

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)

14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия
(фармацевтические науки)

УДК 582.462

DOI 10.17021/2020.1.2.20.26

© А. К. Ажикова, А. А. Цибизова, 2020

ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НАРУЖНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ГИНКГО ДВУЛОПАСТНОГО (GINKGO BILOBA L.) В УСЛОВИЯХ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ КОЖИ

Ажикова Альфия Кадыровна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и ботаники, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел.: 8-909-372-17-66, e-mail: alfia-imacheva@mail.ru.

Цибизова Александра Александровна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Описаны результаты исследования, посвященного изучению регенерирующего действия наружного средства на основе экстракта листьев Гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba L.*) в условиях термических ожогов кожи у лабораторных животных. Установлено, что мягкая форма препарата оказывает на восстановление тканей кожных покровов регулирующее влияние, проявляющееся в купировании воспалительных явлений и стягивании краев раны. Эффективность применения средства, включающего в состав экстракт Гинкго двулопастного (с использованием основообразующих компонентов) и выполненного в виде крема, оценивали по следующим критериям: уменьшение размеров кожной раны, ускорение сроков восстановления и эпителизации ожоговых ран кожи, сокращение сроков лечения.

Ключевые слова: фармакологическая активность, Гинкго двулопастный, экстракт, биологически активные вещества.

STUDY OF REGENERATIVE EFFECT OF EXTERNAL AGENT BASED ON GINKGO DOUBLE-LOBED LEAF EXTRACT (GINKGO BILOBA L.) UNDER CONDITIONS OF THERMAL SKIN INJURY

Azhikova Alfiya K., Cand. Sci (Biol.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-349-31-34, e-mail: alfia-imacheva@mail.ru.

Tsibizova Aleksandra A., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

The results of the study devoted to studying the regenerative effect of an external agent based on Ginkgo double-lobed leaf extract (*Ginkgo biloba L.*) under conditions of thermal skin burns in laboratory animals are described. It has been found that the soft form of the preparation has a regulatory effect on the repair of skin tissues, manifesting itself in stopping inflammatory events and tightening the wound edges. Effectiveness of application of agent including Ginkgo extract of two-lobed (using basic forming components) and made in the form of cream was evaluated according to the following criteria: reduction of skin wound size, acceleration of time of recovery and epithelisation of burn skin wounds, reduction of treatment terms.

Key words: pharmacological activity, *Ginkgo biloba*, extract, biologically active substances.

Введение. В условиях термических ожоговых травм кожи в организме происходят структурно-функциональные дезорганизации со стороны регуляторных систем организма: нервной, иммунной и эндокринной. Эти изменения отражаются и на местном уровне. В обстоятельствах термического ожога кожа подвержена коагуляционным и некротическим тканевым явлениям, нарушению кислотно-щелочного равновесия, дисбалансу синтетических этапов. Зачастую ситуация усугубляется

присоединением вторичной инфекции. Последующие внешние и внутренние преобразования раны напрямую зависят от выбранного метода лечения [11]. Характер лечения зависит от степени термического ожога, индивидуальных физиологических особенностей организма пострадавшего, лекарственной непереносимости. Во многом результат выбранной терапии ожоговых ран кожи определяется и лекарственной формой наружных средств.

В качестве действующих компонентов активно используют вещества вторичного метаболизма растений [18], что обусловлено широким спектром их действия, химическим составом, безопасностью и возможностью длительного применения. В условиях термической травмы происходит вторичное повреждение преимущественно в результате сосудистых нарушений в паранекротической зоне. Регенерация поврежденной кожи осуществляется за счет активации репаративных процессов, нормализации кожной иннервации и восстановления капиллярных сосудов в ране, что определяет важность разработки препаратов, одновременно оказывающих репаративное и ангиотропное действие.

