

Девясил высокий: обзор фармакологических эффектов действующих веществ при заболеваниях бронхолегочной системы

О.Ш. Атабаева

*Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40*

Резюме

Хронические заболевания бронхолегочной системы достигли уровня эпидемии во всем мире, и положение ухудшается по мере того как увеличивается степень урбанизации. Девясил высокий называют русским женьшенем, поскольку действующие вещества его корня оказывают многоплановый эффект на организм. При заболеваниях бронхолегочной системы они способствуют отхаркиванию мокроты, стимулируют кровообращение и насыщают кровь кислородом, обладают иммуномодулирующим действием, что помогает бороться с вирусными и бактериальными инфекциями легких. Особенно актуально применение препаратов девясила для лечения туберкулеза легких, микоплазменной респираторной инфекции и вирусных инфекций, таких как COVID-19, герпес-вирусы, которые могут провоцировать серьезные изменения легких, в том числе пневмофиброз и пневмосклероз, формирующиеся в течение трех месяцев и более, а образовавшиеся очаги фиброза не подвержены инволюции. В то же время на стадии развития процесса фиброзные изменения можно минимизировать как медикаментозным, так фитотерапевтическим способом. Противовирусное действие препаратов девясила может сыграть роль в модификации или замедлении прогрессирования легочного фиброза, особенно при использовании на ранней стадии. При бронхиальной астме препараты девясила способны ослабить иммунно-воспалительную реакцию.

Ключевые слова: девясил высокий, химический состав, фармакологическая активность, иммуномодулирующая активность, заболевания бронхолегочной системы, легочный фиброз.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Атабаева О.Ш., e-mail: oatabaeva@mail.ru

Для цитирования: Атабаева О.Ш. Девясил высокий: обзор фармакологических эффектов действующих веществ при заболеваниях бронхолегочной системы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;44(4):53–61. doi: 10.18699/SSMJ20240405

Elecampane: a review of the pharmacological effects of active substances in diseases of the bronchopulmonary system

O.Sh. Atabaeva

*Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenina ave., 40*

Abstract

Chronic diseases of the bronchopulmonary system have reached epidemic levels worldwide, and the situation is deteriorating as the degree of urbanization increases. Elecampane is called Russian ginseng, because the active ingredients of its roots have a multifaceted effect on the body. In diseases of the bronchopulmonary system, they promote expectoration of sputum, stimulate blood circulation and saturate the blood with oxygen, have an immunomodulatory effect, which helps to fight viral and bacterial infections of the lungs. Especially relevant is the use of elecampane preparations for the treatment of pulmonary tuberculosis, mycoplasma respiratory infection and viral infections such as COVID-19, herpesviruses, which can provoke serious lung changes, including pneumatic fibrosis and pneumosclerosis, which are formed within three months or more, and the resulting fibrosis foci are not subject to involution. Meanwhile at the stage of development of the process, fibrous changes can be minimized by both drug and phytotherapy treatment. The antiviral effect of elecampane preparations may play a role in modifying or slowing the progression of pulmonary

fibrosis, especially when used at an early stage. In bronchial asthma, elecampane preparations can weaken the immune-inflammatory response.

Key words: elecampane, chemical composition, pharmacological activity, immunomodulatory activity, diseases of the bronchopulmonary system, pulmonary fibrosis.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author: Atabaeva O.Sh., e-mail: oatabaeva@mail.ru

Citation: Atabaeva O.Sh. Elecampane: a review of the pharmacological effects of active substances in diseases of the bronchopulmonary system. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):53–61. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240405

Введение

Девясил высокий (*Inula helenium*) – многолетнее травянистое растение семейства Астровые (Asteraceae). Растение официальное. Согласно Государственной фармакопее XI издания, лекарственным растительным сырьем являются корневища и корни девясила, они зарегистрированы Министерством здравоохранения России и внесены в Государственный реестр лекарственных средств в качестве отхаркивающего средства растительного происхождения. На данный момент в системе обращения лекарственных средств РФ доступны измельченные корневища и корни девясила и порошок корней и корневищ в фильтр-пакетах, которые рекомендуются к применению в виде отвара в качестве отхаркивающего средства при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Но возможности их медицинского применения гораздо шире. Девясил высокий называют русским женьшенем, поскольку действующие вещества его корня оказывают многоплановый эффект на все системы организма: дыхательную, пищеварительную, нервную, сердечно-сосудистую, мочеполовую, эндокринную, иммунную, костно-мышечную и покровную. В данном обзоре будет рассмотрено влияние действующих веществ девясила на бронхолегочную систему.

