

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-12-41-46

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ *SAUSSUREA CONTROVERSA* И *FILLIPENDULA ULMARIA* НА ФОНЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ОСТЕОМИЕЛИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. Ю. Авдеева¹, М. Г. Скороходова¹, И. В. Суходоло¹, Е. Д. Порохова¹,
Г. В. Слизовский¹, Л. С. Муштоватова¹, С. Д. Иванов¹,
Я. Е. Решетов^{1, 2}, М. В. Белоусов^{1, 2}

Курсовое применение экстрактов *Saussurea controversa* DC (S.c.) и *Fillipendula ulmaria* (L.) Maxim. (F.u.), содержащих широкий набор флавонолгликозидов, при экспериментальном остеомиелите приводит к стимуляции гранулопоэза в 2,8 и 2,2 раза соответственно ($p = 0,04$) и регенерации костной ткани (плотность распределения остеобластов возрастает в 5 раз, $p = 0,02$) в зоне поражения у крыс. В результате исследования миелограмм костного мозга отмечены активация митотической активности гранулоцитов, увеличение количества миелобластов в 5,6 и 4,2 раза ($p = 0,02$) и зрелых форм гранулоцитов (в 2,5 и 1,5 раза, $p = 0,04$), измененных в результате антибиотикотерапии. После применения экстракта S.c. в костном мозге крыс с остеомиелитом возрастает общее количество ядросодержащих клеток в 2,7 ($p = 0,04$) раза. Улучшение морфологической картины костной ткани (активация клеток эндоста, периоста, появление остеобластических “почек”, формирование грануляционной ткани) и формирование зрелой костной ткани более выражено (на 12 %, $p = 0,02$) при применении экстракта S.c., по сравнению с экстрактом F.u.

Ключевые слова: *Saussurea controversa* DC; *Fillipendula ulmaria* (L.) Maxim.; экспериментальный остеомиелит; миелограмма; гистологическое исследование; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Остеомиелит — инфекционный воспалительный процесс, поражающий все элементы кости, костный мозг и нередко характеризующийся генерализацией. Патогенез заболевания включает ослабление иммунной защиты, нарастающий воспалительный процесс, нарушение кровоснабжения и регенерации костной ткани в зоне поражения. Широкий спектр патогенетических факторов обуславливает высокий процент неудовлетворительных результатов (до 40 %), при хирургическом лечении [4, 9].

Лечение остеомиелита включает антибиотикотерапию [8], которая, как правило, сопровождается рядом побочных эффектов, усугубляющих течение заболевания. Антибиотики значительно снижают уровень иммунологической реактивности организма: угнетают фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, уменьшают содержание в крови естественных киллеров, Т-лимфоцитов и IgA [5]. Некоторые из них (ри-

фампицин, левомецетин, пенициллины, цефалоспорины) способны поражать костный мозг, что приводит к тромбоцитопении, лейкопении, агранулоцитозу, аплазии костного мозга [12, 14, 17 – 18]. Происходит угнетение кроветворных стволовых клеток и мультипотентных предшественников с преобладанием ингибирования гранулопоэза [14, 16].

В качестве средств консервативной терапии остеомиелита перспективны лекарственные средства на основе природных биологически активных веществ, обладающие полимодальным фармакологическим действием (иммунотропным, противовоспалительным, остеогенным), позволяющие снизить ксенобиотическую нагрузку на организм и корректировать отрицательные эффекты химиотерапевтических средств.

Вызывают интерес исследования влияния природных соединений на процессы костной репарации [15, 20]. Так, экстракт *Herba epimedii* в дозе 110 мг/кг, содержащий флавоноиды, проявил остеопротективный эффект у крыс [20]. Выявлены активация остеобластов, ингибирование активности остеокластов и щелочной фосфатазы после применения гликозидов кверцетина в дозе 10 мг/кг у крыс [15] и фракции, содержащей 43 % флавоноидов в дозе 243 мг/кг [19]. В то же время указанные результаты получены в экспе-

¹ ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2.