Среди фитосредств коррекции нарушений кровообращения, в том числе и периферического, зарекомендовавших себя также в качестве противовоспалительных средств [19, 20], наиболее известны препараты на основе биологически активных веществ растения Гинкго двулопастного [13, 14, 15]. Это уникальное растение вида Гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba* L.), рода Гинкго (*Ginkgo*), семейства Гинкговые (*Ginkgoaceae*), подкласса Гинкговые (*Ginkgoideae*), класса Гинкговые (*Ginkgopsida*), отдела Гинкговидные (*Ginkgophyta*) [5, 7, 21]. Физиологические свойства Гинкго двулопастного и наличие в его составе комплекса активных соединений [1, 4, 6] определили функциональную активность экстрактов на их основе, связанную с проявлением различных фармакологических эффектов: ангиопротекторных [2], антиоксидантных [8], иммуномодулирующих [7, 17], ноотропных [3, 8, 9, 12], противовоспалительных [10], антибактериальных [16] и т.д. Наряду с этим недостаточно сведений о действии растения, стимулирующем репарацию тканей. В этой связи научный интерес направлен на изучение репаративных возможностей растения и разработку на его основе эффективных средств коррекции раневых дефектов кожи.

Цель: изучить регенерирующее действие наружного средства в виде крема на основе экстракта листьев Гинкго двулопастного в динамике послеожогового периода.

Материал и методы исследования. Объектом исследования стали образцы крема, в качестве активного ингредиента в котором использовали жидкий экстракт, поученный на основе листьев Гинкго двулопастного. Экспериментальные составы подбирали опытным путем. В качестве жирной фазы использовали глицерина моностеарат, спирт цетилстеариловый, натрия альгинат и масло персиковое. Жидкий экстракт листьев был приготовлен в соотношении 1 : 1 с помощью метода вихревой экстракции. После получения экстрагент (40 % спирт этиловый) был отогнан на роторном испарителе). При получении крема экстракт Гинкго двулопастного смешивали до однородности с растворенным в воде очищенной натрия альгинатом. После чего смешивали водную и предварительно расплавленную при температуре 50° С жирную фазу. Далее в полученную массу добавляли консервант фенохем. Экспериментальные составы наружной кремообразной формы показаны в таблице 1.

Таблица 1

Экспериментальные составы крема на основе жидкого экстракта листьев Гинкго двулопастного

Название компонента крема	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Жидкий экстракт	1,0	1,0	1,0	1,0
Глицерина моностеарат	–	2,0	–	3,0
Спирт целитстериловый	1,0	–	2,0	3,0
Альгинат натрия	1,0	0,5	1,0	0,5
Масло персиковое	5,0	7,0	8,0	10,0
Фенохем	0,5	0,5	0,5	0,5
Вода очищенная	91,5	89,0	87,5	82,0

Проведен анализ качества образцов кремообразной формы по показателям, указанным в ГОСТ 31460-2012 «Кремы косметические. Общие технические условия»: внешний вид, однородность, рН среды, термическая и коллоидная стабильность. Внешний вид и цвет крема определяли, просматривая пробы, нанесенные тонким слоем на лист белой бумаги; однородность – при растирании образца пальцами, при этом следили за тем, чтобы не образовывалось комков. Водородный показатель измеряли с помощью рН-метра в водной вытяжке, полученной при смешивании 10,0 крема с водой дистиллированной. Коллоидную и термическую стабильность оценивали при центрифугировании и нагревании в течение суток при температуре +40° С. Стабильными считались образцы, в которых не наблюдалось

расслоения жирной и водной фазы.

Исследование репаративных свойств наружного средства проводили на 20 беспородных крысах мужского пола массой 220–260 г в полном соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Термическое воздействие на кожу моделировали в области спины медным предметом диаметром 1,5 см, нагретым до 100° С.

Лабораторные животные были разделены на 2 группы (контрольную и опытную, n=10). У крыс контрольной группы послеожоговое течение раны происходило без лечения. Крысам опытной группы ежедневно наносили аппликации наружного средства на основе экстракта листьев Гинкго двулопастного.

