

Гастропротективное влияние *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov при экспериментальной этаноловой гастропатии

Салчак С.М.¹, Разуваева Я.Г.¹, Торопова А.А.¹, Аракчаа К.Д.², Оленников Д.Н.¹, Николаева И.Г.¹

Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИОЭБ СО РАН)

Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6

Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва (НИИ МСПУ РТ)

Россия, 667003, Республика Тыва, г. Кызыл, ул. Кечил-оола, 2а

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка гастропротективного действия сухих экстрактов, полученных с использованием различных экстрагентов из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov при этаноловом повреждении желудка у белых крыс.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 68 самцах и самках крыс линии Вистар. Этаноловую гастропатию моделировали однократным внутрижелудочным введением этанола в дозе 10 мл/кг. Животные опытных групп (I–VI) в течение 7 сут до моделирования гастропатии получали лекарственные формы из корневищ с корнями *F. hystrix*: I – отвар в объеме 10 мл/кг; II–V – сухие экстракты в дозе 200 мг/кг, полученные путем экстракции водой очищенной, 30-, 40- и 70%-м этанолом соответственно; VI – сухой экстракт, приготовленный двукратной экстракцией 40%-м и однократной экстракцией 30%-м этанолом. В слизистой оболочке желудка определяли структурные изменения, которые дифференцировали на мелкие, крупные и полосовидные эрозии. Проводили патоморфологические исследования желудка.

Результаты. Установлено, что в I, II, IV и V опытных группах общее количество повреждений в желудке было в среднем на 44% меньше, чем в контроле, в III опытной группе – на 67% и в VI опытной группе – в 3,6 раза. Индекс Паулса для крупных эрозий в I–V опытных группах был ниже контрольного показателя на 38–75%, в VI – на 83%. Полосовидные эрозии не выявлялись у животных III–VI опытных групп; индекс Паулса для данных деструкций в I и II опытных группах был в 7,0 и 6,5 раза ниже показателя контрольных животных. В стенке желудка животных отмечались неглубокие эрозии, не достигающие мышечной пластинки слизистой оболочки; нарушения микроциркуляции и лейкоцитарная инфильтрация были менее выражены относительно контроля.

Заключение. *F. hystrix* оказывает гастропротективное влияние, повышая резистентность слизистой оболочки желудка к действию этанола. Наиболее выраженный фармакотерапевтический эффект проявляет экстракт, приготовленный двукратной экстракцией 40%-м и однократной экстракцией 30%-м этиловым спиртом.

Ключевые слова: этаноловая язва, *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov, гастропротективное действие.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследования проведены в рамках выполнения госзадания (№ ААА-А-А17-117011810037-0).

✉ Салчак Сайзана Михайловна, e-mail: saizana_salchak@mail.ru.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол № 4 от 26.01.2017).

Для цитирования: Салчак С.М., Разуваева Я.Г., Торопова А.А., Аракчаа К.Д., Оленников Д.Н., Николаева И.Г. Гастропротективное влияние *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov при экспериментальной этаноловой гастропатии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 151–157. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-151-157>.

Gastroprotective effect of *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov in ethanol-induced gastropathy

Salchak S.M.¹, Razuvaeva Ya.G.¹, Toropova A.A.¹, Arakchaa K.D.², Olennikov D.N.¹, Nikolaev I.G.¹

¹ Institute of General and Experimental Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 6, Sakhyanovoy Str., Ulan-Ude, 670047, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Medical-Social Problems and Management of the Republic of Tuva 2a, Kechil-oolo Str., Kyzyl, Republic of Tuva, 667003, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the gastroprotective effect of dry extracts from the roots and rhizomes of *Ferulopsis hystrix* in ethanol-induced gastropathy.

