

**Стресс-протекторное действие  
экдистероидсодержащей субстанции серпистен**

© 2012. В.В. Володин<sup>1</sup>, д.б.н., зав. лабораторией, В.Н. Сыров<sup>2</sup>, д.м.н., зав. лабораторией,  
З.А. Хушбактова<sup>2</sup>, д.б.н., в.н.с., С.О. Володина<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН,

<sup>2</sup>Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова

Академии наук Республики Узбекистан,

e-mail: volodin@ib.komisc.ru

На различных экспериментальных моделях изучалось стресс-протекторное действие экдистероидсодержащего препарата Серпистен. На модели иммобилизационного стресса у крыс Серпистен препятствовал гипертрофии надпочечников, а также уменьшению в них запасов аскорбиновой кислоты и холестерина, достоверно защищал тимус и селезенку от инволюции, препятствовал резкому уменьшению массы печени и оказывал выраженную тенденцию к нормализации в ней содержания гликогена и малонового диальдегида, значительно ослаблял трофические нарушения в слизистой желудка. В экспериментах по плаванию животных Серпистен препятствовал изменениям в массе надпочечников, проявляя при этом четкую тенденцию к нормализации в них содержания аскорбиновой кислоты и холестерина, сдерживал уменьшение массы вилочковой железы и массы селезенки. Серпистен уменьшает последствия стрессирующего воздействия на организм животных за счет его способности нормализовывать обмен веществ, носящий в условиях стресса катаболический характер. По своей возможности адаптировать организм к неблагоприятным воздействиям Серпистен выглядит предпочтительнее экстракта элеутерококка.

Stress-protective action of ecdysteroid-containing preparation Serpisten is studied on different experimental models. On the model of immobilization stress in rats Serpisten prevented adrenal hypertrophy, as well as decrease in their stockpiles of ascorbic acid and cholesterol, significantly protected the thymus and spleen of involution, prevented decrease in liver weight and had a pronounced tendency to normalize it in glycogen content and malonic dialdehyde, significantly impaired trophic disorders in the gastric mucosa. In swimming experiments Serpisten prevented changes in the adrenal mass, showing clear trend towards normalization in the content of ascorbic acid and cholesterol, restrain reduction of weight of thymus gland and spleen masses. Serpisten reduced the effects of stressing factors on the animals through their ability to normalize catabolic character of metabolism. Serpisten looks better than Eleutherococcus extract on its ability to adapt the organism to the adverse effects.

Ключевые слова: фитоэкдистероиды, серпистен, иммобилизационный стресс, адаптация

Keywords: phytoecdysteroids, Serpisten, immobilized stress, adaptation

В настоящее время возрастает интерес к использованию адаптогенных лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище в гериатрии, восстановительной медицине и спорте. Активные исследования в этой области проводились в Советском Союзе еще в 60–70-х годах XX в., когда были достигнуты значительные результаты по разработке адаптогенных средств из растений российского Дальнего Востока и Сибири: женьшеня – *Panax ginseng* С.А. Mey., аралии высокой – *Aralia elata* (Miq.) Seem., элеутерококка колючего – *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., заманихи высокой – *Oplopanax elatus* Nakai, лимонника китайского – *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill., а также родиолы розовой – *Rhodiola rosea* L. и левзеи сафлоровидной (= рапонтикум сафлоровидный) – *Leusea carthamoides* (Willd.) DC.

(= *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjijin), действующими началами которых были вещества различной природы: тритерпеновые гликозиды, гликозиды коричневого спирта, лигнаны и экдистероиды. В конце 80-х годов в СССР был зарегистрирован первый экдистероидсодержащий препарат Экдистен, содержащий очищенный 20-гидроксиэкдизон (20E) из корневищ левзеи сафлоровидной, который был рекомендован в качестве тонизирующего средства при астенических и астенодепрессивных состояниях, сопровождающихся ослаблением процессов белкового синтеза, длительных инфекциях и интоксикациях, неврастении, неврозах и гипотонии, у спортсменов во время интенсивных тренировок при дисфункции сердечно-сосудистой системы, особенно с выраженными признаками перенапряжения миокарда и усилением белкового катаболиз-

ма в период подготовки к соревнованиям [4]. Разработка препарата, основывалась, главным образом, на ярко выраженном анаболическом и актопротекторном действии 20E.

