



**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ЭКСТРАКТА СМОЛЫ *FERULA TAJIKORUM***

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10933170>

Рузимов Э.М., Мамаджанова М.А., Каххарова Ш.Б., Бердимуродов Б.П.
Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент.

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 доз зависимое усиление локомоторного действия фенамина, укорочение галоперидол вой катаlepsии и угнетение М-холин позитивного 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.

Ключевые слова

Ферула тожикорум, противовоспалительный, фенамин, двигательная активность

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 spontaneity 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 haloperidol catalepsis 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 multidirectional Ty 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 classicize.

Key words

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, с.263-266]. В Узбекистане индивидуальные и суммарные вещества из Ферулы тонко рассечённой (*F.tenuisecta*) изучаются и применяются в качестве фитоэстрогенов в виде Тефестрола, Тенестрола и Ферулена в медицине и сельском хозяйстве (Р.М.Халилов и соавт., 2009 [5, с.40-43]; М.А.Маматханова и соавт., 2019) [3, с.269-276]. 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 [9, с.141-146] бронх литическое (P.Mitchel et.al., 2019 [10, с.1161-1170], нейротропное и противовоспалительные свойства (S.Bagheri et.al., 2016 [6, с.271-276]. 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 [2, с.9-11], исследовательскую активность по С. Hall (1936) [7, с.345-352], испытано противовоспалительное действие по методу Ойвина и Монакоковой [4, с.50-51], а также влияние на чувство тревоги по Т. Kilfoil et.al., 1989 [8, с.901-905]. Влияние СФТ на чувствительность центральные α -адренорецепторы изучалось в опытах на мышцах по влиянию вещества на выраженность локомоторного действия фенамина (5 мг/кг п/к). Влияние на М-холин рецепторы по выраженности саливации и тремора стимулируемых ареколином (5 мг/кг п/к). Влияние СФТ на центральные Д-рецепторы изучалось в тесте по влиянию на продолжительность галоперидол вой (0,3 мг/кг п/к) каталепсии. Предстояло 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.Махендра е.а. 2012 [9, с.141-146], при бронхиальной астме Р.Митчел е.а. 2019 [10, с.1161-1170], о противовоспалительные свойствах пишет (S.Bagheri e.a. 2016 [6, с.271-276].

Результаты исследования.

Изучение острой токсичности СФТ. Опыты проводились на 6 белых мышках. СФТ вводился в дозе 5 г/кг. Наблюдение за мышками в течении 5-ти суток не выявило гибели мышечей, что подтверждает низкую токсичность суммарных препаратов Ферулы.

Влияния СФТ на ДА белых мышечей 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).