Materials and methods. The studies were carried out on 68 white *Wistar* rats. Ethanol-induced gastropathy was simulated by a single intragastric administration of ethanol in the dose of 10 ml/kg. Animals of the experimental groups received medicinal forms from the roots and rhizomes of *F. hystrix*: I – decoction in a volume of 10 ml/kg; II–V – dry extracts in the dose of 200 mg/kg, obtained by extraction with purified water, 30, 40 and 70% ethanol, respectively; VI – dry extract, prepared by double extraction with 40% and single extraction with 30% ethanol for 7 days before the modeling of gastropathy. Number of structural changes was determined in the gastric mucosa. They were differentiated into small, large, and strip-like erosions. The Pauls' index was calculated for structural changes. Pathomorphological studies of the stomach were carried out.

Results. The total number of structural changes in the stomach of animals in experimental groups I, II, IV and V is 44% lower on average, in experimental group III it is 67% lower and in experimental group VI it is 3.6 times lower than in the control. The Pauls' index for large erosions in experimental groups I–V is 38–75% lower, in experimental group VI it is 83% lower than the index in the control animals. No strip-like erosions are detected in animals of experimental groups III–VI. Pauls' index for these destructions in experimental groups I and II is 7.0 and 6.5 times lower than the index in the control animals. Microscopic morphological examination registered the increase of shallow-like erosions in the stomach of animals of experimental groups. Shallow-like erosions do not reach the *muscularis mucosae*. Microcirculation disorders and leukocyte infiltration are less pronounced than in the control group.

Conclusion. *F. hystrix* has the gastroprotective effect, increasing the resistance of the gastric mucosa to the effect of ethanol. The *F. hystrix* extract prepared with 30% and 40% ethanol shows the most pronounced pharmacotherapeutic effect in ethanol-induced gastropathy.

Key words: ethanol-induced gastropathy, *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov, gastroprotective effect.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The studies were carried out as part of the state assignment (No. AAAA-A17-117011810037-0).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of the Institute of General and Experimental Biology (Protocol No. 4 of 26.01.2017).

For citation: Salchak S.M., Razuvaeva Ya.G., Toropova A.A., Arakchaa K.D., Olennikov D.N., Nikolaev I.G. Gastroprotective effect of *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov in ethanol-induced gastropathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 151–157. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-151-157>.

ВВЕДЕНИЕ

Феруловидка щетинистая (*Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov) – многолетнее растение семейства Umbelliferae, произрастающее на юге Сибири и Дальнего Востока [1]. Ранее данное растение относилось к роду *Phlojodicarpus* Turcz. ex Ledeb. – вздутоплодник Турчанинова (*Phlojodicarpus turczaninovii* Sipl.). В народной и традиционной медицине используются корневища с корнями *F. hystrix*. В тувинской народной медицине корни *F. hystrix*, известные под названием «чуксубай», издавна получили широкое применение и в настоящее время продолжают занимать лидирующие позиции в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего средства, а также при туберкулезе и онкологических заболеваниях [2]. В монгольской и бурятской традиционных медицинских системах *F. hystrix* является заменителем костуса прекрасного (*ru rta*), используемого в тибетской медицине при лечении «рлунг» крови, болезней легких и горла, при устранении «давления» в желудке и «прекращении некроза» [3].

Корневища с корнями *F. hystrix* содержат различные группы биологически активных веществ, среди которых ведущую роль в фармакологической активности растения занимают кумарины: их суммарное содержание достигает 3,9–4,6% [4, 5]. Кумарины являются эффективными противовирусными, антибактериальными и антифунгальными средствами [6, 7], обладают противовоспалительной [8] и антиоксидантной [9, 10] активностью. В экспериментах на животных установлен выраженный гастропротективный эффект природных и синтетических кумаринов [11]. В связи с этим актуальным является изучение гастропротективного действия корневищ с корнями *F. hystrix*.

Целью данного исследования явилась оценка гастропротективного действия экстрактов сухих, полученных с использованием различных экстрагентов из корневищ с корнями *F. hystrix*, при этаноловом повреждении желудка у белых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 68 самцах и самках крыс линии Вистар массой 180–200 г. Содержание животных соответствовало Правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199Н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Перед началом экспериментов животных распределяли на группы с учетом принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986).