Химический состав

Корни и корневища содержат эфирное масло, в состав которого входит до 60 компонентов, в том числе бициклические сесквитерпеновые соединения (лактоны), производные α -селинена – алантолактон, изоалантолактон, дигидроалантолактон, дигидроизоалантолактон, тетрагидроалантолактон, эпоксиалантолактон, имеющие горький вкус. Смесь этих веществ, полученная из эфирного масла в кристаллическом виде, носит название геленин. Кроме того, в корнях найдены витамин Е, тритерпеновые сапонины (фриделин, даммарadiенол, даммарadiенилацетат), кумарины (ксантотоксин, изопимпинеллин, изобергаптен, ско-

полетин, умбеллиферон), смолы, камеди, слизи, пигменты, незначительное количество алкалоидов, а также свободные сахара (фруктозиды) – инулин, псевдоинулин, инулицин; органические кислоты (бензойная, уксусная); макроэлементы (калий, кальций, магний, железо, фосфор); микроэлементы (марганец, медь, цинк, кобальт, хром и др.). Трава девясила содержит аскорбиновую кислоту и флавоноиды (кверцетин, изокверцетин, рутин), подземная часть – большее количество полисахаридов, надземная – флавоноидов [1–4].

Действующие вещества девясила высокого оказывают выраженное влияние на бронхолегочную систему, обладая отхаркивающим, иммуномодулирующим, противофиброзным и противоопухолевым действием [1]. Сочетание таких видов фармакологической активности полезно при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальной астме и т.д.

Отхаркивающее действие

Препараты девясила могут оказывать прямое и рефлекторное действие на бронхи, последнее определяют сапонины. Прием внутрь оказывает умеренный раздражающий эффект на рецепторы слизистой оболочки желудка, рефлекторно усиливает секрецию бронхиальных желез, сокращение мышц бронхов и способствует повышению активности мерцательного эпителия. Мокрота становится более обильной, менее вязкой, и ее отхождение при кашле облегчается. Прямое действие на бронхи связано с наличием эфирных масел, которые, выделяясь через дыхательные пути, усиливают секрецию, что способствует разжижению мокроты [5]. Водорастворимый полисахаридный комплекс, полученный из корневищ и корней девясила, повышает двигательную активность мерцательного эпителия [6].

Терапевтический эффект также обусловлен слизью. В данном случае она представлена полисахаридами, которые при взаимодействии с

водой образуют гель и облегчают отхаркивание благодаря характерным свойствам коллоидов. Облегчение отхождения мокроты очень важно при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, поскольку в мокроте могут накапливаются патогенные микроорганизмы. Поэтому чем быстрее очищаются органы дыхания от избытка слизистого отделяемого, тем скорее наступает выздоровление. Отхаркивающее действие девясила объясняется присутствием как водорастворимого полисахаридного комплекса, так и гидрофобных сесквитерпеновых лактонов и сапонинов, таким образом, отхаркивающим действием обладают и водные, и спиртовые извлечения девясила.

Иммуномодулирующее действие

Действующие вещества девясила высоко оказывают иммуностропное действие, которое связано с присутствием в растении полисахаридов и эфирного масла. Препараты девясила стимулируют фагоцитарную активность гранулоцитов и макрофагов, иммунный ответ и адаптивные реакции организма. Данный эффект связан с активацией миграции фагоцитов и усилением клиренса чужеродных частиц и погибших клеток из кровотока [7].

В ответ на полисахариды девясила происходит классическая активация макрофагов (M1), которые экспрессируют транскрипционные факторы, такие как регуляторный фактор интерферона 5 (IRF5), ядерный фактор каппа би (NF-κB), активирующий протеин-1 (AP-1), транскрипционный фактор преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT1). Это приводит к усилению бактерицидной способности и секреции провоспалительных цитокинов – основных регуляторов иммунитета [8, 9]. Особенность полисахаридов девясила заключается в способности увеличивать секрецию перитонеальными макрофагами IL-12 – провоспалительного цитокина, который усиливает клеточный иммунный ответ и активирует защиту от инфекционных агентов (вирусов, бактерий, грибов и простейших), токсинов и злокачественных клеток. Некоторые микроорганизмы способны ингибировать синтез IL-12, что влияет на течение и исход заболевания и даже при сохранении выработки других провоспалительных цитокинов может вызвать хроническую инфекцию [7, 9]. Клетками-мишенями IL-12 являются естественные киллеры и Т-лимфоциты.

IL-12 взаимодействует со своими специфическими рецепторами на Th0 и запускает активацию сигнального пути с участием T-bet (фактор транскрипции Tbx21 Т-хелперов 1-го типа), который

является основным внутриклеточным фактором для дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1-го типа. Это приводит к повышению экспрессии генов цитокинов, среди которых одним из главных регуляторов клеточного иммунитета является IFN-γ. Препараты девясила увеличивают секрецию IL-12, способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов, повышают их цитотоксическую активность, усиливают пролиферацию NK-клеток и Т-лимфоцитов, вызывают индукцию синтеза IFN-γ. Синтезированный при этом IFN-γ дополнительно усиливает секрецию IL-12 макрофагами [9].