² ФГАОУ ВО “Национальный исследовательский Томский политехнический университет Минобрнауки РФ”, Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 30.

рименте и, несмотря на перспективность, препараты с остеогенной активностью, влияющие на гемопоэтическую функцию красного костного мозга, на основе природных компонентов не описаны.

Таким образом, поиск доступных источников природных веществ для разработки препаратов комплексного воздействия, стимулирующих остеогенез и гемопоэтическую функцию красного костного мозга, при остеомиелите актуален. В проведенных ранее иссле-

дованиях была показана перспективность изучения экстрактов *Sausurea controversa* (S.c.) и *Fillipendula ulmaria* (F.u.) при остеомиелите [1, 3, 7]. Целью настоящего исследования явилось изучение остеогенной активности и влияния на гемопоэтическую функцию костного мозга экстрактов указанных растений на модели экспериментального остеомиелита на фоне антибиотикотерапии.

Таблица 1. Клеточный состав костного мозга крыс с экспериментальным остеомиелитом после применения экстрактов S.c. и F.u. на фоне цефазолина (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Количество клеток, × 10 ⁶ на бедро, n = 6				
	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4	группа 5
	интактные крысы	Остеомиелит			
		без препаратов	цефазолин 50 мг/кг внутримышечно		
		–	S.c. внутрь	F.u. внутрь	
ОКК	37,50 [36,12; 48,75]	16,25 ¹ [15,50; 29,00]	17,00 ¹ [9,50; 25,39]	44,00 ²³ [29,37; 44,12]	24,25 ¹⁴ [21,25; 29,87]
Эритробласты	0,2 [0,2; 0,3]	0,11 [0,00; 0,21]	0,00 ¹ [0,00; 0,13]	0,17 [0,00; 0,17]	0,00 [0,00; 0,13]
Пронормобласты	1,03 [0,21; 1,76]	0,21 [0,05; 0,42]	0,17 [0,04; 0,26]	0,17 [0,00; 0,42]	0,13 [0,06; 0,38]
Базофильные нормобласты	2,07 [2,07; 2,59]	0,64 ¹ [0,26; 1,48]	0,87 ¹ [0,60; 1,56]	0,67 [0,08; 1,34]	1,01 [0,57; 1,20]
Полихроматофильные нормобласты	5,38 [4,94; 6,82]	2,76 ¹ [2,12; 3,92]	3,12 ¹ [2,34; 3,81]	4,70 [2,18; 6,05]	3,09 [2,53; 3,54]
Оксифильные нормобласты	4,14 [2,38; 5,37]	3,18 [2,23; 3,50]	2,17 [1,39; 2,69]	4,53 ²³ [4,11; 4,95]	1,27 [1,14; 2,91]
Митозы эритроидного ряда	0,41 [0,21; 0,83]	0,00 [0,00; 0,47]	0,17 [0,09; 0,39]	0,38 [0,19; 0,57]	0,13 [0,00; 0,44]
Всего эритрокарицитов	13,23 [9,82; 17,67]	6,90 ¹ [4,66; 9,00]	6,50 ¹ [4,46; 8,84]	10,24 [6,40; 13,10]	5,63 [4,30; 8,60]
Миелобласты	0,62 [0,20; 0,83]	0,11 ¹ [0,00; 0,19]	0,09 ¹ [0,00; 0,10]	0,50 ²³ [0,17; 0,60]	0,38 ²³ [0,19; 0,51]
Промиелоциты	1,03 [0,51; 1,87]	0,42 ¹ [0,10; 0,42]	0,52 [0,43; 0,78]	1,01 ² [0,92; 1,09]	1,01 ² [0,76; 1,32]
Миелоциты	1,66 [1,35; 1,97]	0,64 ¹ [0,47; 0,74]	0,69 ¹ [0,39; 0,78]	1,34 ²³ [1,00; 1,68]	2,02 ²³ [1,58; 2,27]
Метамиелоциты	2,07 [1,86; 2,38]	0,85 ¹ [0,58; 1,43]	0,87 ¹ [0,52; 0,87]	3,02 ²³ [2,02; 3,19]	2,78 ²³ [2,15; 3,29]
Палочкоядерные нейтрофилы	4,35 [4,14; 6,62]	2,12 ¹ [1,80; 2,75]	1,56 ¹ [1,38; 2,08]	4,70 ²³ [3,70; 6,40]	4,55 ²³ [3,67; 5,06]
Сегментоядерные нейтрофилы	5,38 [4,55; 7,65]	4,24 [3,50; 4,90]	2,60 ¹² [2,00; 3,16]	6,38 ²³ [6,05; 9,91]	3,80 ³ [3,54; 4,80]
Эозинофилы (все генерации)	1,66 [0,82; 2,07]	1,27 [0,58; 1,59]	0,78 [0,61; 1,38]	2,69 ¹²³ [1,85; 2,77]	1,14 [0,70; 0,64]
Митозы миелоидного ряда	0,20 [0,00; 0,51]	0,11 [0,05; 0,21]	0,09 [0,04; 0,13]	0,34 [0,00; 0,50]	0,38 [0,19; 0,44]
Всего гранулоцитов	16,77 [13,43; 23,90]	9,76 ¹ [7,08; 12,25]	7,20 ¹ [5,41; 9,48]	19,98 ²³ [15,71; 26,14]	16,06 ²³ [12,78; 18,33]
Моноциты	2,07 [1,03; 2,48]	1,27 [0,53; 2,22]	0,87 [0,60; 1,47]	0,34 [0,17; 1,68]	0,51 [0,32; 0,70]
Мегакарициты	0,00 [0,00; 0,15]	0,00 [0,00; 0,79]	0,00 [0,00; 0,13]	0,34 [0,17; 0,67]	0,13 [0,06; 0,13]
Лимфоциты	6,62 [4,44; 8,07]	2,54 ¹ [1,38; 2,86]	1,04 ¹² [0,87; 1,82]	3,05 ³ [2,29; 6,39]	1,77 ¹⁴ [1,01; 2,15]
Плазмоциты	0,41 [0,10; 0,62]	0,42 [0,16; 0,74]	0,17 [0,08; 0,35]	0,34 [0,17; 0,75]	0,13 [0,13; 0,25]
Ретикулоциты	0,83 [0,41; 0,83]	0,11 ¹ [0,00; 0,31]	0,35 ¹ [0,04; 0,39]	0,00 ¹ [0,00; 0,25]	0,00 [0,00; 0,44]
Индекс созревания эритрокарицитов	0,72	0,86	0,81	0,90	0,77
Индекс созревания нейтрофилов	0,49	0,30	0,50	0,48	0,70
Лейкоэритробластическое отношение	1,92:1	1,97:1	1,4:1	2,15:1	3,46:1