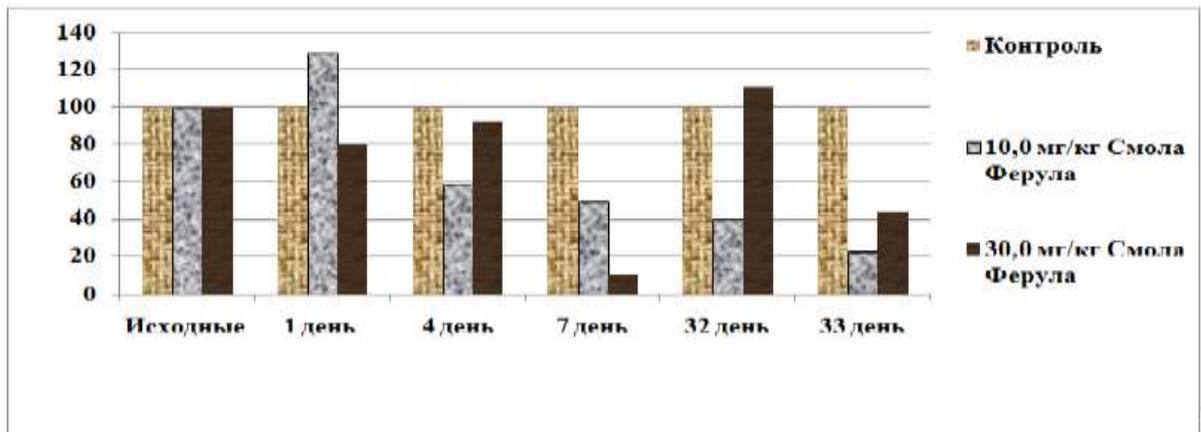


Рис.1. Влияние экстракта СФТ на ДА мышей при длительном введении в дозах 10 и 30 мг/кг внутрь.

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.

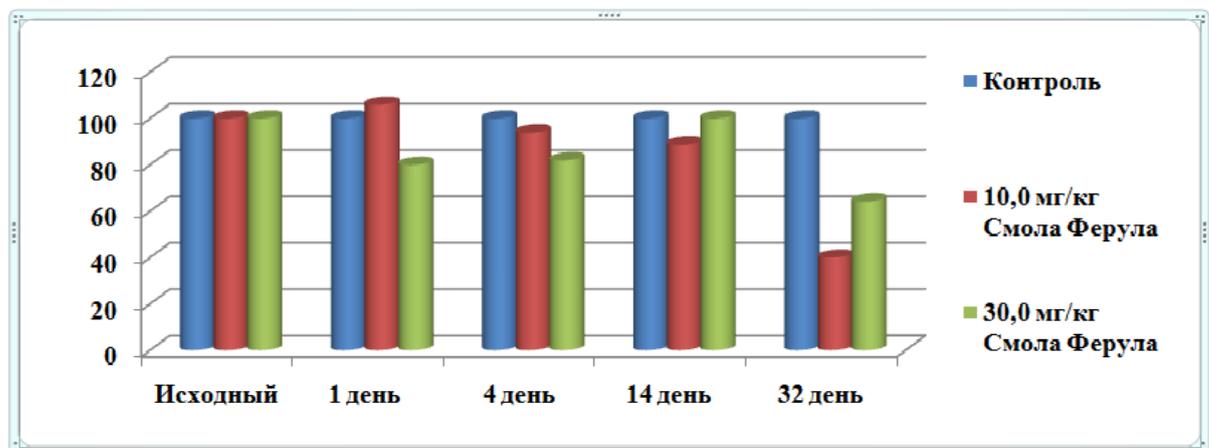


Рис. 2. Влияние СФТ на исследовательскую активность мышей по Hall.

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).

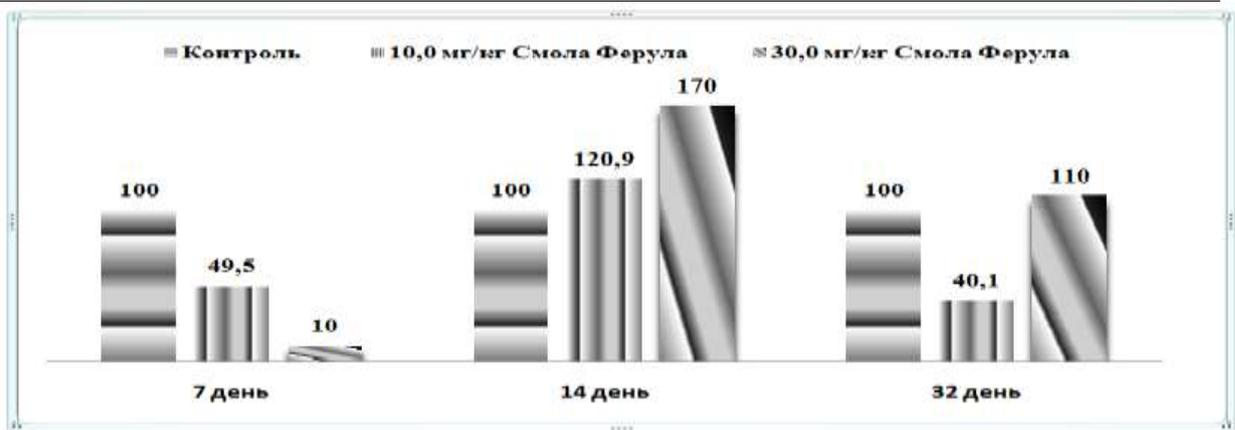


Рис. 3. Влияние СФТ (10 мг/кг и 30 мг/кг) на локомоторное действие фенамина (5 мг/кг п/к) на 14-й день введения.