Полисахариды девясила активируют иммунный ответ через сигнальную молекулу фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы MAPK p38 и MEK1/2 [7, 9]. MAPK отвечают за передачу сигнала у эукариот и осуществляют связь между внеклеточными сигналами и внутриклеточными путями экспрессии генов. Эти протеинкиназы регулируют и активируют друг друга с помощью системы фосфорилирования. Передача сигнала по пути MAPK зависит от активности киназ ERK1/2, которые фосфорилируют белковые мишени в цитоплазме и ядре, в свою очередь индуцируя прогрессирование клеточного цикла, пролиферацию, выживание и миграцию клеток. MAPK p38 активируются воспалительными цитокинами и экзогенными сигналами при стрессе. Киназы JNK и p38 запускают апоптоз [10].

Эфирные масла и смолы, входящие в состав растения, оказывают влияние на образование лейкоцитами активных форм кислорода (АФК). Наиболее активными компонентами масла, ответственными за антимикробный эффект, являются сесквитерпеновые лактоны: алантолактон, изоалантолактон, эпоксиалантолактон [11]. Образование АФК под действием сесквитерпеновых лактонов может быть связано с наличием в их структуре пиридинового или бромурацильного заместителя [12, 13]. Предполагается, что девясил стимулирует образование внутриклеточных АФК, от которых зависит гибель патогенного микроорганизма в клетке, но подавляет их образование вне клетки. Это рассматривается как положительный эффект, поскольку их гиперпродукция лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы. Сесквитерпеновые лактоны девясила усиливают бактерицидность лейкоцитов, увеличивая продукцию внутриклеточных АФК, которые способствуют окислению белков и регуляторных тиолов, изменению редокс-баланса клетки, снижению трансмембранного потенциала, изменению неспецифической проницаемости

мембран, работы электрон-транспортной цепи, что ведет к стимуляции фагоцитов и генерации вторичных АФК, обусловленной активацией NADPH-оксидазы [14].

За счет перечисленных эффектов девясил проявляет противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, демонстрирует сильную антистафилококковую активность на метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA) с явным разрушающим мембрану действием, а также эффективно в борьбе с грибом *Candida* spp. Таким образом, девясил может быть полезным при клиническом лечении бактериальных и грибковых инфекций [11]. Некоторые микроорганизмы, инфицирующие легкие (*Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*), способствуют образованию гранул как ответной реакции организма на агенты, которые он не может удалить. Микобактерии ингибируют созревание фаголизосом, что позволяет им выживать внутри макрофагов; препараты девясила, усиливая продукцию макрофагами IFN- γ , тем самым активируют макрофаги и повышают их способность уничтожать внутриклеточные микроорганизмы за счет образования фаголизосомы [15, 16].

Полисахариды девясила, усиливая выработку IL-12 и TNF- α , способствуют усилению противoinфекционной резистентности макроорганизма, активируя функциональную активность фагоцитирующих клеток. Чрезмерное образование провоспалительных цитокинов может быть опасным; препараты девясила усиливают образование TNF- α при его пониженном или среднем уровне и не стимулируют продукцию цитокина при его повышенном синтезе. Таким образом, компоненты девясила оказывают иммуномодулирующее и общеукрепляющее действие, особенно на фоне ослабленного иммунитета, в том числе при вирусных инфекциях.

Альтернативно активированные макрофаги (M2) ингибируют выработку веществ, провоцирующих воспалительный сигнал, и продуцируют противовоспалительные цитокины, в том числе IL-10. Функция IL-10 заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, которая имеет уже не физиологический, а патологический эффект, так как вызывает повреждение здоровых клеток и тканей. M2-макрофаги продуцируют интерлейкины, в том числе IL-10, в ответ на липополисахариды бактерий, особенно грамотрицательных, что приводит к активации Th2-клеток и угнетению воспаления [17–19]. Препараты девясила ингибируют продукцию IL-10

моноклеарами человека [9]. При тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях развивается системный воспалительный ответ. В крови повышается содержание как про-, так и противовоспалительных цитокинов; чем выше уровень цитокинов при «цитокиновом шторме», тем выше уровень смертности. При этом количество цитокинов в крови повышается, а их продукция изолированными лейкоцитами, в том числе IFN- γ и IL-10, снижается. По завершении «цитокинового шторма» развивается иммуносупрессия; уменьшение секреции IL-10 препятствует иммуносупрессии и способствует повышению активности моноклеаров в отношении вирусов и бактерий [9]. Таким образом, водорастворимые полисахариды девясила способны активировать реакции клеточного иммунитета, осуществляемые иммунокомпетентными Т-лимфоцитами, которые дают пролиферативный ответ на Т-митогены и продуцируют цитокины.

