-IEO
13. Behl T, Kumar K, Brisc C, Rus M, Nistor-Cseppento DC, Bustea C, et al. Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 110959. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110959
14. Хобракова В.Б., Халзанова А.В., Оленников Д.Н., Павлова С.И., Абидуева Л.Р. Иммуномодулирующая активность экстракта сухого *Silene jenseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 113-117. doi: 10.25557/0031-2991.2020.01.113-117
15. Olennikov DN, Kashchenko NI. New C,O-glycosylflavones from the genus *Silene*. *Chem Nat Compd.* 2020; 56(6): 1026-1034. doi: 10.1007/s10600-020-03220-x
16. Olennikov DN, Kashchenko NI. Phytoecdysteroids of *Silene jenseensis*. *Chem Nat Compd.* 2017; 53(6): 1199-1201. doi: 10.1007/s10600-017-2239-1
17. Olennikov DN, Nazarova AV, Rokhin AV, Tankhaeva LM, Kornopol'tseva TA. Lamiaceae carbohydrates. VII. Glucoarabinogalactan from *Panzerina lanata*. *Chem Nat Compd.* 2009; 45(6): 864-866. doi: 10.1007/s10600-010-9486-8
18. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть 1.* М.: Гриф и К; 2012.
19. Cunningham AJ. A method of increased sensitivity for detecting single antibody forming cells. *Nature.* 1965; 207(5001): 1106-1107. doi: 10.1038/2071106a0
20. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. *Математическая статистика в клинических исследованиях.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
21. Ganeshpurkar A, Saluja AK. Protective effect of rutin on humoral and cell mediated immunity in rat model. *Chem Biol Interact.* 2017; 273: 154-159. doi: 10.1016/j.cbi.2017.06.006
22. Ganeshpurkar A, Saluja AK. Protective effect of catechin on humoral and cell mediated immunity in rat model. *Int Immunopharmacol.* 2018; 54: 261-266. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.022
23. Awad E, Awaad AS, Esteban MA. Effects of dihydroquercetin obtained from deodar (*Cedrus deodara*) on immune status of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). *Fish Shellfish Immunol.* 2015; 43(1): 43-50. doi: 10.1016/j.fsi.2014.12.009
24. Abd-Alla HI, Moharram FA, Gaara AH, El-Safty MM. Phytoconstituents of *Jatropha curcas* L. leaves and their immunomodulatory activity on humoral and cell-mediated immune response in chicks. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2009; 64(7-8): 495-501. doi: 10.1515/znc-2009-7-805
25. Хобракова В.Б., Будаева Е.Р., Оленников Д.Н., Зилфикаров И.Н. Иммуномодулирующая активность экстракта *Gentiana algida* Pall. *Химико-фармацевтический журнал.* 2017; 51(5): 40-43. doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-5-40-43
26. Hosseinzade A, Sadeghi O, Naghdipour Biregani A, Soukhtehzari S, Brandt GS, Esmailzadeh A. Immunomodulatory effects of flavonoids: Possible induction of tCD4⁺ regulatory cells through suppression of mTOR pathway signaling activity. *Front Immunol.* 2019; 10: 51. doi: 10.3389/fimmu.2019.00051
27. Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Путиева Ж.М., Косназаров С.Т., Рамазанов Н.Ш. Экспериментальное изучение иммуностимулирующего действия фитоэкдистероидов *Silene viridiflora* L. *Теоретическая и прикладная экология.* 2012; 1: 55-57.
28. Шахмурова Г.А., Батырбеков А.А., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка иммунотропного действия суммарных экдистероидсодержащих препаратов из *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica*. *Иммунология.* 2013; 34(1): 24-26.
29. Bajguz A, Bakała I, Talarek M. Chapter 5 – Ecdysteroids in plants and their pharmacological effects in vertebrates and humans. *Stud Nat Prod Chem.* 2015; 45: 121-145. doi: 10.1016/B978-0-444-63473-3.00005-8
30. Хобракова В.Б., Оленников Д.Н. Иммуномодулирующие свойства растительных глюканов при экспериментальной иммунодепрессии. *Acta biomedica scientifica.* 2012; 6(88): 103-104.
31. Будаева Е.Р., Хобракова В.Б. Влияние фракций, полученных из надземной части *Gentiana algida* Pall., на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа. *Acta biomedica scientifica.* 2015; 2: 70-72.
32. Yu J, Cong L, Wang C, Li H, Zhang C, Guan X, et al. Immunomodulatory effect of *Schisandra* polysaccharides in cyclophosphamide-induced immunocompromised mice. *Exp Ther Med.* 2018; 15(6): 4755-4762. doi: 10.3892/etm.2018.6073
33. Li M, Yan YX, Yu QT, Deng Y, Wu DT, Wang Y, et al. Comparison of immunomodulatory effects of fresh garlic and black garlic polysaccharides on RAW 264.7 macrophages. *J Food Sci.* 2017; 82(3): 765-771. doi: 10.1111/1750-3841.13589
34. Ueno M, Cho K, Hirata N, Yamashita K, Yamaguchi K, Kim D, Oda T. Macrophage-stimulating activities of newly isolated complex polysaccharides from *Parachlorella kessleri* strain KNK-A001. *Int J Biol Macromol.* 2017; 104(Pt A): 400-406. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.014