Влияние СФТ на галоперидоловую каталепсию. В данном опыте определялось влияние СФТ на продолжительность катаlepsии вызываемой Д-антагонистом галоперидолом. Укорочение длительности катаlepsии оценивалось как центральном Д-дофамин позитивном действии СФТ и наоборот. Проведенные опыты выявили укорочение продолжительности катаlepsии на 30-40% от обеих доз СФТ, т.е. проявилось Д-позитивное действие (см. рис. 4).

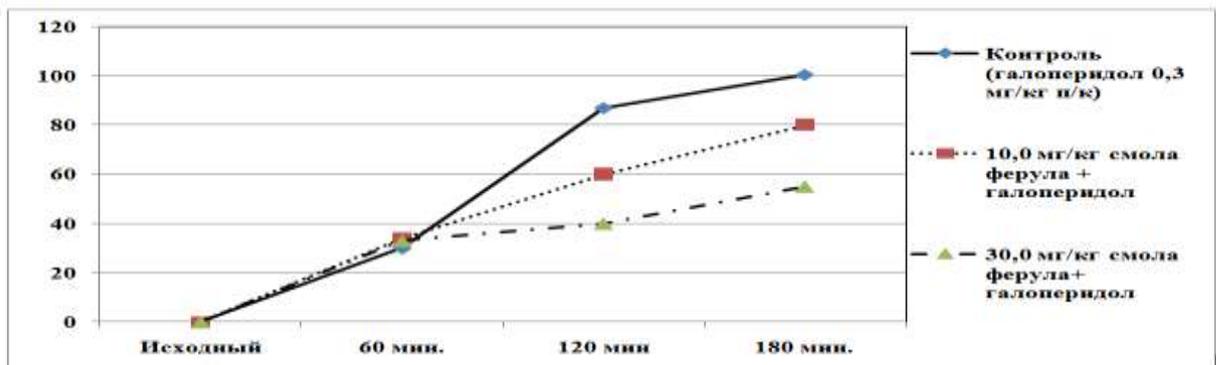


Рис. 4. Влияние СФТ на выраженность галоперидоловой катаlepsии на мышцах.

Влияние СФТ на фармакологические эффекты ареколина. В данном опыте испытывалось влияние СФТ на чувствительность периферических и центральных М-холин рецепторов 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. 4).