Результаты многолетнего скрининга растений на содержание экидистероидов, проведенные в лаборатории биохимии и биотехнологии Института биологии Коми НЦ УрО РАН, послужили основой для более глубоких биохимических, биотехнологических и фармакологических исследований растений рода *Serratula* L. (сем. Asteraceae), в частности, серпухи венценосной *Serratula coronata* L. Ранее было установлено [2], что в надземной части растений, находящихся в фазе бутонизации и начала цветения, содержание 20E составляет около 1,0% в пересчете на сухую массу, что на порядок выше, чем в корневищах рапontiкума сафлоровидного. Было также показано, что кроме 20E, являющегося основой препарата Экистен из корневищ рапontiкума, в серпухе венценосной содержится другой мажорный экидистероид – 25S-инокостерон (11% суммы экидистероидов), отличающийся от 20E положением одной гидроксильной группы в боковой цепи. Несмотря на то, что существует принципиальная возможность разделения этих двух соединений хроматографическими методами, при разработке экидистероидсодержащей субстанции из надземной части серпухи венценосной представлялось целесообразным стандартизировать в качестве субстанции смесь экидистероидов 20E и инокостерона в соотношении, характерном для нативных растений, на которую получен товарный знак «Серпистен». Использование альтернативного растительного сырья надземной части серпухи венценосной вместо подземных органов рапontiкума сафлоровидного, новая технология выделения фитоэкидистероидов и наличие в листьях серпухи венценосной дополнительного компонента инокостерона потребовали дополнительных фармакологических исследований, в результате которых была показана безвредность Серпистена и выявлены следующие виды специфической активности: высокий уровень актопротекторного и тонизирующего действия, выраженное гипополипидемическое, гипогликемическое, противолучевое, гематопротекторное и нейротропное действие [3 – 8].

Способность Серпистена вызвать позитивные метаболические изменения у интактных животных и животных с разнообразными нарушениями в отдельных обменных процессах навела на мысль о возможности его использования

для нормализации всего симптомокомплекса негативных сдвигов, возникающих в организме под воздействием многих дестабилизирующих факторов как общестрессирующего характера, так и относительно избирательно поражающих отдельные органы и системы. Одной из первых в этом отношении наше внимание привлекла возможность влияния Серпистена на течение реакции напряжения (стресс), играющей существенную роль в жизнедеятельности живых существ, описанной Г. Селье еще в 1936 г. [9]. Однако рассматривая эту тему, нужно иметь в виду, что само по себе состояние стресса является одним из защитных приспособительных механизмов организма на любое сильное раздражение, проявляющееся внешне так называемым общим адаптационным синдромом [9, 10], который отражает перестройку его защитных систем (изменение деятельности центральной нервной системы и эндокринных желез, метаболических процессов) [11]. Высказано предположение, что общим адаптационным синдромом, выраженным одинаково на первом этапе заболевания, характеризуется начало многих патологических состояний независимо от характера этиологического фактора. При этом важно отметить, что устойчивая адаптация достигается не всегда. При достаточно мощных по силе и длительности воздействующих экстремальных факторах не происходит перехода адаптивного процесса в стадию относительной резистентности с нормализацией признаков напряжения, а формируется стадия истощения, характеризующаяся серьезными нарушениями гормонального баланса и тканевого обмена веществ. В результате стрессовая реакция организма из неспецифического звена адаптации может превратиться в общее неспецифическое звено патогенеза, способствуя развитию целого ряда болезненных проявлений [11 – 13]. Все это говорит о том, что защитный характер стресса весьма относителен и во многих случаях нуждается в фитофармакологической коррекции. В этом случае удавшиеся эксперименты по «исправлению» или дополнению при помощи Серпистена собственных попыток организма посредством перестройки метаболизма в органах и тканях бороться с выраженным стрессирующим воздействием имели бы большое значение с практической точки зрения.