1, 2, 3, 4 — p < 0,05 в сравнении с группами 1, 2 и 3, соответственно.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экстракты из надземных частей исследуемых растений получали методом мацерации при нагревании [7] воздушно-сухого сырья (собрано в фазу цветения в Иркутской и Томской областях) 40 % (для *S.c.*) и 70 % (для *F.u.*) этанолом. Извлечения сушили под вакуумом при температуре не выше 50 °С. Выход экстрактов составил 30 и 32 % для *S.c.* и *F.u.*, соответственно. Дозирование осуществляли в мг сухой массы экстракта.

Ранее из экстрактов *S.c.* и *F.u.* выделен широкий набор фенольных соединений, в частности, флавоноидов, которые могут обеспечивать целевой вид активности [6, 11], поэтому стандартизацию полученных экстрактов осуществляли по флавоноидам. Экстракт *F.u.* содержит сумму флавонолов (кверцетин, авикулярин, рутин, изокверцитрин, филимарин), содержание которых, определенное методом дифференциальной спектрофотометрии, в полученном экстракте составило $(5,3 \pm 0,3) \%$ в пересчете на кверцетин. Экстракт *S.c.* содержит ряд флавоногликозидов, преобладающими из которых являются кверцетин-7-О- α -L-рамнозид-3-О- β -D-глюкозид, кверцетин-3-О- β -D-диглюкозид-О- α -L-рамнозид, рутин, кверцетин-7-О- α -L-рамнозид-3-О- β -D-ксилозид, кверцетин-7-О- β -D-глюкозид-3-О- α -L-рамнозид-О- β -D-глюкозид [11]. Содержание флавоноидов в полученном экстракте *S.c.*, определенное тем же методом, составило $(1,6 \pm 0,1) \%$ в пересчете на рутин.