35. Yin M, Zhang Y, Li H. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides. *Front Immunol*. 2019; 10: 145. doi: 10.3389/fimmu.2019.00145

REFERENCES

1. Ismailov IZ, Zurdinov AZ, Sabirova TS. Development and application of immunomodulators at the present stage: Problems and prospects. *Nauchnyy zhurnal*. 2017; 1(14): 83-87. (In Russ.).
2. Dutova SV, Karpova MR. Prospects for the study of immunotropic phytopreparations. *Vestnik Khakasskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.F. Katanova*. 2016; 18: 117-121. (In Russ.).
3. Dhama K, Saminathan M, Jacob SS. Effect of immunomodulation and immunomodulatory agents on health with some bioactive principles, modes of action and potent biomedical applications. *Int J Pharmacol*. 2015; 11(4): 253-290.
4. Rama Bhat P. A review on immunomodulatory effects of plant extracts. *Virol Immunol J*. 2018; 2(6): 000167.
5. Wainwright CL, Teixeira MM, Adelson DL, Buenz EJ, David B, Glaser KB, et al. Future directions for the discovery of natural product-derived immunomodulating drugs: An IUPHAR positional review. *Pharmacol Res*. 2022; 177: 106076. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106076
6. Novikova IA. Modern aspects of the clinical use of immunomodulators. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika iz dorov'e*. 2016; 1(19): 59-67. (In Russ.).
7. Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapol'skiy VP, Yatmanov AN, Shabanov PD. Prospects for the use of phytopreparations in modern pharmacology. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017; 15(2): 56-63. (In Russ.). doi: 10.17816/RCF15256-63
8. David B, Wolfender J-L, Dias DA. The pharmaceutical industry and natural products: Historical status and new trends. *Phytochem Rev*. 2015; 14(2): 299-315. doi: 10.1007/s11101-014-9367-z
9. Tusupbekova GA, Rakhmetova AM, Moldakaryzova AZh, Alshynbekova GK, Tuleukhanov ST, Ashimkhanova GS, et al. The main properties of immunomodulating phytopreparations and the effectiveness of their use. *Vestnik KazNMU*. 2019; 1: 487-490. (In Russ.).
10. Jantan I, Ahmadand W, Bukhari S-N-A. Plant-derived immunomodulators: An insight on their preclinical evaluation and clinical trials. *Front Plant Sci*. 2015; 6: 665. doi: 10.3389/fpls.2015.00655
11. Kuznetsova LV. Influence of flavonoids on the indices of cellular immunity in children and adolescents who are ill with influenza and acute respiratory viral infections before and after treatment. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2017; 6(3): 429-436. (In Russ.).
12. Ivanova EV, Voronkova IP, Bondarenko AI, Tarenkova IV. Immunotropic effect of medicinal plants with different trace element composition. *Russian Journal of Immunology*. 2021; 24(2): 331-336. (In Russ.). doi: 10.46235/1028-7221-994-IEO
13. Behl T, Kumar K, Brisc C, Rus M, Nistor-Cseppento DC, Bustea C, et al. Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators. *Biomed Pharmacother*. 2021; 133: 110959. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110959
14. Khobrakova VB, Khalzanova AV, Olennikov DN, Pavlova SI, Abiduyeva LR. Immunomodulatory activity of *Silene jenseensis* Willd dry extract in experimental immunodeficiency. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2020; 64(1): 113-117. (In Russ.). doi: 10.25557/0031-2991.2020.01.113-117