Клеточный иммунный ответ эффективен в борьбе с внутриклеточными патогенами (вирусами, внутриклеточными бактериями) и простейшими. Девясил также влияет на гуморальный иммунный ответ. При длительном применении водорастворимых полисахаридов растения количество антителообразующих клеток у животных не изменялось, но усиливался синтез антител, вырабатываемых В-лимфоцитами. Это способствует нейтрализации и выведению внеклеточных патогенов и антибактериальному действию [7, 15].

Тип иммунного ответа зависит от природы антигена: на полисахаридные антигены бактерий развивается гуморальный иммунный ответ, на белковые – как клеточный, так и гуморальный. Клеточный иммунный ответ развивается на внутриклеточные инфекционные агенты (вирусы, внутриклеточные бактерии) и простейшие. Микобактерии относятся к факультативным, а представители рода *Mycoplasma*, которые могут быть причиной заболеваний дыхательных путей (респираторный микоплазмоз), – к облигатным внутриклеточным бактериям. Поскольку препараты девясила стимулируют в большей степени клеточный иммунный ответ, они обладают достаточно выраженной активностью в отношении данных микроорганизмов. Прием препаратов на ранней стадии инфекции помогает нейтрализовать бактерии туберкулеза, поэтому их можно назначать профилактически пациентам, входящим в группы риска [20].

Таким образом, препараты девясила оказывают выраженное влияние на патогенные микроорганизмы, но в большей степени оно проявляется в отношении вирусов и внутриклеточных бактерий. Иммуномодулирующее действие объясня-

ется присутствием водорастворимого полисахаридного комплекса и сесквитерпеновых лактонов и проявляется у водных и галеновых извлечений девясила.

Противовоспалительная активность

Флавоноиды, входящие в состав девясила, а также токоферол и аскорбиновая кислота обладают антиоксидантными свойствами и оказывают противовоспалительное действие, в том числе благодаря их способности влиять на микроциркуляторные процессы. Рутин и кверцетин способны ингибировать гиалуронидазу. Сапонины имитируют эффекты кортикостероидов, оказывают модулирующее влияние на лейкоциты, уменьшают проницаемость капилляров и венул, вызывая их спазм, снижают образование простагландинов за счет ингибирования фосфолипазы. Также препараты девясила обладают мочегонным эффектом; полисахариды за счет диуретического действия тормозят активность калликреин-кининовой системы и интенсивность кининообразования, наблюдаясь в фазу экссудации. Компоненты девясила влияют на фазу пролиферации, замедляя развитие гранулемы [1, 21]. В целом за противовоспалительное действие девясила отвечают водорастворимый полисахаридный комплекс, а также гидрофобные флавоноиды и сапонины.

Эффективность при бронхиальной астме

Бронхиальная астма представляет собой хроническое полиэтиологическое неинфекционное воспалительное заболевание дыхательных путей. На уровне иммунокомпетентной системы при данном заболевании выявлено снижение способности Т-супрессоров вырабатывать IFN- γ . В результате начинает преобладать влияние IL-4, под действием которого происходит дифференцировка В-лимфоцитов, выработка IgE, синтезируемого плазматическими клетками. В лимфоидной ткани, через которую проникают аллергены, усиливается продукция IgE, происходит активация тучных клеток и развивается воспаление. Препараты девясила усиливают пролиферацию Th1-лимфоцитов и вызывают индукцию синтеза IFN- γ , ослабляя иммуновоспалительную реакцию [22–24]. Это действие объясняется присутствием водорастворимого полисахаридного комплекса и проявляется у водных извлечений девясила.

Антифибротическая активность

Легочный фиброз – тяжелое заболевание легких, которое может быть обусловлено генетически или воздействием факторов окружаю-

щей среды, но часто является идиопатическим. При фиброзе легких соединительная ткань замещает альвеолярную, снижается эластичность и растяжимость легочной ткани, перфузия газов через стенку альвеол, нарушается дыхательная функция. Под действием негативных факторов фиброциты и макрофаги высвобождают биологически активные соединения с профибротическими свойствами, а уровень антифибротических веществ снижается. Происходит стимуляция эндотелия, эпителия и фибробластов, которые продуцируют внеклеточный матрикс.

Вирусы герпеса и SARS-CoV-2 участвуют в иницировании, прогрессировании и обострении фиброза легких. Прямое повреждение альвеолярного эпителия, индукция профибротической цитокиновой среды, вирусно-индуцированный стресс эндоплазматического ретикулума, который активирует передачу воспалительных сигналов через пути NF- κ B и AP-1, усиление пролиферации клеток под действием вирусной ДНК, клеточное старение являются последствиями инфекции, вызванной вирусом герпеса, что в сочетании с другими факторами окружающей среды и генетическими факторами может увеличить риск развития фиброза легких [25]. В данном случае показана терапия, направленная на торможение фиброгенеза.