Животные разделены на семь групп: контрольная и шесть опытных (I– VI). Животные I опытной группы получали отвар *F. hystrix* в объеме 10 мл/кг, приготовленный по ОФС 1.4.1.0018.15 «Настои и отвары». Крысы II–V опытных групп получали сухие экстракты в дозе 200 мг/кг, полученные путем экстракции водой очищенной, 30-, 40- и 70%-м этиловым спиртом соответственно. Соотношение сырья : экстрагент составило 1 : 10 при комнатной температуре и интенсивном встряхивании с последующей вакуумной сушкой. Животные VI опытной группы получали экстракт, приготовленный двукратной экстракцией 40%-м этиловым спиртом, третью экстракцию выполняли 30%-м этиловым спиртом. Данный выбор экстрагентов позволил получить экстракт с максимальным содержанием экстрактивных веществ и хорошими физическими качествами [12].

Согласно данным высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), основными компонентами сухого экстракта *F. hystrix* являются кумарины, в том числе пеуценидин (3'-О-ацетокси-4'-О-сенециоилокси-2',3'-дигидроорозелол) и скиммин (умбеллиферон-7-О-глюкозид; 1,26%), содержание которых составило $(16,65 \pm 0,33)$ и $(1,2 \pm 0,03)\%$ соответственно. Количественный анализ кумаринов в сухом экстракте *F. hystrix* осуществляли методом ВЭЖХ на микроколоночном жидкостном хроматографе Милихром А-02 (Эконова, г. Новосибирск, Россия) на колонке ProntoSIL-120-5-C18 AQ (2×75 мм; диаметр 5 мкм (Metrohm AG, Herisau, Швейцария); подвижная фаза: 0,2 М LiClO₄ в 0,006 М HClO₄ (А), ацетонитрил (В); градиентный режим (% В): 0–26 мин 5–100, 26–29 мин 100; скорость потока 150 мкл/мин; температура колонки 35 °С; УФ-детектор, 330 нм. Расчет содержания кумаринов проводили по градуировочным графикам, построенным с применением коммерческих образцов сравнения скиммина и пеуценидина (>95%; Wuhan ChemFaces Biochemical Co., Ltd., Wuhan, Hubei, КНР). Результаты представлены в виде среднего значения из трех параллельных определений $M \pm SD$.

Исследуемые лекарственные формы *F. hystrix* вводили животным внутрижелудочно в течение 7 сут, последнее введение осуществляли за 1 ч до применения ульцерогенного агента. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество очищенной воды по аналогичной схеме. Повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ) у белых крыс воспроизводили путем однократного внутрижелудочного введения абсолютного спирта в дозе 10 мл/кг на фоне 24-часовой пищевой депривации [13]. Через 1 ч после введения этанола крыс декапировали под легким эфирным наркозом. Для оценки

состояния слизистой оболочки желудок разрезали по большой кривизне и определяли число деструкций, которые дифференцировали на точечные эрозии (≤ 2 мм), крупные эрозии (≤ 5 мм) и полосовидные эрозии (> 5 мм). Для каждого вида повреждений подсчитывали индекс Паулса по формуле [13]. Для проведения патоморфологических исследований материал фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине, обезживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Срезы, приготовленные на микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для описания статистических различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни (U -тест). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Для сравнения частоты встречаемости повреждений в группах сравнения применен критерий Фишера. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у всех животных контрольной группы ($n = 10$) в СОЖ на фоне введения этанола выявлялись мелкие эрозии, у восьми – крупные и у шести – полосовидные эрозии. Индекс Паулса для них составил 4,0; 2,4 и 1,1 соответственно (таблица). При патоморфологическом исследовании в СОЖ контрольных животных отмечали кровоизлияния, эрозии в виде узких щелевидных дефектов, образующихся в результате десквамации некротизированных клеток покровного и железистого эпителия. У пяти животных наблюдали глубокие повреждения, распространявшиеся до мышечной пластинки СОЖ и характеризующиеся как язвы. На дне и краях язв выявляли некротические массы с явлениями десквамации. В пограничной зоне отмечалась массивная лейкоцитарная инфильтрация, а также клеточные элементы желез в состоянии выраженной дистрофии, вплоть до очагового некроза. В сосудах микроциркуляторного русла ядра эндотелиоцитов были набухшие, стенки пропитаны плазмой, с явлениями плазморрагии и диапедезных кровоизлияний, встречающихся ограниченно вдоль сосудов или на значительном протяжении в виде гомогенно-розовых масс, с примесью эритроцитов и лейкоцитов. В просветах сосудов отмечались сладж-феномен, эритро- и лейкостазы.