15. Olennikov DN, Kashchenko NI. New C,O-glycosylflavones from the genus *Silene*. *Chem Nat Compd*. 2020; 56(6): 1026-1034. doi: 10.1007/s10600-020-03220-x
16. Olennikov DN, Kashchenko NI. Phytoecdysteroids of *Silene jenseensis*. *Chem Nat Compd*. 2017; 53(6): 1199-1201. doi: 10.1007/s10600-017-2239-1
17. Olennikov DN, Nazarova AV, Rokhin AV, Tankhaeva LM, Kornopol'tseva TA. Lamiaceae carbohydrates. VII. Glucoarabinogalactan from *Panzerina lanata*. *Chem Nat Compd*. 2009; 45(6): 864-866. doi: 10.1007/s10600-010-9486-8
18. Mironov AN. *Guidelines for conducting preclinical trials of medicines, part 1*. Moscow: Grif i K, 2012. (In Russ.).
19. Cunningham AJ. A method of increased sensitivity for detecting single antibody forming cells. *Nature*. 1965; 207(5001): 1106-1107. doi: 10.1038/2071106a0
20. Sergiyenko VI, Bondareva IB. *Mathematical statistics in clinical research*. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (In Russ.).
21. Ganeshpurkar A, Saluja AK. Protective effect of rutin on humoral and cell mediated immunity in rat model. *Chem Biol Interact*. 2017; 273: 154-159. doi: 10.1016/j.cbi.2017.06.006
22. Ganeshpurkar A, Saluja AK. Protective effect of catechin on humoral and cell mediated immunity in rat model. *Int Immunopharmacol*. 2018; 54: 261-266. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.022
23. Awad E, Awaad AS, Esteban MA. Effects of dihydroquercetin obtained from deodar (*Cedrus deodara*) on immune status of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). *Fish Shellfish Immunol*. 2015; 43(1): 43-50. doi: 10.1016/j.fsi.2014.12.009
24. Abd-Alla HI, Moharram FA, Gaara AH, El-Safty MM. Phytoconstituents of *Jatropha curcas* L. leaves and their immunomodulatory activity on humoral and cell-mediated immune response in chicks. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2009; 64(7-8): 495-501. doi: 10.1515/znc-2009-7-805
25. Khobrakova VB, Budayeva YeR, Olennikov DN, Zilfikarov IN. Immunomodulatory activity of *Gentiana algida* Pall extract. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017; 51(5): 40-43. (In Russ.). doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-5-40-43
26. Hosseinzade A, Sadeghi O, Naghdipour Biregani A, Soukhtehzari S, Brandt GS, Esmailzadeh A. Immunomodulatory effects of flavonoids: Possible induction of t CD4⁺ regulatory cells through suppression of mTOR pathway signaling activity. *Front Immunol*. 2019; 10: 51. doi: 10.3389/fimmu.2019.00051
27. Bobayev ID, Alimova MT, Putiyeva ZhM, Kosnazarov ST, Ramazanov NSh. Experimental study of the immunostimulating effect of phytoecdysteroids *Silene viridiflora* L. *Theoretical and applied ecology*. 2012; 1: 55-57. (In Russ.).
28. Shakhmurova GA, Batyrbekov AA, Egamova FR, Khushbaktova ZA, Syrov VN. Experimental evaluation of the immunotropic action of total ecdysteroid-containing preparations from *Silene brahuica* and *Ajuga turkestanica*. *Immunologia*. 2013; 34(1): 24-26. (In Russ.).
29. Bajguz A, Baqala I, Talarek M. Chapter 5 – Ecdysteroids in plants and their pharmacological effects in vertebrates and humans. *Stud Nat Prod Chem*. 2015; 45: 121-145. doi: 10.1016/B978-0-444-63473-3.00005-8
30. Khobrakova VB, Olennikov DN. Immunomodulatory properties of plant glucans in experimental immunosuppression. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 6(88): 103-104. (In Russ.).