Эксперименты выполняли на 30 белых крысах-самцах линии Вистар массой 280 – 300 г (лаборатория биологических моделей ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму. При проведении экспериментов руководствовались принципами, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации. Экспериментальный остеомиелит моделировали с применением ранее разработанного способа с предварительной сен-

сибилизацией животных ослабленной нагреванием культуры золотистого стафилококка и последующим введением в костно-мозговой канал бедренной кости 6 млн бактериальных тел активного стафилококка [2]. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (заключение № 4316 от 09.11.2015).

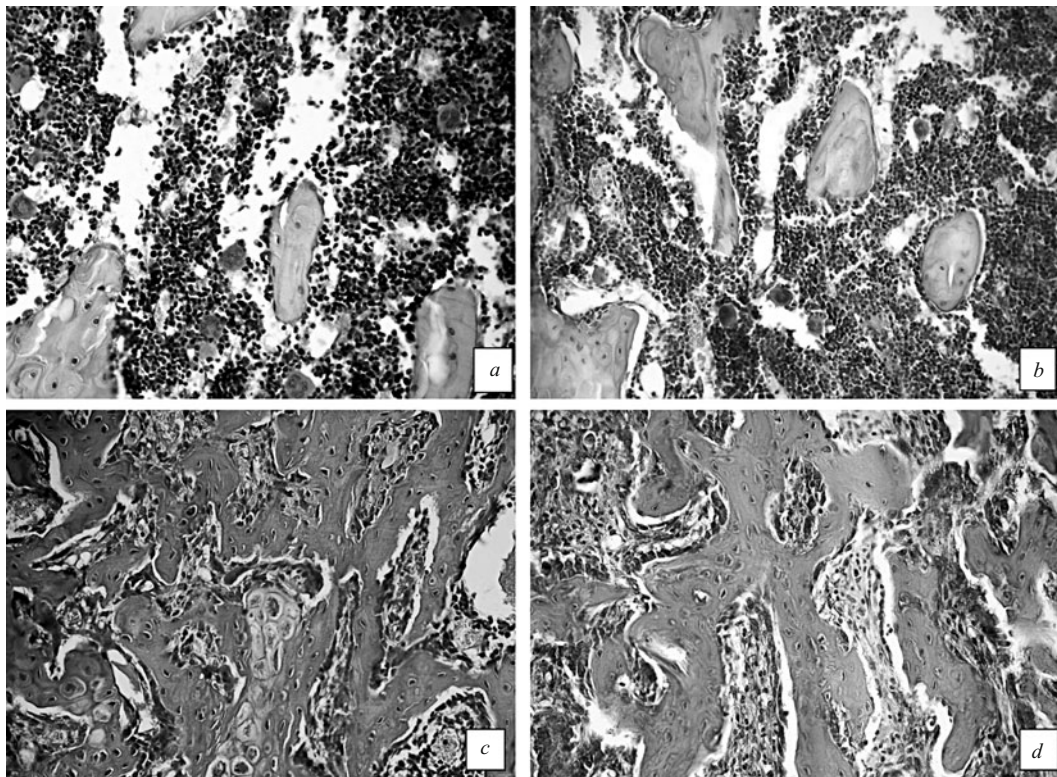
Влияние экстрактов растений на состояние костного мозга и костной ткани исследовали на фоне антибиотикотерапии. Для этого крыс распределяли на 5 групп: интактные (1-я, $n = 6$); с экспериментальным остеомиелитом (2-я, $n = 6$); с экспериментальным остеомиелитом, получавшие антибиотик (3-я, $n = 6$); с экспериментальным остеомиелитом, получавшие экстракт *S.c.* и антибиотик (4-я, $n = 6$); с экспериментальным остеомиелитом, получавшие экстракт *F.u.* и антибиотик (5-я, $n = 6$). Экстракты *S.c.* и *F.u.* вводили животным соответствующих групп в желудок в виде водной суспензии в дозе 100 мг сухого экстракта/кг ежедневно в течение 14 дней, начиная с 7 дня после введения в костно-мозговой канал активной дозы стафилококка. Животным групп 3 – 5 внутримышечно вводили антибиотик цефалоспориновой группы — цефазолин (“Рузфарма”, Россия) по 50 мг/кг 1 раз в день в течение 5 дней, начиная с 7 дня после введения в костно-мозговой канал активной дозы стафилококка. На 21 сут от начала исследования животных выводили из эксперимента при использовании CO₂-асфиксии.