Эффективность наружного средства в виде крема на основе Гинкго двулопастного оценивали, учитывая как технологические (намазываемость, условная вязкость, коллоидная и термическая стабильность, тиксотропность, массовая доля общей щелочи, водородный показатель, сроки хранения), так и физиологические (купирование патологических проявлений ожоговых кожных ран, уменьшение площади термических поражений кожи, сокращение сроков эпителизации и лечения) критерии. Визуально изучали характер течения репаративного процесса, вычисляли скорости эпителизации ран в дни измерений площади ран ожогового дефекта.

Поверхность ожоговой раны соответствовала форме окружности, поэтому для подсчета ее размера была использована площадь измерения круга: $S = \pi \times R^2$; где R – расстояние от центра раны до периферии. Для этого рану покрывали прозрачной плёнкой и отмечали на нем границы раны, потом находили центр и измеряли радиус. Скорость эпителизации или степень заживления раны (ΔS) определяли по формуле: $\Delta S = ((S - S_n)/S \times t) 100$; где: S – величина площади раны при первом измерении (см²), S_n – величина площади раны в день последующего измерения (см²), t – число суток между измерениями.

Структурные изменения в коже крыс оценивали на 10 сутки эксперимента. При этом использовали гистологические методы исследования. Образцы кожи фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине, промывали в спиртах разной концентрации и ксилоле, заливали в парафин.

С помощью санного микротомы получали срезы толщиной 5–6 мкм, которые окрашивали растворами гематоксилина и эозина. Анализ микропрепаратов кожи выполняли на световом биологическом микроскопе «Альтами БИО 8» (ООО «Альтами», Россия).

Результаты исследования были обработаны статистическими методами с определением достоверности изменений по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате анализа полученных образцов крема установлено следующее: все образцы были однородными, бежевого цвета; pH среды в пределах 6,9–7,1; требованию термостабильности отвечали составы 1 и 4, в составах 2 и 3 наблюдались признаки расслоения; коллоидно стабильным был только состав 4.

Таким образом, при оценке технологических свойств крема, полученного на основе жидкого экстракта листьев Гинкго двулопастного, было установлено, что требованиям ГОСТа 31460-2012 «Кремы косметические. Общие технические условия» отвечал только состав 4. В дальнейшем его использовали для исследования регенераторной активности.

До начала наружного применения было изучено возможное местно-раздражающее действие образца средства. В ходе апробации у животных не было выявлено признаков аллергических реакций: гиперемии, отека кожи.

Термическое ожоговое воздействие в межлопаточной области спины лабораторных животных вызывало дегенеративные и дистрофические изменения в коже. На 3 сутки после моделирования ожога у животных контрольной группы наблюдалось проявление патологических деструктивных процессов в ране, наличие струпа на поверхности ожога.

Морфологическая картина кожи животных опытной группы на 3 сутки послеожогового периода отличалась от контрольной группы крыс: наблюдалось снижение отека и воспалительных проявлений, частичное отторжение струпа, сокращение размеров раны. К недельному сроку ежедневных аппликаций у животных отмечали частичное отторжение струпа и сокращение площади раны.

На 10 сутки эксперимента у крыс контрольной группы отмечали частичное проявление патологических деструктивных процессов в ране, кроме того, струп от ее поверхности не отторгался. В то же время у особей опытной группы к 10 суткам аппликаций наблюдалось полное отторжение струпа, а также уменьшенный в 1,8 раза размер ожоговой раны, выраженное заживление ожоговых ран (рис. 1).