Использование отвара и экстрактов *F. hystrix*, приготовленных с помощью различных растворителей, оказывало гастропротективное влияние, повышая ре-

зистентность СОЖ к действию этанола. Так, у крыс, получавших отвар и экстракты, приготовленные на воде и 70%-м спирте, общее количество повреждений в СОЖ было в среднем на 44% меньше, чем у животных контрольной группы. Мелкие эрозии выявлялись у 100% крыс данных опытных групп; их количество и индекс Паулса значительно не отличались от показателей животных контрольной группы. Крупные эрозии отмечались у семи и восьми животных II и V опытных групп соответственно. Индекс Паулса для крупных эрозий в I, II и V опытных группах был ниже такового показателя в контроле на 38, 46 и 42% соответственно. Полосовидные эрозии наблюдали у двух из восьми животных, получавших водный экстракт, и у двух из 10 животных, получавших отвар. При этом индекс Паулса для полосовидных язв у крыс данных опытных групп был в 7,0 и 6,5 раза ниже такового показателя контрольных животных. При микроскопическом исследовании в стенке желудка у большинства животных I, II и V опытных групп отмечались кровоизлияния, эрозии, проникающие не более чем на $2/3$ собственной пластинки СОЖ. Язвы, представленные глубоким некрозом СОЖ и ограниченные выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, встречались только у двух животных в I и II опытных группах. Участки плазморрагий и диапедезных кровоизлияний были менее выражены.

У животных III и IV опытных групп, получавших экстракты, приготовленные на 30%-м и 40%-м этаноле, общее количество деструкций в СОЖ было на 67 и 45% ниже такового показателя в контроле (см. таблицу). Мелкие эрозии отмечались у восьми животных III и IV опытных групп, крупные эрозии – у шести и восьми животных из 10, получавших соответственно экстракты, приготовленные на 30%-м и 40%-м этаноле. Полосовидные эрозии у животных данных опытных групп не выявлялись. Индекс Паулса для мелких и крупных эрозий был значительно ниже в III опытной группе и составил 1,4 и 0,6 соответственно (против 2,1 и 1,6 в IV опытной группе, что в 2,9 и 4,0 раза ниже показателей контрольных животных). При гистологическом исследовании СОЖ животных III и IV опытных групп в большинстве случаев отмечались неглубокие эрозии, затрагивающие только поверхностно-ямочный эпителий. Единичные эрозии проникали на $1/2$ собственной пластинки слизистой оболочки. Вокруг эрозий лейкоцитарная инфильтрация была умеренно выражена, наблюдалась дилатация сосудов микроциркуляторного русла с эритро- и лейкостазами, мелкими участками плазморрагий и диапедезных кровоизлияний.