Состояние костномозгового кровотока у крыс оценивали подсчетом общего количества ядросодержащих клеток (ОКК) на бедренную кость ($\times 10^6$ /бедро) и миелограмм на мазках [2]. Костный мозг для подсчета миелограмм брали из грудины, мазки фиксировали в метилограм спирте в течение 5 мин и окрашивали азур II — эозином, приготовленным по Нохту. Для определения ОКК костный мозг из канала здоровой бедренной кости вымывали 1 мл 5 % раствора уксусной кислоты и ресуспендировали. Дополнительное разведение проводили с помощью лейкоцитарного мелан-

Таблица 2. Гистологическая характеристика костной ткани крыс с экспериментальным остеомиелитом после применения экстрактов *S.c.* и *F.u.* на фоне цефазолина Me [Q1; Q3]

Показатель	Группа исследования, $n = 6$				
	1	2	3	4	5
Удельная площадь, мкм²/мкм²:					
Зрелой костной ткани	0,426 [0,413; 0,448]	0,361 ¹ [0,332; 0,420]	0,379 ¹ [0,349; 0,410]	0,425 ²³ [0,418; 0,470]	0,383 [0,350; 0,422]
Незрелой костной ткани	0,051 [0,041; 0,053]	0,033 [0,031; 0,063]	0,053 [0,044; 0,065]	0,107 ¹²³ [0,096; 0,117]	0,100 ¹²³ [0,079; 0,111]
Грануляционной ткани	0,005 [0,004; 0,007]	0,006 [0,005; 0,011]	0,005 [0,005; 0,006]	0,022 ¹²³ [0,019; 0,024]	0,037 ¹²³ [0,035; 0,041]
Остеобластов	0,001 [0,001; 0,002]	0,003 ¹ [0,003; 0,005]	0,005 ¹ [0,003; 0,007]	0,014 ¹²³ [0,010; 0,015]	0,012 ¹²³ [0,011; 0,014]
Плотность распределения остеобластов, клетка/мм ²	8,016 [4,928; 10,973]	26,547 ¹ [20,896; 33,644]	48,232 ¹² [37,127; 58,089]	124,064 ¹²³ [109,673; 137,338]	119,990 ¹²³ [106,257; 131,095]

^{1, 2, 3} — $p \leq 0,02$ в сравнении с группами 1, 2 и 3, соответственно.



Участок диафиза бедренной кости крысы на 21 сут после моделирования остеомиелита: без применения препаратов, признаки воспаления без видимой активации остеогенеза (а); после цефазолина, сохранение признаков воспаления, незначительная активация остеогенеза (b); после применения экстрактов *S.c.* (c) и *F.u.* (d) на фоне цефазолина — активация остеобластических процессов на месте погибших остеонов, отсутствие секвестров и воспалительной инфильтрации, интенсивное развитие грануляций. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$.

жера (конечное разведение в 20000 раз). Вычисление ОКК проводили с помощью камеры Горяева.