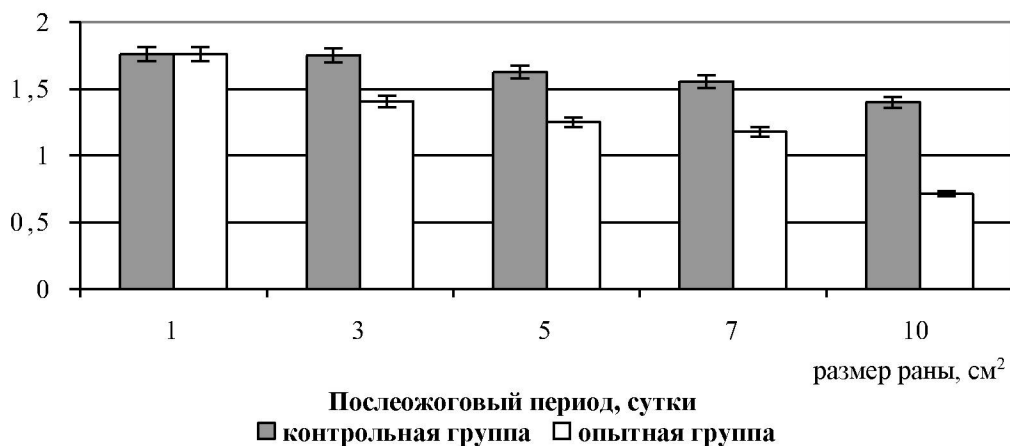
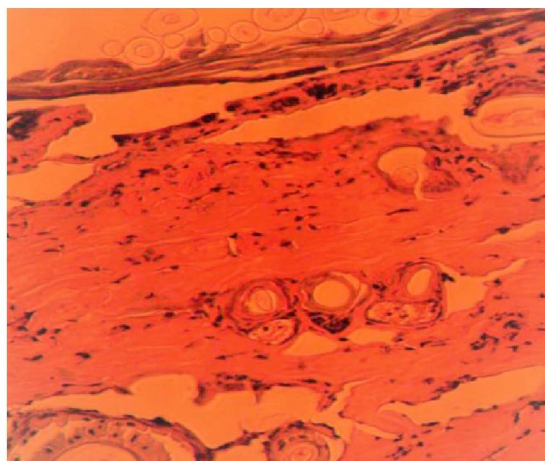
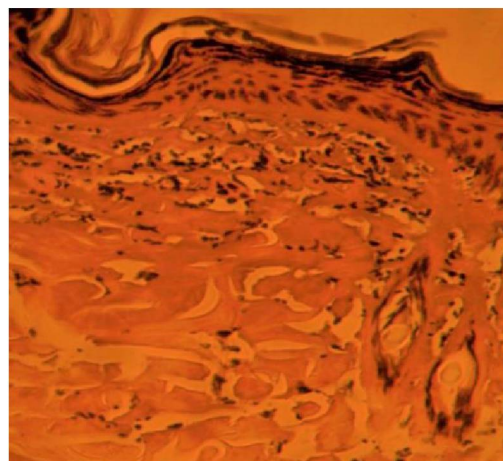


Рис. 1. Изменение площади ожоговых ран на фоне наружного применения средства на основе жидкого экстракта Гинкго двулопастного, см²

Анализ кожи на 10 сутки послеожогового периода подтвердил репаративные свойства изучаемого наружного средства. Термический ожог кожи у животных контрольной группы приводил к значительным нарушениям структуры и положения клеток кожи, некротическим явлениям, деструктивным и дистрофическим изменениям, которые сохранялись к 10 суткам послеожогового периода (рис. 2, а). У крыс опытной группы в условиях аппликаций средства на основе экстракта листьев Гинкго двулопастного активизировалась пролиферативная активность клеток эпидермального слоя и дермы, восстанавливалась их структура (рис. 2, б).



а



б

Рис. 2. Структурные преобразования кожи белых крыс на 10 день после термического ожога. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.
а) контрольная группа, б) опытная группа

Заключение. В ходе изучения наружного средства на основе жидкого экстракта Гинкго двулопастного в условиях термической травмы кожи была выявлена его регенераторная активность. Аппликационное применение средства способствовало коррекции деструктивных преобразований в коже, ускорению процессов грануляции и эпителизации, что подтверждалось изменением внешнего вида раны, стягиванием ее краев, ранним отторжением струпа, ускорением сроков заживления.