Наиболее выраженное гастропротективное влияние проявлял экстракт *F. hystrix*, приготовленный

на комбинации 30%-го и 40%-го этанола. Количество всех деструкций на одно животное в данной опытной группе составило 2,5 (см. таблицу), что в 3,6 раза ниже показателя в контрольной группе. Отсутствовали полосовидные эрозии. Мелкие и крупные эрозии отмечались, соответственно, у семи и пяти крыс; индекс Паулса для них был в 3,6 и 6,0 раза ниже таковых у животных контрольной группы. При патогистологическом исследовании стенки

желудка животных VI опытной группы установлено, что деструктивным изменениям был подвержен только поверхностно-ямочный эпителий, в результате десквамации которого отмечались мелкие эрозии со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Сосуды микроциркуляторного русла умеренно расширены и полнокровны, в основном с явлениями эритростаза и эритродиapedеза; сладж-феномен и плазморрагии не обнаружены.

Таблица

Влияние *Ferulopsis hystrix* на выраженность повреждений в слизистой оболочке желудка белых крыс при этаноловом повреждении

Показатель	Группа животных						
	Контрольная, <i>n</i> = 10	Опытная I, <i>n</i> = 10	Опытная II, <i>n</i> = 8	Опытная III, <i>n</i> = 10	Опытная IV, <i>n</i> = 10	Опытная V, <i>n</i> = 10	Опытная VI, <i>n</i> = 10
Общее кол-во повреждений, <i>Me</i> (Q_1 ; Q_3)	9 (7; 11)	5 (2; 8) <i>p</i> ≤ 0,05	6 (2; 8) <i>p</i> ≤ 0,05	3 (2; 3) <i>p</i> ≤ 0,05	4,5 (2; 8) <i>p</i> ≤ 0,05	5 (2; 7) <i>p</i> ≤ 0,05	2,5 (0; 4) <i>p</i> ≤ 0,05
<i>Точечные эрозии</i>							
Частота встречаемости, %	100	60	100	80	80	100	70
Кол-во деструкций, <i>Me</i> (Q_1 ; Q_3)	4 (3; 5)	3,5 (2; 4)	3,5 (2; 4)	2 (1; 3) <i>p</i> ≤ 0,05	2 (2; 4) <i>p</i> ≤ 0,05	3 (3; 4)	2 (0; 3)
Индекс Паулса	4,0	1,9	3,3	1,4	2,1	3,4	1,6
<i>Средние эрозии</i>							
Частота встречаемости, %	80	70	75	60	80	80	50
Кол-во деструкций, <i>Me</i> (Q_1 ; Q_3)	3 (2; 4)	2,5 (0; 4)	2 (0; 3)	1 (0; 1) <i>p</i> ≤ 0,05	2 (1; 3)	2 (1; 2)	0,5 (0; 1) <i>p</i> ≤ 0,05
Индекс Паулса	2,4	1,5	1,3	0,6	1,6	1,4	0,4
<i>Крупные эрозии</i>							
Частота встречаемости, %	60	30	25	0 <i>p</i> ≤ 0,01	0 <i>p</i> ≤ 0,01	0 <i>p</i> ≤ 0,01	0 <i>p</i> ≤ 0,01
Кол-во деструкций, <i>Me</i> (Q_1 ; Q_3)	1 (0; 3)	0 (0; 1)	0 (0; 2) <i>p</i> ≤ 0,05	0	0	0	0
Индекс Паулса	0,84	0,12	0,125	0	0	0	0

Примечание. Количество животных, включенных в анализ, – *n*.

Выявленное гастропротективное действие лекарственных форм корневищ с корнями *F. hystrix* обусловлено содержанием в нем фенольных соединений, в частности кумаринов и флавоноидов, обладающих антиоксидантным, противовоспалительным, антикоагулирующим и другими свойствами. Кумарины, ингибируя в очаге тканевого повреждения фермент циклооксигеназы-2, подавляют синтез медиаторов воспаления (гистамин, серотонин) и провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли альфа и других биологических субстанций; за счет этого оказывают противовоспалительный эффект, способствуя снижению сосудистой проницаемости и миграции лейкоцитов [14, 15]. Сосудорасширяющее действие кумаринов обусловлено снижением внутриклеточной концен-

трации кальция в гладких миоцитах сосудов микроциркуляторного русла. Важная роль в механизме антикоагулирующего действия кумаринов отводится снижению синтеза тромбосана В2 в тромбоцитах за счет ингибирования циклооксигеназ [16].