Для гистологического исследования бедренную кость, в которую было произведено введение дозы активного стафилококка, декальцинировали, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Депарафинированные срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и просматривали на световом микроскопе Carl Zeiss Axioscope 40. Морфометрию проводили в программе ImageJ1.5. Подсчитывали удельную площадь зрелой, незрелой костной ткани, грануляционной ткани, плотность распределения активных остеобластов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 17,0. Рассчитывали параметры распределений: медиану (*Me*), 25 % квартиль (*Q1*) и 75 % квартиль (*Q3*). Для оценки статистической значимости различий применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровнях значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование костного мозга показало, что в группах животных с экспериментальным остеомиелитом без препаратов (группа 2) и получавших цефазолин

(группа 3) общее количество миелокариоцитов снижалось на 55 – 57 % в сравнении с ОКК интактных животных (табл. 1). Введение экстракта *S.c.* крысам с остеомиелитом на фоне цефазолина (группа 4) способствовало достоверной нормализации общего количества ядросодержащих клеток костного мозга.

В результате развития экспериментального остеомиелита в костном мозге животных (группа 2) наблюдали угнетение гранулоцитарного (наиболее выраженные изменения отмечены со стороны молодых форм клеток) и эритроидного ростков (общее число эритрокариоцитов уменьшалось на 50 %). Кроме того, у крыс группы 2 число лимфоцитов снижалось в 2,6 раза в сравнении с группой интактных животных, при этом наблюдали большое количество разрушенных лимфоцитов.

После применения цефазолина изменения со стороны гранулоцитарного ростка сохранялись. Количество лимфоцитов в костном мозге экспериментальных животных в группе 3 еще более снижалось. Лейкоэритробластическое отношение клеток костного мозга смещалось в сторону уменьшения клеток миелоидного ряда.

После курсового применения экстрактов *S.c.* и *F.u.* на фоне цефазолина повысилась митотическая активность гранулоцитов, значительно возросло количество молодых форм клеток до показателей в интактной

группе. Количество зрелых форм гранулоцитов не отличалось от значений в интактной группе. После применения экстрактов растений наблюдали тенденцию к стимуляции эритропоэза, а после применения экстракта *S.c.* — достоверное увеличение количества лимфоцитов.

Полученные данные свидетельствуют о стимуляции гранулопоэза и коррекции клеточных показателей костного мозга, измененных в результате антибиотикотерапии, при курсовом применении экстрактов *S.c.* и *F.u.* и эффективности сочетанного применения веществ в группах 4 и 5.

При морфологическом исследовании диафиза бедренной кости на 21 сут после моделирования остеомиелита (группа 2) отмечены признаки выраженного воспаления. Надкостница отечна и разрыхлена, остеоны дисконкомплексированы, сосуды гаверсовых каналов резко гиперемированы, с перивазальными инфильтрациями кругло- и сегментоядерными клетками. Повсеместно определялся некроз костных пластинок кортикального и трабекулярного слоев с образованием секвестров. Наряду с признаками воспаления, в кости отмечены нерезко выраженные признаки регенерации: разрастание грануляционной ткани и активация остеобластов в области костных дефектов (рисунок). Увеличена плотность распределения остеобластов в сравнении с интактными животными, но удельная площадь зрелой костной ткани уменьшена, что говорит о преобладании процессов резорбции над процессами регенерации костной ткани (табл. 2). Это обстоятельство свидетельствует об активации регенераторных процессов в зоне поражения. Но без эффективного стимулирования регенераторных процессов они вряд ли будут достаточны для своевременного формирования зрелой костной ткани [9].

У крыс, получавших цефазолин (группа 3), воспаление диафиза имело разлитой характер, однако его интенсивность была ниже, чем у крыс группы 2. Сохранялась дисконкомплексация костных пластинок. Процесс резорбции некротизированной костной ткани преобладал над процессом остеогенеза (рисунок). Плотность распределения остеобластов в 1,8 раза увеличивалась по сравнению с животными, не получавшими препаратов (табл. 2).