Таким образом, ранозаживляющий эффект наружного средства на основе экстракта листьев Гинкго двулопастного в условиях термической травмы кожи позволяет рассматривать перспективы разработки на его основе препаратов, обладающих действием, которое стимулирует репарацию тканей.

Список литературы

1. Ажикова, А. К. Гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba* L.): перспективы использования в фармации / А. К. Ажикова // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2020. – Т. 1. – № 1. – С. 6–13.

2. Бурчинский, С. Г. Возможности препаратов гинкго билобы в стратегии фармакотерапии сосудистой деменции / С. Г. Бурчинский // *Международный неврологический журнал*. – 2012. – № 1. – С. 6–10.
3. Бурчинский, С. Г. Препараты Гинкго Билоба: по пути открытий в клинической нейрофармакологии / С. Г. Бурчинский // *Международный неврологический журнал*. – 2016. – Т. 4, № 82. – С. 83–87.
4. Васильев, В. Г. Идентификация терпеновых лактонов и флавоногликозидов в препаратах на основе экстракта гинкго билоба и новый способ полуколичественной оценки содержания флавоногликозидов методом спектроскопии ЯМР ¹H / В. Г. Васильев, А. С. Прокопьев, Г. А. Калабин // *Химия растительного сырья*. – 2016. – № 3. – С. 85–93.
5. Васильев, В. Г. О необходимости совершенствования контроля безопасности и качества экстрактов из листьев гинкго билоба / В. Г. Васильев, Г. А. Калабин, М. И. Букаса, Д. Д. Рудачевский // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Экология и безопасность жизнедеятельности*. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 414–430.
6. Катунина, Е. А. Гинкго билоба : итоги полувекowego опыта применения. Полиmodalность эффектов гинкго билоба : экспериментальные и клинические исследования / Е. А. Катунина // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. – 2013. – № 2. – С. 53–57.
7. Кузнецова, С. М. Применение экстракта гинкго билоба в системе реабилитации больных, перенесших инсульт / С. М. Кузнецова, В. В. Кузнецов, Д. В. Шульженко // *Международный неврологический журнал*. – 2016. – Т. 5, № 83. – С. 111–114.
8. Литвинец, Е. А. Гинкго билоба: фармакологические и лечебные свойства / Е. А. Литвинец, О. Р. Винтонив // *Здоровье мужчины. – Профессионал-Ивент (Киев)* – 2012. – Т. 1, № 40. – С. 37.
9. Пономарев, В. В. Эффективность экстракта Гинкго билоба в лечении легкого и умеренного когнитивного снижения сосудистого генеза с позиции доказательной медицины / В. В. Пономарев, Э. В. Барабанова // *Медицинские новости*. – 2016. – Т. 4, № 259. – С. 18–21.
10. Сидельская, У. Ю. Сравнительная характеристика способов лечения животных с термическими ожогами / У. Ю. Сидельская // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2017. – № 8–2 (62). – С. 30–34.
11. Тириков, И. В. Опыт клинического использования экстракта Гинкго билоба в комплексной диабетической полинейропатии / И. В. Тириков // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 118–119.
12. Cui, Y. Effect of Ginkgo biloba leaf extract on cerebral cortex amino acid levels in cerebral ischemia model rats / Y. Cui, H. Wu, M. Liu, H. Yang, H. Qin, X. Liu // *J. Tradit Chin Med*. – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 676–684.
13. Eivsand, F. The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome : A review / F. Eivsand, B. M. Razavi, H. Hosseinzadeh // *Phytotherapy Research*. – 2020. – Vol. 34, № 8. – P. 1798–1811. doi: 10.1002/ptr.6646.
14. Hao, F. Enhanced Neuroprotective Effects of Combination Therapy with Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Ginkgo biloba Extract (EGb761) in a Rat Model of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis / F. Hao, A. Li, H. Yu, M. Liu, Y. Wang, J. Liu, Z. Liang // *Neuroimmunomodulation*. – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 41–57. doi: 10.1159/000437429.
15. Hui, S. Protective effects of bilobalide against ethanol-induced gastric ulcer in vivo/vitro / S. Hui, W. Fangyu // *Biomed Pharmacother*. – 2017. – № 85. – P. 592–600. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.068.
16. Ji, H. Ginkgo Biloba extract as an adjunctive treatment for ischemic stroke : A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / H. Ji, X. Zhou, W. Wei, W. Wu, S. Yao // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, № 2. – e18568. doi: 10.1097/MD.00000000000018568.
17. Maleš, Ž. Application of medicinal plants in several dermatovenerological entities / Ž. Maleš, D. L. Drvar, I. Duka, K. Žužul // *Acta Pharm*. – 2019. – Vol. 69, № 4. – P. 525–531. doi: 10.2478/acph-2019-0045.
18. Polakova, K. A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris : result from a controlled randomized trial / K. Polakova, A. Fauger, M. Sayag, E. Jourdan // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. 187–191. doi: 10.2147/CCID.S81691.
19. Sherif, I. O. Ginkgo Biloba Extract Alleviates Methotrexate-Induced Renal Injury : New Impact on PI3K/Akt/mTOR Signaling and MALAT1 Expression / I. O. Sherif, N. H. Al-Shaalan, D. Sabry // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9, № 11. – P. 691. doi: 10.3390/biom9110691.
20. Zhang, L. Ginkgo biloba Extract Reduces Hippocampus Inflammatory Responses, Improves Cardiac Functions And Depressive Behaviors In A Heart Failure Mouse Model / L. Zhang, J. Liu, Y. Ge, M. Liu // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – № 15. – P. 3041–3050. doi: 10.2147/NDT.S229296.
21. Xiao, G. Ginkgo Flavonol Glycosides or Ginkgolides Tend to Differentially Protect Myocardial or Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Regulation of TWEAK-Fn14 Signaling in Heart and Brain / G. Xiao, M. Lyu, Y. Wang, S. He, X. Liu, J. Ni, L. Li, G. Fan, J. Han, X. Gao, X. Wang, Y. Zhu // *Front Pharmacol*. – 2019. – № 10. – P. 735–735. doi: 10.3389/fphar.2019.00735.