Эксперименты в этом направлении были выполнены на крысах-самцах массой 130-140 г. Общую стресс-реакцию у них вызывали иммобилизацией в положении на спине в течение 16 ч. Серпистен в дозе 10 мг/кг вводили внутрь (в виде водной эмульсии с аравийской каме-

дью) сразу после фиксации животных. Препаратом сравнения в данном случае был экстракт элеутерококка жидкий, вводимый аналогично Серпистену в дозе 0,2 мл/100 г массы тела, проявляющий в соответствующих экспериментах способность адаптировать организм животных к стрессирующему воздействию [12]. Перед применением из жидкого экстракта элеутерококка удаляли спирт выпариванием на водяной бане до 1/3 и добавляли дистиллированную воду до получения первоначального объема. Контрольные животные получали адекватное количество водной эмульсии аравийской камеди. Оценку эффективности Серпистена проводили по степени предотвращения им изменений массы тела, надпочечников, тимуса, селезенки и печени, наблюдаемых при стрессе [11]. Кроме того, в надпочечниках определяли содержание аскорбиновой кислоты и холестерина [14] (в первом случае использовали левый, во втором – правый надпочечник), в печени – содержание гликогена [15] и малонового диальдегида (МДА) [16]. В желудке крыс подсчитывали число образовавшихся изъязвлений. В сыворотке крови животных определяли уровень глюкозы [17] и мочевины [18].

В ряде опытов стрессорное воздействие на организм воспроизводили, подвергая крыс принудительному плаванию (без груза). В этом случае помимо вышеописанных показателей в мышечной ткани животных (*m. tibialis anterior*) определяли содержание молочной и пировиноградной кислот (МК и ПВК) [19, 20], адениннуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) [21] и креатинфосфата (КФ) [22]. По ранее опубликованным методикам рассчитывали окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) системы МК–ПВК [23] и энергетический заряд [24]. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

В проведенных исследованиях было установлено, что в случае, когда стресс вызывался у крыс фиксацией их в положении на спине в течение 16 ч, развивалась достаточно характерная картина реакции напряжения [12]. По отношению к интактным животным относительная масса надпочечников увеличивалась на 28,6% при одновременном падении содержания аскорбиновой кислоты и холестерина на 47,4 и 42,6% соответственно, масса тимуса и селезенки уменьшалась на 36,6 и 45,3% соответственно, в желудке выявлены отчетливые изъязвления. Масса печени также заметно уменьшалась, в ней наблюдались падение

содержания гликогена (на 45,6%) и заметная активация перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует повышение МДА (на 67,2%) в органе. В сыворотке крови стрессированных животных выявлено повышенное содержание мочевины и глюкозы – на 75,7 и 54,5% соответственно. Общая масса животных при этом уменьшалась на 16,5%. Все изменения носили достоверный характер.

Серпистен (табл. 1) препятствовал гипертрофии надпочечников, а также уменьшению в них запасов аскорбиновой кислоты и холестерина, достоверно защищал тимус и селезенку от инволюции, препятствовал резкому уменьшению массы печени и оказывал выраженную тенденцию к нормализации в ней содержания гликогена и МДА. Серпистен значительно ослаблял и трофические нарушения в слизистой желудка, достоверно уменьшая количество кровотокающих изъязвлений. Содержание мочевины в сыворотке крови крыс, получавших Серпистен, было на 27,2, а глюкозы – на 24,6% ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Кроме того, следует отметить, что у крыс, получавших Серпистен, потеря в общей массе тела составила всего 7,2%. Серпистен превосходил по своей эффективности в приведенных экспериментах известное адаптогенное средство – экстракт элеутерококка [12].

В дополнительно проведенной серии экспериментов было показано, что наблюдаемые при введении Серпистена изменения в стадии тревоги свидетельствуют о благоприятной перестройке в приспособительной деятельности организма. При этом животных помещали в такие условия, когда в одном опыте можно было сопоставить способность Серпистена и препарата сравнения изменять ход течения алармной реакции и собственно их адаптогенное действие. Так, крыс, которым за 1 ч до начала эксперимента вводили Серпистен, помещали наряду с контрольными животными в ванну с водой ( $t=27^\circ\text{C}$ ). По истечении 5 ч часть из них была извлечена и забита, а остальные животные продолжали плавать до гибели. То есть в условиях этого опыта была применена и дозированная нагрузка, дающая возможность определить влияние Серпистена на характерные для стресса изменения, и нагрузка до гибели, позволяющая оценить его адаптогенное действие. Плавание животных в течение 5 ч оказалось вполне достаточным, чтобы вызвать существенные изменения в организме, характерные для стресс-реакции (табл. 1). Прежде всего, у этих животных как и при длительной их иммобилизации отмечалась чет-