Следовательно, торможение агрегации тромбоцитов опосредованно способствует улучшению микроциркуляции в СОЖ, что вкупе с сосудорасширяющим и противовоспалительным эффектами кумаринов объясняет появление у экстракта *F. hystrix* гастропротективной активности при этаноловом повреждении желудка у белых крыс. Гастропротективный эффект может быть частично обусловлен антиоксидантными свойствами кумаринов и флавоноидов, входящих в состав *F. hystrix*, которые связаны с их способностью хелатировать

ионы металлов переменной валентности, участвующих в реакциях образования свободных радикалов [17], а также свойством связывать образовавшиеся радикалы [9] и повышать резистентность клеточных мембран [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отвар и сухие экстракты из корневищ с корнями *F. hystrix*, приготовленные с помощью различных растворителей, проявляют гастропротективное действие, повышая резистентность СОЖ к действию этанола, ограничивая развитие дистрофических и некротических процессов в покровно-язвенном и железистом эпителиях, препятствуя развитию воспалительных процессов в стенке желудка белых крыс. По степени возрастания фармакотерапевтической эффективности данные лекарственные формы можно расположить в следующем порядке: экстракт *F. hystrix*, приготовленный на воде; экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 70%-м этаноле; отвар *F. hystrix* < экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 40%-м этаноле < экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 30%-м этаноле < экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 40%-м и 30%-м этаноле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Растительные ресурсы: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 3. Семейство Fabaceae – Apiaceae; отв. ред. А.Л. Буданцев. СПб.; М., 2010: 601.
2. Серенот С.К. Тувинская народная медицина: лекарственные растения, травы, лишайники, грибы с параллельным описанием их использования в китайской, монгольской и тибетской медицинах. Кызыл: Тувин. кн. изд-во им. Ю.Ш. Кюнзегеша, 2009: 118.
3. Асеева Т.А., Кузнецова Н.А., Михневич Л.В., Корнопольцева Т.В., Чехирова Г.В. Болезни органов пищеварения: симптоматика и лечение (по материалам тибетских медицинских сочинений XII–XVII вв.). Новосибирск: Наука, 2016: 188.
4. Ganbaatar J., Shults E.E., Otgonsuren D., Radnaeva L.D., Taraskin V.V., Badamkhand D. Coumarins from *Peucedanum hystrix* growing in Mongolia. *Mongolian Journal of Chemistry*. 2014; 12: 42–49. DOI: 10.5564/mjc.v12i0.170.
5. Shul'ts E.E., Petrova T.N., Shakirov M.M., Bagryanskaya I.Yu., Taraskin V.V., Tolstikov G.A., Ganbaatar Zh., Radnaeva L.D., Otgonsuren D., Pokrovskii A.G. Plant coumarins IX. Phenolic compounds of *Ferulopsis hystrix* growing in Mongolia. Cytotoxic activity of 8,9-dihydrofurocoumarins. *Chemistry of Natural Compounds*. 2012; 48 (2): 211–217. DOI: 10.1007/s10600-012-0207-3.
6. Heide L. The aminocoumarins: biosynthesis and biology. *Natural Product Reports*. 2009. 26 (10): 1241–1250. DOI: 10.1039/b808333a.
7. Song P.-P., Zhao J., Liu Z.-L., Duan Ya.-B., Hou Yi.-P., Zhao Ch.-Q., Wu M., Wei M., Wang N.-H., Lv Ye., Han Z.-J. Evaluation of antifungal activities and structure-activity relationships of coumarin derivatives. *Pest Management Science*. 2017; 73 (1): 94–101. DOI: 10.1002/ps.4422.
8. Курбанова Ф.К., Серкеров С.В. Этерифицированные дигидрофурокумарины корней *Seseli transcasicum* (Apiaceae). *Растительные ресурсы*. 2012; 48 (2): 228–233.
9. Brumbarova T., Bauer P., Ivanov R. Molecular mechanisms governing *Arabidopsis iron* uptake. *Trends in Plant Science*. 2015; 20 (2): 124–133. DOI: 10.1016/j.tplants.2014.11.004.
10. Tomasz K., Rafał P., Monika S. Natural and synthetic coumarins and their pharmacological activity. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017; 15 (2): 169–175. DOI: 10.15584/ejcem.2017.2.12.
11. Парфёнов Э.А., Трапков В.А., Шабанов П.Д. Редокс-регуляция как надежная платформа поиска и разработки лекарств нового типа. Поиск гастропротекторов среди замещенных кумаринов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12 (4): 22–42.
12. Аракчаа К.Д., Николаев С.М., Салчак С.М., Разуваева Я.Г., Николаева И.Г., Торопова А.А., Николаева Г.Г. Способ получения средства, обладающего гастропротективной, противовоспалительной, антиоксидантной активностью. Патент на изобретение № 2679310. Заявка № 2018110207 от 22.03.2018. МПК А61К36/23 (2006.01). Опубликовано: 07.02.2019 Бюл. № 4.
13. Багинская А.И., Ферубко Е.В., Курманова Е.Н., Воскобейникова Е.Н., Сидельников Н.И. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Издательский дом «Русский врач», 2017: 96.
14. Ibrar A., Shehzadi S.A., Khan I. Developing hybrid molecule therapeutics for diverse enzyme inhibitory action: active role of coumarin-based structural leads in drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018; 26 (13): 3731–3762. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.05.042.
15. Chauhan S., Devi U., Kumar V.R., Anwar F., Kaithwas G. Dual inhibition of arachidonic acid pathway by mulberry leaf extract. *Journal Inflammopharmacology*. 2015; 23 (1): 65–70. DOI: 10.1007/s10787-014-0223-y.
16. Cheriyan B.V., Kadhivelu P., Nadipelly J., Shanmugasundaram J., Sayeli V., Subramanian V. Anti-nociceptive effect of 7-methoxy coumarin from *Eupatorium triplinerveahl* (Asteraceae). *Pharmacogn Magazine*. 2017; 13 (49): 81–84. DOI: 10.4103/0973-1296.197650.
17. Barot Kuldipsinh P., Jain Shailesh V., Kremer L., Singh S. Recent advances and therapeutic journey of coumarins: current status and perspectives. *Medicinal Chemistry Research*. 2015; 24 (7): 2771–2798. DOI: 10.1007/s00044-015-1350-8.