References

1. Azhikova A.K. Ginkgo dvulopastnyy (Ginkgo biloba L.): perspektivy ispol'zovaniya v farmatsii [Ginkgo biloba (Ginkgo biloba L.): prospects for use in pharmacy]. *Prikaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii [Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy]*, 2020, vol. 1, no. 1, pp. 6–13.

2. Burchinskiy S. G. Vozmozhnosti preparatov ginkgo biloby v strategii farmakoterapii sosudistoy dementsii [Possibilities of ginkgo biloba preparations in the strategy of pharmacotherapy of vascular dementia]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal* [International neurological journal], 2012, no. 1, pp. 6–10.
3. Burchinskiy S. G. Preparaty Ginkgo Biloba: po puti otkrytiy v klinicheskoy neyrofarmakologii [Ginkgo biloba Preparations: Along the Way of Discoveries in Clinical Neuropharmacology]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal* [International Neurological Journal], 2016, vol. 4, no. 82, pp. 83–87.
4. Vasil'ev V. G., Kalabin G. A., Bukasa M. I., Rudachevsky D. D. Oneobkhodimosti sovershenstvovaniya kontrolya bezopasnosti i kachestva ekstraktov iz list'ev ginkgo biloba [On the Need to Improve the Control of Safety and Quality of Extracts from Ginkgo Biloba Leaves]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti* [Journal of the Russian University of Friendship of Peoples. Series: Ecology and life safety], 2017, vol. 25, no. 3. pp. 414–430.
5. Vasil'ev V. G., Prokop'ev A. S. G. A. Kalabin Identifikatsiya terpenovykh laktonov i flavonoglikozidov v preparatakh na osnove ekstrakta ginkgo biloba i novyy sposob polukolichestvennoy otsenki sodержaniya flavonoglikozidov metodom spektroskopii YaMR 1N [Identification of terpene lactones and flavonoglycosides in Ginkgo biloba extract preparations and a novel method for semi-quantitative evaluation of flavonoglycosides by NMR spectroscopy 1H]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of vegetable raw materials], 2016, no. 3, pp. 85–93.
6. Katunina E. A. Ginkgo biloba: itogi poluvekovogo opyta primeneniya. Polimodal'nost' effektivov ginkgo biloba: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniya [Ginkgo biloba: results of half a century experience of application. Poly-modality of ginkgo biloba effects: experimental and clinical studies]. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* [Neurology and rheumatology. Annex to the journal Consilium Medicum], 2013, no. 2, pp. 53–57.
7. Kuznetsova S. M., Kuznetsov V. V., Shul'zhenko D. V. Primenenie ekstrakta ginkgo biloba v sisteme reabilitatsii bol'nykh, perenesших insult [Application of Ginkgo biloba extract in the system of rehabilitation of patients who have suffered a stroke]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal* [International Neurological Journal], 2016, vol. 5, no.83, pp. 111–114.
8. Litvinets E. A., Vintoniv O. R. Ginkgo biloba: farmakologicheskie i lechebnye svoystva [Ginkgo biloba: pharmacological and therapeutic properties]. *Zdorov'e muzhchiny. – Professional-Ivent (Kiev) [Health of men. - Professional-Ivent (Kiev)]*, 2012, vol. 1, no. 40, pp. 37–37.