Водные извлечения девясила оказывают влияние на коллаген и неколлагеновые белки (гликопротеиды). Снижение образования коллагена в очаге воспаления угнетает способность фибробластов к пролиферации. Это может быть связано с ингибированием синтеза простагландинов и опосредовано через цАМФ. Также подавляется активность ферментов, участвующих в биосинтезе протеогликанов (глюкозаминфосфатсинтетазы, уридин-дифосфоглюкозо-NAD-оксиредуктазы) и глутамина. Нарушается биосинтез кислых гликозаминогликанов. Таким образом, антипролиферативное действие девясила связано с блокадой синтеза протеогликанов и гликопротеинов [1].

Препараты девясила способствуют классической активации макрофагов, усиливают фагоцитоз и секрецию провоспалительных цитокинов и в меньшей степени затрагивают альтернативно активированные макрофаги M2 (увеличивают соотношение M1/M2), которые являются первичными медиаторами фиброза тканей и системного склероза [26, 27]. IL-10 способствует активации пути STAT3 и поляризации макрофагов по альтернативному пути, чему препятствуют препараты девясила, ингибируя продукцию IL-10. Также компоненты девясила усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов и вызывают индукцию синтеза IFN- γ , который ингибирует синтез коллагена [28, 29].

Противоопухолевое действие

Сесквитерпеновые лактоны девясила обладают противоопухолевым действием, которое реализуется главным образом за счет индукции апоптоза. Лактоны влияют на редокс-статус клетки, образование АФК и, как следствие, окислительное повреждение и запуск митохондриально-зависимого пути апоптоза. Сесквитерпеновые лактоны обладают выраженным антипролиферативным действием в отношении ряда культур опухолевых клеток. Изоалантолактон индуцирует апоптоз в различных опухолевых клеточных линиях, что обеспечивается регуляцией белков семейства Bcl, активацией ростовых факторов и каспазы-3. Все эти процессы тесно связаны с образованием АФК. Сесквитерпеновые лактоны способны индуцировать или предотвращать окислительные повреждения липидов клеточных мембран [30].

Опухолеассоциированные макрофаги (tumor-associated macrophages, TAMs) M2-типа способствуют развитию злокачественных новообразований, стимулируют подвижность раковых клеток, образование метастазов и ангиогенез. TAMs продуцируют иммуносупрессивные противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, TGF- β и PGE₂, в крайне малых количествах NO, АФК, провоспалительные цитокины (IL-12, IL-1 β , TNF- α , IL-6). У них снижена способность презентировать ассоциированные с опухолью антигены, лизировать опухолевые клетки и стимулировать противоопухолевую активность Т- и NK-клеток. Препараты девясила благодаря присутствию водорастворимого полисахаридного комплекса и сесквитерпеновых лактонов (водные и галеновые извлечения) индуцируют переключение TAMs с фенотипа M2 на фенотип M1, тем самым оказывая противоопухолевое действие [31–34]. Однако доказательных клинических исследований, подтверждающих этот эффект у людей, пока нет, поэтому в настоящее время нельзя утверждать, что девясил может остановить рост рака.

Токсичность девясила неизвестна. Тем не менее бывают случаи, когда препараты растения следует принимать с осторожностью. Так, они могут представлять опасность для пациентов с аллергией на инулин; сесквитерпеновые лактоны, содержащиеся в девясиле, могут вызвать аллергическую реакцию у людей с чувствительностью к растениям семейства сложноцветных [35].

Заключение

Препараты девясила – это эффективное средство при заболеваниях бронхолегочной системы. Иммуномодулирующий эффект действующих

веществ девясила высокого связан с присутствием в растении полисахаридов и эфирных масел. Сесквитерпеновые лактоны эфирного масла девясила усиливают бактерицидность лейкоцитов за счет кислородзависимых механизмов, водорастворимые полисахариды – благодаря повышению секреции провоспалительных цитокинов, продукции оксида азота и активации клеточного иммунитета. Препараты девясила способны оказывать выраженное влияние на патогенные микроорганизмы, в наибольшей степени – на вирусы (герпеса, SARS-CoV-2 и др.), внутриклеточные бактерии, в том числе микобактерии и микоплазмы за счет активации клеточного иммунитета. Благодаря противовирусному и иммуномодулирующему действию препараты девясила потенциально полезны при легочном фиброзе, особенно имеющем вирусную этиологию. Они способствуют снижению образования коллагена за счет блокады синтеза протеогликанов и гликопротеинов в очаге воспаления и угнетения способности фибробластов к пролиферации. Также препараты девясила, усиливая пролиферацию Th1-лимфоцитов и вызывая индукцию синтеза IFN- γ , ослабляют иммуновоспалительную реакцию, что важно при лечении бронхиальной астмы.