31. Budayeva YeR, Khobrakova VB. Influence of fractions obtained from the aerial part of *Gentiana algida* Pall. On the state of the cellular and humoral links of the immune response. *Acta biomedica scientifica*. 2015; 2: 70-72. (In Russ.).
32. Yu J, Cong L, Wang C, Li H, Zhang C, Guan X, et al. Immunomodulatory effect of *Schisandra* polysaccharides in cyclophosphamide-induced immunocompromised mice. *Exp Ther Med*. 2018; 15(6): 4755-4762. doi: 10.3892/etm.2018.6073
33. Li M, Yan YX, Yu QT, Deng Y, Wu DT, Wang Y, et al. Comparison of immunomodulatory effects of fresh garlic and black garlic polysaccharides on RAW 264.7 macrophages. *J Food Sci*. 2017; 82(3): 765-771. doi: 10.1111/1750-3841.13589
34. Ueno M, Cho K, Hirata N, Yamashita K, Yamaguchi K, Kim D, Oda T. Macrophage-stimulating activities of newly isolated complex polysaccharides from *Parachlorella kessleri* strain KNK-A001. *Int J Biol Macromol*. 2017; 104(Pt A): 400-406. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.014
35. Yin M, Zhang Y, Li H. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides. *Front Immunol*. 2019; 10: 145. doi: 10.3389/fimmu.2019.00145

Сведения об авторах

Хобракова Валентина Бимбаевна – доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией экспериментальной фармакологии, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН; профессор кафедры общей патологии человека Медицинского института, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», e-mail: val0808@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4689-5706>

Халзанова Антонида Валерьевна – аспирант кафедры фармакологии и традиционной медицины медицинского института, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», e-mail: halzanova-79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3109>

Олеников Даниил Николаевич – доктор фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, e-mail: olennikovdn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8194-1061>

Абидуева Лызжима Ранжуровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры инфекционных болезней медицинского института, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», e-mail: abidueva75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4450-6049>

Information about the authors

Valentina B. Khobrakova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Institute of General and Experimental Biology SB RAS; Professor at the Department of General Human Pathology, Medical Institute, Buryat State University named after D. Banzarov, e-mail: val0808@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4689-5706>

Antonida V. Khalzanova – Postgraduate, Department of Pharmacology and Traditional Medicine, Medical Institute, Buryat State University named after D. Banzarov, e-mail: halzanova-79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3109>

Daniil N. Olennikov – Dr. Sc. (Pharm.), Leading Research Officer at the Laboratory of Biomedical Research, Institute of General and Experimental Biology SB RAS, e-mail: olennikovdn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8194-1061>

Lygzhima R. Abidueva – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases, Medical Institute, Buryat State University named after D. Banzarov, e-mail: abidueva75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4450-6049>