9. Ponomarev V. V., Barabanova E. V. Effektivnost' ekstrakta Ginkgo biloba v lechenii legkogo i umerennogo kognitivnogo snizheniya sosudistogo geneza s pozitsii dokazatel'noy meditsiny [Effectiveness of Ginkgo biloba extract in treating mild and moderate cognitive reduction of vascular genesis from the position of evidence-based medicine]. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2016, vol. 4, no. 259, pp. 18–21.
10. Sidel'skaya U. Yu. Sravnitel'naya kharakteristika sposobov lecheniya zhivotnykh s termicheskimi ozhogami [Comparative characteristics of treatment methods of animals with thermal burns]. *Mezhdunarodnyy nauchnoissledovatel'skiy zhurnal* [International Research Journal], 2017, no. 8–2 (62), pp. 30–34.
11. Tirikov I. V. Opyt klinicheskogo ispol'zovaniya ekstrakta Ginkgo biloba v kompleksnoy diabeticheskoy polineuropatii [Experience of Clinical Use of Ginkgo Biloba Extract in Complex Diabetic Polyneuropathy]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2011, vol. 3, no. 1, pp. 118–119.
12. Cui Y., Wu H., Liu M., Yang H., Qin H., Liu X. Effect of Ginkgo biloba leaf extract on cerebral cortex amino acid levels in cerebral ischemia model rats. *J Tradit Chin Med.*, 2018, vol. 38, no. 5, pp. 676–684.
13. Eisvand F., Razavi B. M., Hosseinzadeh H. The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy Research*. 2020 February 25, pp. 1798–1811, doi: 10.1002/ptr.6646.
14. Hao F., Li A., Yu H., Liu M., Wang Y., Liu J., Liang Z. Enhanced Neuroprotective Effects of Combination Therapy with Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Ginkgo biloba Extract (EGb761) in a Rat Model of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Neuroimmunomodulation*, 2016, vol. 23, no. 1, pp. 41–57, doi: 10.1159/000437429.
15. Hui S., Fangyu W. Protective effects of bilobalide against ethanol-induced gastric ulcer in vivo/vitro. *Biomed Pharmacother*, 2017, no. 85, pp. 592–600, doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.068.
16. Ji H., Zhou X., Wei W., Wu W., Yao S. Ginkgo Biloba extract as an adjunctive treatment for ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*, 2020, vol. 99, no. 2:e18568, doi: 10.1097/MD.00000000000018568.
17. Maleš Ž., Drvar D.L., Duka I., Žužul K. Application of medicinal plants in several dermatovenerological entities. *Acta Pharm.*, 2019 December 1, vol. 69, no. 4, pp. 525–531, doi: 10.2478/acph-2019-0045.
18. Polakova K., Fauger A., Sayag M., Jourdan E. A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: result from a controlled randomized trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol.*, 2015 April 10, no. 8, pp. 187–191, doi: 10.2147/CCID.S81691.
19. Sherif I. O., Al-Shaalan N. H., Sabry D. Ginkgo Biloba Extract Alleviates Methotrexate-Induced Renal Injury: New Impact on PI3K/Akt/mTOR Signaling and MALAT1 Expression. *Biomolecules*, 2019 November 3, vol. 9, no. 11, pii: E691, doi: 10.3390/biom9110691.