Список литературы

1. Зеленская К.Л., Пашинский В.Г., Поветьева Т.Н., Нестерова Ю.В. Девясил высокий – адаптоген и антигипоксикант. Томск: Изд-во ТГПУ, 2004. 204 с.
2. Rasulova M.O. Study of the chemical composition of the *Inula helenium* plant. *European Scholar Journal*. 2021;2(3):58–61.
3. Матасова С.А., Митина Н.А., Рыжова Г.Л., Жуганов Д.О., Дычко К.А. Получение сухого экстракта из корней девясила высокого и изучение его химического состава. *Химия растит. сырья*. 1999;(2):119–123.
4. Артемьева В.А., Ямашев Т.А., Панкратова Т.А., Полтанова К.С., Решетник О.А. Исследование антиоксидантных и антирадикальных свойств экстрактов корней и корневищ девясила (*Inula L.*) *Вестн. техн. ун-та*. 2017;20(20):109–111.
5. Хлебцова Е.Б., Батаев Х.М. Клиническая фармакология: учебное пособие в схемах, тестах и задачах. Грозный: Изд-во ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», 2020. 112 с.
6. Бубенчикова В.Н., Азарова А.В. Состав и отхаркивающая активность водорастворимых полисахаридных комплексов девясила иволистного. *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Естеств. науки*. 2011;(15-2):189–191.
7. Учасова Е.Г. Регуляция активности макрофагов полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной,

aira болотного, календулы лекарственной, девясила высокого: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009.

8. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Атаулаханов Р.И., Пучкова Н.Г., Иванова А.С., Пинегин Б.В., Хамидуллина К.Ф., Дамбаева С.В., Климова С.В. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение. *Мед. иммунол.* 2000; 2(3):271–278.

9. Данилец М.Г. Фармакологическая регуляция функционального состояния макрофагов при иммунном ответе: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Томск, 2011.

10. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr. Rev.* 2001;22(2):153–183. doi: 10.1210/edrv.22.2.0428

11. Stojanovic-Radic Z., Comic L., Radulovic N., Blagojevic P., Denic M., Miltojevic A., Rajkovic J., Mihajilov-Krstev T. Antistaphylococcal activity of *Inula helenium* L. root essential oil: eudesmane sesquiterpene lactones induce cell membrane damage. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012;31(6):1015–1025. doi: 10.1007/s10096-011-1400-1

12. Пухов С.А., Неганова М.Е., Аникина Л.В., Шевцова Е.Ф., Афанасьева С.В., Клочков С.Г. Ингибирование роста клеток аденокарциномы молочной железы эпоксиалантолактоном и его производными. *Фундам. исслед.* 2014;9(9):1988–1992.

13. Бурова Л.Г., Широких И.В., Патрушев С.С., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э. Взаимосвязь структура – антибактериальная активность в ряду производных изоалантолактона. *Фундам. и клин. мед.* 2017;2(1):28–34.

14. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченко-ва О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2015;14(2):13–22.

15. Симбирцев А.С., Тотолян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике. *Инфекц. болезни: новости, мнения, обучение.* 2015;(2):82–98.

16. Flannagan R.S., Kuiack R.C., McGavin M.J., Heinrichs D.E. *Staphylococcus aureus* uses the GraXRS regulatory system to sense and adapt to the acidified phagolysosome in macrophages. *mBio.* 2018;9(4):e01143–18. doi: 10.1128/mBio.01143-18

17. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(12):958–969. doi: 10.1038/nri2448

18. Kreider T., Anthony R.M., Urban J.F.Jr., Gause W.C. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr. Opin. Immunol.* 2007;19(4):448–453. doi: 10.1016/j.coi.2007.07.002

19. Liu Y.C., Zou X.B., Chai Y.F., Yao Y.M. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2014;10(5): 520–529. doi: 10.7150/ijbs.8879

20. Левинсон У. Медицинская микробиология и иммунология. М.: Лаборатория знаний, 2020. 1181 с.

21. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушкино: Synchrobook, 2013. 310 с.

22. Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры. *Иммунология.* 2019;40(6):63–76. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16009

23. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия: руководство для врачей и провизоров. СПб.: Фитотайм, 2020. Т. 3. 397 с.

24. Лазуткина Е.Л., Лазаренко Л.Л., Ландышев Ю.С., Цырендоржиев Д.Д., Ландышев С.Ю. Эффективность применения индуктора интерферона в период обострения бронхиальной астмы на фоне острой респираторно вирусной инфекции. *Бюл. физиол. и патол. дыхания.* 2012;(43):23–27.