В группах крыс, получавших экстракты *S.c.* (группа 4) и *F.u.* (группа 5), на фоне цефазолина отмечали снижение интенсивности воспалительных процессов по сравнению с крысами группы 3. Признаки регенераторных процессов: активация эндооста, периоста, появление остеобластических “почек”, формирование грануляционной ткани, были видны повсеместно на протяжении бедренной кости, но более выражены в эпифизарном отделе. Большинство костных пластин имели нормальное строение и равномерную минерализацию (рисунок). В обеих группах наблюдали усиление регенераторных процессов: в 3–4 раза увеличивалась удельная площадь незрелой костной ткани и

osteoblastов, в 5–7 раз грануляционной ткани, в 4–5 раз возрастала плотность распределения остеобластов в сравнении с животными без применения препаратов и получавшими только антибиотик. При этом у животных, получавших экстракт *S.c.*, регенерация происходила эффективнее, что подтверждает достоверное увеличение удельной площади зрелой костной ткани на 17,7 % ($p = 0,02$), по сравнению с животными группы 2 (табл. 2).

Улучшение морфологической картины костной ткани свидетельствует о том, что суммарные экстракты растений *S.c.* и *F.u.* эффективно активируют ее регенерацию. Вероятно, этот эффект обусловлен флавоноидами, мажорными компонентами исследуемых экстрактов [6, 11].

ВЫВОДЫ

1. При курсовом применении экстрактов *S.c.* и *F.u.* происходит выраженная активация регенераторных процессов в костной ткани крыс с модельным остеомиелитом, плотность распределения остеобластов возрастает в 5 раз ($p = 0,02$), площадь зрелой костной ткани — до 18 % ($p = 0,02$), по сравнению с животными, не получавшими препаратов.

2. После применения экстрактов *S.c.* и *F.u.* в костном мозге крыс с модельным остеомиелитом наблюдается стимуляция гранулопоэза в 2,8 и 2,2 раза ($p = 0,04$), соответственно. Происходит активация митотической активности гранулоцитов, увеличение количества миелобластов в 5,6 и 4,2 раза ($p = 0,02$) и зрелых форм гранулоцитов (в 2,5 и 1,5 раза, $p = 0,04$), измененных в результате использования цефазолина. После применения экстракта *S.c.* в костном мозге крыс с модельным остеомиелитом возрастает общее количество ядросодержащих клеток в 2,7 раза ($p = 0,04$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Ю. Авдеева, М. А. Зоркальцев, В. Д. Завадовская и др., *Бюл. сиб. мед.*, **14**(3), 5–9 (2015); doi: 10.20538 / 1682-0363-2015-3-5-9.
2. Е. Ю. Авдеева, Г. В. Слизовский, М. Г. Скороходова и др., *Бюл. эксперим. биол.*, **161**(1), 157–160 (2016).
3. Е. Ю. Авдеева, Э. В. Сапрыкина, Г. В. Слизовский и др., *Бюл. сиб. мед.*, **15**(2), 5–12 (2016); doi: 10.20538 / 1682-0363-2016-2-5-12.
4. Е. А. Батаков, Д. Г. Алексеев, В. Е. Батаков, *Современные аспекты диагностики и лечения хронического остеомиелита*, Самара (2008).
5. Л. К. Добродеева, К. Г. Добродеев, *Иммуномодуляторы растительного и водорослевого происхождения*, АГТУ (2008).
6. Е. А. Краснов, В. А. Радулгин, Е. Ю. Авдеева, Е. А. Файт и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **79**(6), 68–72 (2016); doi: 10.30906 / 0869-2092-2016-79-7-16-20.
7. Т. В. Перевозчикова, Е. Ю. Авдеева, Е. А. Файт и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **79**(6), 68–72 (2016); doi: 10.30906 / 0869-2092-2016-79-7-16-20.
8. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 11.08.2005 № 520 “Об утверждении стандарта медицинской помощи больным остеомиелитом”, Москва (2005).
9. А. А. Цыбин, *Докл. Академии наук*, **419**(3), 425–429 (2008).