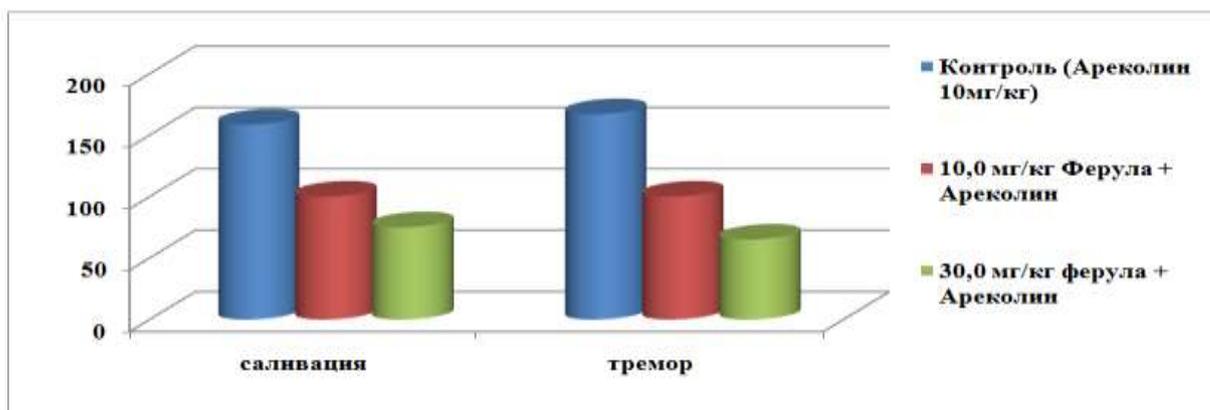


Рис. 4. Влияние СФТ на выраженность саливации и тремора на введение ареколина.

Влияние СФТ на чувство тревоги по методу Kilfoil. 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 о альбуминовое 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. 5). Примечательно, что малая доза (10 мг/кг) оказывает более выраженный эффект.

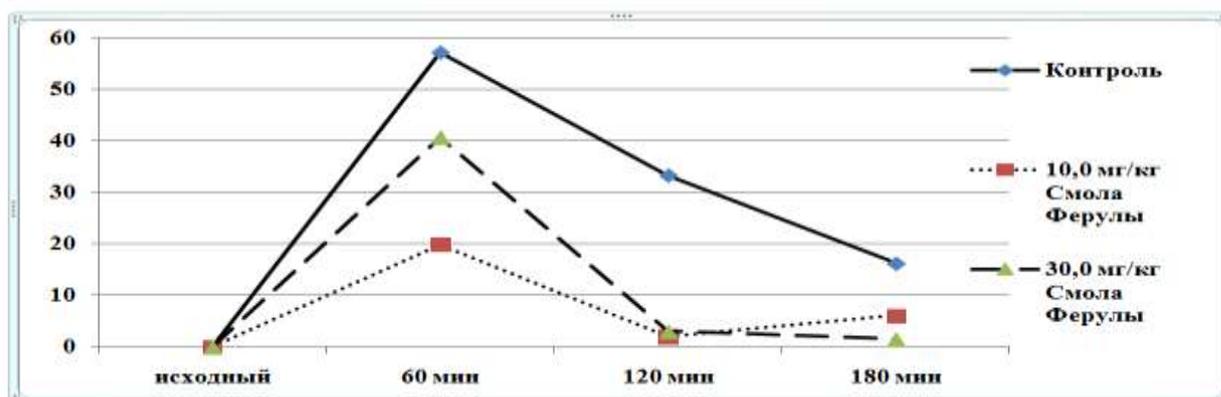


Рис. 5. Влияние СФТ на выраженность овальбуминового отёка на крысах.

Обсуждение материалов.



Проведенное ознакомительное исследование суммарного препарата из подземных частей названного экстрактом смолы из *Ferula adjikorum*, (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 седативного 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-дофамин рецепторов и угнетал M-холин рецепторов 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 [2, с.9-11]. 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 сенсibiliзирующего действия доза СФТ 30 мг/кг была эффективнее чем 10 мг/кг в опытах по усилению локомоторного действия фенамина и M-холин позитивному 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 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 дофаминопозитивными 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 исследованиям по влияниям на ДА. Ведь не исключено, что это связано с общей тонизацией животных.

ЛИТЕРАТУРА

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. 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
3. 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
4. Ойвин И.А., Монакова К.Н.. / Методика количественного изучения эффективности противовоспалительных средств. //Фармакол. и Токсикол., 1953-Т.16. №6. С. 50-51.
5. 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, №10, с. 40-43
6. 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.
7. Hall C. /The relationship between emotionally and ambulatory activity. //J. Comp. Psychol., 1936, 22. 345-352.
8. Kilfoil T./Effect of anxyolytic and anxyogenic drugs on exploratory a simple model of anxiety in mice. //Psychopharmacology, 1989, v. 28, №9, p.901-905.
9. 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
10. 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.