25. Duckworth A., Longhurst H.J., Paxton J.K., Scotton C.J. The role of herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Front. Med. (Lausanne).* 2021;8:704222. doi: 10.3389/fmed.2021.704222

26. Funes S.C., Rios M., Escobar-Vera J., Kaleris A.M. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology.* 2018;154(2):186–195. doi: 10.1111/imm.12910

27. Wermuth P.J., Jimenez S.A. The significance of macrophage polarization subtypes for animal models of tissue fibrosis and human fibrotic diseases. *Clin. Transl. Med.* 2015;4:2. doi: 10.1186/s40169-015-0047-4

28. Pechkovsky D.V., Prasse A., Kollert F., Engel K.M.Y., Dentler J., Luttmann W., Friedrich K., Müller-Quernheim J., Zissel G. Alternatively activated alveolar macrophages in pulmonary fibrosis-mediator production and intracellular signal transduction. *Clin. Immunol.* 2010;137(1):89–101. doi: 10.1016/j.clim.2010.06.017

29. Wang H., Wu J., Ma L., Bai Y., Liu J. The role of interleukin-1 family in fibrotic diseases. *Cytokine.* 2023;165:156161. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156161

30. Клочков С.Г., Пухов С.А., Неганова М.Е., Дубровская Е.С., Аникина Л.В., Афанасьева С.В., Семаков А.В. Биологическая активность алантолактонов в экспериментах на клетках. *Biomedical Chemistry: Research and Methods.* 2018;1(3):e00047. doi: 10.18097/BMCRM00047

31. Qian B.-Zh., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.* 2010;141(1):39–51. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.014

32. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A., Laghi L., Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017;14(7):399–416. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.217

33. Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Can-*

cer Res. 2006;66(2):605–612. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4005

34. Sica A., Larghi P., Mancino A., Rubino L., Porta C., Totaro M.G., Rimoldi M., Biswas S.K., Allavena P., Mantovani A. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin. Cancer Biol.* 2008;18(5):349–355. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.004

35. Bui T.V., Ayari H., Baron S., Bertocchio J.P., Bureau C., Davis P., Blanchard A., Houillier P., Prie D., Lillo-Le Louet A., Courbebaisse M. Safety of inulin and sinistrin: combining several sources for pharmacovigilance purposes. *Front. Pharmacol.* 2021;12:725417. doi: 10.3389/fphar.2021.725417

References

1. Zelenskaya K.L., Pashinskij V.G., Povet'eva T.N., Nesterova Yu.V. Elecampane – adaptogen and antihypoxant. Tomsk: TGPU, 2004. 204 p. [In Russian].

2. Rasulova M.O. Study of the chemical composition of the *Inula helenium* plant. *European Scholar Journal.* 2021;2(3):58–61.

3. Matasova S.A., Mitina N.A., Ryzhova G.L., Zhuganov D.O., Dychko K.A. Obtaining a dry extract from the roots of high-grade elecampane and studying its chemical composition. *Khimiya rastitel'nogo syr'ia* = *Chemistry of Plant Raw Material.* 1999;(2):119–123. [In Russian].

4. Artem'eva V.A., Yamashev T.A., Pankratova T.A., Poltanova K.S., Reshetnik O.A. Research of antioxidant and antiradical properties of extracts of roots and rhizomes of elecampane (*Inula* L.) *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta* = *Bulletin of the Technological University.* 2017;20(20):109–111. [In Russian].

5. Khlebtsova E.B., Bataev H.M. Clinical pharmacology: a textbook in schemes, tests and tasks. Groznyj: Publishing House of the Chechen State University, 2020. 112 p. [In Russian].

6. Bubenchikova V.N., Azarova A.V. Composition and expectorant activity of water-soluble polysaccharide complexes of ivolistny elecampane. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Estestvennye nauki* = *Scientific Statements of Belgorod State University. Series: Natural Sciences.* 2011;(15-2):189–191. [In Russian].

7. Uchasova E.G. Regulation of macrophage activity by polysaccharides of common mother-and-step-mother, calamus marsh, calendula officinalis, high elecampane. Abstract of thesis ...cand. med. sci. Tomsk, 2009. [In Russian].

8. Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V., Ataullakhanov R.I., Puchkova N.G., Ivanova A.S., Pinenin B.V., Khamidullina K.F., Dambaeva S.V., Klimova S.V. Polyoxonium – mechanisms of action and clinical relevance. *Meditinskaya immunologiya* = *Medical Immunology.* 2000;2(3):271–278. [In Russian].

9. Danilets M.G. Pharmacological regulation of the functional state of macrophages in the immune response. Abstract of thesis ...doct. med. sci. Tomsk, 2011. [In Russian].

10. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr. Rev.* 2001;22(2):153–183. doi: 10.1210/edrv.22.2.0428

11. Stojanovic-Radic Z., Comic L., Radulovic N., Blagojevic P., Denic M., Miltojevic A., Rajkovic J., Mihajilov-Krstev T. Antistaphylococcal activity of *Inula helenium* L. root essential oil: eudesmane sesquiterpene lactones induce cell membrane damage. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012;31(6):1015–1025. doi: 10.1007/s10096-011-1400-1

12. Pukhov S.A., Neganova M.E., Anikina L.V., Shevtsova E.F., Afanaseva S.V., Klochkov S.G. Epoxyalantolactone and its derivaives inhibit the growth of mammary gland adenocarcinomas. *Fundamental'nye issledovaniya* = *Fundamental Research.* 2014;9(9):1988–1992. [In Russian].