10. J. An, D. Hao, Q. Zhang, et al., *Int. Immunopharmacol.*, № 36, 118 – 131 (2016); doi: 10.1016 / j.intimp. 2016.04.024.
11. E. Avdeeva, E. Shults, M. Skorokhodova, et al., *Planta Med. Int. Open*, № 5, 1 – 6 (2018); doi: 10.1055 / s-0044 – 100799.
12. S. P. Hauser, K. B. Udupa, D. A. Lipschitz, *Br. J. Hematol.*, **86**(4), 733 – 739 (1994).
13. M. N. Horcajada, E. Offord, *Cur. Mol. Pharmacol.*, **5**(2), 205 – 218 (2012); doi: 10.2174 / 1874467211205020205.
14. K. S. Josefsdottir, M. T. Baldrige, C. S. Kadmon, K. Y. King, *Blood*, № 129, 729 – 739 (2017); doi: 10.1182 / blood-2016-03-708594.
15. C. S. Kim, H. K. Ha, K. Y. Song, *Therapeutic agent or osteoporosis comprising an active ingredient of quercetin derivatives*, US Patent 10 / 783,084 from 19.02.2004.
16. K. A. Neffel, S. P. Hauser, M. R. Müller, *J. Infect. Dis.*, **152**(1), 90 – 98 (1985); doi: 10.1093 / infdis / 152.1.90.
17. L. Olaison, L. Belin, H. Hogevis, K. Alestig, *Arch. Int. Med.*, **159**(6), 607 – 615 (1999).
18. I. Shah, K. S. Kumar, A. M. Lerner, *Am. J. Hematol.*, **12**(2), 203 – 206 (1982).
19. D. Shou, Y. Zhang, L. Shen, R. Zheng, et al., *Phytother. Res.*, № 31, 330 – 339 (2017); doi: 10.1002 / ptr.5755.
20. F. Xie, C. F. Wu, W. P. Lai, et al., *Advance Access Publicat.*, **2**(3), 353 – 361 (2005).

Поступила 02.12.19

THE EFFICIENCY OF *SAUSSUREA CONTROVERSA* AND *FILLIPENDULA ULMARIA* EXTRACTS ON THE BACKGROUND OF ANTIBIOTIC THERAPY OF OSTEOMYELITIS IN EXPERIMENT

E. Yu. Avdeeva¹, M. G. Skorokhodova¹, I. V. Sukhodolo¹, E. D. Porokhova¹, G. V. Slizovskii¹, L. S. Mushtovatova¹, S. D. Ivanov¹, Ya. E. Reshetov^{1,2}, and M. V. Belousov^{1,2}

¹ Siberian State Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, ul. Lenina 30, Tomsk, 634050 Russia

The course application of *Saussurea controversa* and *Fillipendula ulmaria* extracts containing a wide range of flavonoglycosides for the treatment of experimental osteomyelitis leads to stimulation of granulopoiesis in 2.8 and 2.2 ($p = 0.04$) times, respectively, and bone regeneration (density distribution of osteoblasts increased 5 times, $p = 0.02$) in the affected area in rats. In the bone marrow of rats, there was an increase in the mitotic activity of granulocytes, the number of myeloblasts in 5.6 and 4.2 times ($p = 0.02$), and the mature forms of granulocytes (2.5 and 1.5 times, $p = 0.04$) as a result of the antibiotic therapy. Application of the *S. controversa* extract in the bone marrow of rats with a model osteomyelitis increases the total number of nucleated cells in 2.7 ($p = 0.04$) times. There was marked stimulation of regenerative processes (activation of endosteum and periosteum cells, formation of granulation tissue), and formation of mature bone tissue, which was more pronounced (by 12%, $p = 0.02$) upon the application of *S. controversa* extract in comparison to the meadowsweet extract.

Keywords: *Saussurea controversa* DC; *Fillipendula ulmaria* (L.) Maxim.; experimental osteomyelitis; myelogram; histological study; rats.