20. Zhang L., Liu J., Ge Y., Liu M. Ginkgo biloba Extract Reduces Hippocampus Inflammatory Responses, Improves Cardiac Functions And Depressive Behaviors In A Heart Failure Mouse Model. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 October 29, no. 15, pp. 3041–3050, doi: 10.2147/NDT.S229296.

21. Xiao G., Lyu M., Wang Y., He S., Liu X., Ni J., Li L., Fan G., Han J., Gao X., Wang X., Zhu Y. Ginkgo Flavonol Glycosides or Ginkgolides Tend to Differentially Protect Myocardial or Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Regulation of TWEAK-Fn14 Signaling in Heart and Brain. *Front Pharmacol.* 2019 July 5, no. 10, pp. 735–735, doi: 10.3389/fphar.2019.00735.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

УДК 615.322, 54.384.2

DOI 10.17021/2020.1.2.26.31

© Г. Н. Генатуллина, О. В. Астафьева, З. В. Жаркова, 2020

ОЦЕНКА ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНОГО И СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЭКСТРАКТОВ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА МЕЛКОЦВЕТКОВОГО

Генатуллина Гузель Наилевна, кандидат биологических наук, заместитель руководителя, Научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-95, e-mail: genatullina@mail.ru.

Астафьева Оксана Витальевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-95, e-mail: astra39@list.ru.

Жаркова Зинаида Владимировна, научный сотрудник, Научно-исследовательский центр ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-95, e-mail: morikova21@mail.ru.

Проанализированы литературные данные, раскрывающие общее представление о биологической активности растительного сырья представителей рода *Achillea*. Методом газовой хроматографии масс-спектрометрии идентифицировано 48 соединений, входящих в состав экстрактов растения *Achillea micrantha*. Показано, что комплекс обнаруженных соединений в экстрактах *Achillea micrantha* обладал выраженным ингибирующим действием в отношении всех исследуемых штаммов микобактерий: *Mycobacteriumtuberculosis* и *Mycobacteriumlufu*. В качестве контроля был использован рифампицин. Представлены доказательства отсутствия сенсibilизирующего действия изучаемых экстрактов на экспериментальных животных. Следовательно, растительные экстракты рода *Achillea* не индуцируют аллергические реакции и не являются потенциальными аллергенами.

Ключевые слова: тысячелистник мелкоцветковый, *Achillea micrantha*, биологически активные вещества, терпеноиды, антимикобактериальная активность, экстрагирование.

ASSESSMENT OF ANTIMYCOBACTERIAL AND SENSITIZING ACTIVITY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF EXTRACTS OF ACHILLEA MILLEFOLIUM AND ACHILLEA MICRANTHA

Genatullina Guzel' N., Cand. Sci (Biol.), Deputy Head, research Center Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-95, e-mail: genatullina@mail.ru.

Astaf'eva Oksana V., Cand. Sci (Biol.), Researcher, research Center Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-95, e-mail: astra39@list.ru.

Zharkova Zinaida V., Researcher, Research Center Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-95, e-mail: morikova21@mail.ru.

The literature data revealing the general idea of the biological activity of plant raw materials of representatives of the genus *Achillea* are analyzed. 48 compounds the extracts of the plant *Achillea micrantha* identified by the method