13. Burova L.G., Shirokikh I.V., Patrushev S.S., Tolstikova T.G., Shultz E.E. Structure and antibacterial activity of isoalantolactone derivatives. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* = *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017;2(1):28–34. [In Russian].

14. Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* = *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2015;14(2):13–22. [In Russian].

15. Simbirtsev A.S., Totolyan A.A. Cytokines in laboratory diagnostics. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* = *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2015;(2):82–98. [In Russian].

16. Flannagan R.S., Kuiack R.C., McGavin M.J., Heinrichs D.E. *Staphylococcus aureus* uses the GraXRS regulatory system to sense and adapt to the acidified phagolysosome in macrophages. *mBio.* 2018;9(4):e01143-18. doi: 10.1128/mBio.01143-18

17. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(12):958–969. doi: 10.1038/nri2448

18. Kreider T., Anthony R.M., Urban J.F.Jr., Gause W.C. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr. Opin. Immunol.* 2007;19(4):448–453. doi: 10.1016/j.coi.2007.07.002

19. Liu Y.C., Zou X.B., Chai Y.F., Yao Y.M. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2014;10(5): 520–529. doi: 10.7150/ijbs.8879

20. Levinson U. Medical microbiology and immunology. Moscow: Laboratory of Knowledge, 2020. 1181 p. [In Russian].

21. Tarahovskij Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics,

- medicine. Pushchino: Sunchrobook, 2013. 310 p. [In Russian].
22. Lushova A.A., Zheremyan E.A., Astakhova E.A., Spiridonova A.B., Byazrova M.G., Filatov A.V. B-lymphocyte subsets: functions and molecular markers *Immunologiya = Immunology*. 2019; 40(6):63–76. [In Russian]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16009
23. Lesiovskaya E.E. Evidence-based phytotherapy: a guide for doctors and pharmacists. Saint-Petersburg: Photo Time, 2020. Vol. 3. 397 p. [In Russian].
24. Lazutkina E.L., Lazarenko L.L., Landyshev Yu.S., Cyrendorzhiev D.D., Landyshev S.Yu. The effectiveness of the interferon inducer in the period of exacerbation of bronchial asthma against the background of acute respiratory viral infection. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2012;(43):23–27. [In Russian].
25. Duckworth A., Longhurst H.J., Paxton J.K., Scotton C.J. The role of herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:704222. doi: 10.3389/fmed.2021.704222
26. Funes S.C., Rios M., Escobar-Vera J., Kaleris A.M. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*. 2018;154(2):186–195. doi: 10.1111/imm.12910
27. Wermuth P.J., Jimenez S.A. The significance of macrophage polarization subtypes for animal models of tissue fibrosis and human fibrotic diseases. *Clin. Transl. Med.* 2015;4:2. doi: 10.1186/s40169-015-0047-4
28. Pechkovsky D.V., Prasse A., Kollert F., Engel K.M.Y., Dentler J., Luttmann W., Friedrich K., Müller-Quernheim J., Zissel G. Alternatively activated alveolar macrophages in pulmonary fibrosis-mediated production and intracellular signal transduction. *Clin. Immunol.* 2010;137(1):89–101. doi: 10.1016/j.clim.2010.06.017
29. Wang H., Wu J., Ma L., Bai Y., Liu J. The role of interleukin-1 family in fibrotic diseases. *Cytokine*. 2023;165:156161. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156161
30. Klochkov S.G., Pukhov S.A., Neganova M.E., Dubrovskaya E.S., Anikina L.V., Afanasyeva S.V., Semakov A.V. Biological activity of alantolactones in experiments on cells. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018;1(3):e00047. [In Russian]. doi: 10.18097/BMCRM00047
31. Qian B.-Zh., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141(1):39–51. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.014
32. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A., Laghi L., Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017;14(7):399–416. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.217
33. Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res.* 2006;66(2):605–612. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4005
34. Sica A., Larghi P., Mancino A., Rubino L., Porta C., Totaro M.G., Rimoldi M., Biswas S.K., Allavena P., Mantovani A. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin. Cancer Biol.* 2008;18(5):349–355. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.004
35. Bui T.V., Ayari H., Baron S., Bertocchio J.P., Bureau C., Davis P., Blanchard A., Houillier P., Prie D., Lillo-Le Louet A., Courbebaisse M. Safety of inulin and sinistrin: combining several sources for pharmacovigilance purposes. *Front. Pharmacol.* 2021;12:725417. doi: 10.3389/fphar.2021.725417

Сведения об авторе:

Атабаева Ольга Шукрулловна, к.б.н., ORCID: 0009-0007-6591-6326, e-mail: oatabaeva@mail.ru

Information about the author:

Olga Sh. Atabaeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0007-6591-6326, e-mail: oatabaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 19.12.2023

После доработки 11.02.2024

Принята к публикации 19.03.2023

Received 19.12.2023

Revision received 11.02.2024

Accepted 19.03.2023