Вклад авторов

Салчак С.М., Торопова А.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Разуваева Я.Г., Аракчаа К.Д. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Оленников Д.Н., Николаева И.Г. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Салчак Сайзана Михайловна, аспирант, лаборатория безопасности биологически активных веществ, ИОЭБ СО РАН, г. Улан-Удэ. ORCID 0000-0001-6244-9506.

Разуваева Янина Геннадьевна, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ, ИОЭБ СО РАН, г. Улан-Удэ. ORCID 0000-0001-7829-1424.

Торопова Анюта Алексеевна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ, ИОЭБ СО РАН, г. Улан-Удэ. ORCID 0000-0003-2618-7777.

Аракчаа Кара-кыс Донгаковна, канд. хим. наук, доцент, директор, НИИ МСПУ РТ, г. Кызыл. ORCID 0000-0002-5128-8898.

Оленников Даниил Николаевич, д-р фарм. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория медико-биологических исследований, ИОЭБ СО РАН, г. Улан-Удэ. ORCID 0000-0001-8194-1061.

Николаева Ирина Геннадьевна, д-р фарм. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ, ИОЭБ СО РАН, г. Улан-Удэ. ORCID 0000-0002-3476-1014.

(✉) **Салчак Сайзана Михайловна**, e-mail: saizana_salchak@mail.ru.

Поступила в редакцию 06.08.2019

Подписана в печать 25.12.2019