Таблица 1

Влияние Серпистана на некоторые проявления реакции напряжения у крыс в разных условиях опыта (M ± m, n = 8)

Параметр	Интактные животные	Стресс		
		Контроль	Серпистен	Экстракт элеутерококка
16-часовая иммобилизация в положении на спине				
Масса органа, мг/100 г массы тела				
надпочечники	22,4 ± 1,1	28,8 ± 1,2*	23,0 ± 1,2**	25,6 ± 1,5
тимус	273 ± 17,1	173 ± 10,6*	236 ± 4,8**	*213 ± 6,5**
селезёнка	662 ± 33,6	362 ± 11,8*	502 ± 18,4***	*418 ± 13,9**
печень	5365 ± 184	3877 ± 194*	4928 ± 182,2**	4335 ± 155*
Содержание, мг %				
аскорбиновая кислота надпочечников	380 ± 19,1	200 ± 16,8*	*320 ± 13,6**	*248 ± 11,0**
холестерин надпочечников	2772 ± 199	1592 ± 165*	2386 ± 86,2**	1858 ± 84*
гликоген печени	2109 ± 60,0	1147 ± 49,7*	1910 ± 84,2**	*1483 ± 80,4**
малоновый диальдегид печени, нмоль/мг белка	0,451 ± 0,02	0,754 ± 0,06*	0,498 ± 0,03**	0,657 ± 0,04*
Количество изъязвлений в желудке	Нет	2,10 ± 0,61	0,60 ± 0,30**	0,90 ± 0,29
Дозированное плавание в течение 5 ч				
Масса органа, мг/100 г массы тела				
надпочечники	21,2 ± 0,9	26,2 ± 0,8*	22,4 ± 0,8**	23,5 ± 0,7**
тимус	259 ± 13,2	182 ± 8,5*	232 ± 10,4**	*213 ± 9,5**
селезёнка	654 ± 24,5	582 ± 17,4*	632 ± 22,8	610 ± 23,4
Содержание, мг %				
аскорбиновая кислота надпочечников	360 ± 14,3	223 ± 12,6*	310 ± 16,8***	*271 ± 6,9**
холестерин надпочечников	2700 ± 144	1692 ± 128*	2368 ± 90,4**	*2061 ± 88,2**

Примечание: здесь и далее: достоверность различий (p < 0.05) с показателями интактных животных (\*) и контролем (\*\*).

кая гипертрофия надпочечников с падением в них содержания аскорбиновой кислоты и холестерина (по отношению к животным, не подвергавшимся плаванию и находившимся в течение 5 ч в обычных условиях вивария). Выявлялась и заметная инволюция тимиколимфатической системы, хотя и не столь выраженная, как в случае иммобилизационного стресса. Кроме того, такое многопрофильное стрессорное воздействие (длительное нахождение в несвойственной организму среде) вынуждает животных отчаянно бороться за выживание, что сопровождается активацией реакций, ведущих к значительному расходованию пластических и энергетических ресурсов в организме, о чем убедительно свидетельствуют данные, полученные нами при анализе биохимических показателей (табл. 2). Установлено, что пятчасовое плавание крыс сопровождалось уменьшением (на 46,6%) в скелетной мышце содержания резервных углеводов, резким увеличением (на 161,8%) соотношения МК/ПВК, уменьшением (на 12,4 мВ) окислительно-восстановительного потенциа-

ла (ОВП) МК/ПВК. Все это свидетельствовало о серьезных нарушениях углеводного обмена, ухудшении аэробных процессов окисления. Непосредственным подтверждением этому было и выявленное нами значительное снижение содержания в мышце макроэргических фосфорных соединений и уменьшение величины энергетического заряда (табл. 2).

Серпистен аналогично экстракту элеутерококка, но в более выраженной степени препятствовал изменениям в массе надпочечников, проявляя при этом четкую тенденцию к нормализации в них содержания аскорбиновой кислоты и холестерина, сдерживал уменьшение массы вилочковой железы и массы селезенки (табл. 1). В мышечной ткани крыс, получавших Серпистен, гликогена было на 49,4% больше, чем в контроле, а содержание ПВК – на 21,3 выше, МК – на 17,9% ниже, чем в контроле. Полученные данные свидетельствовали о значительно меньшей степени анаэробноза в данной случае, на что указывали и характерные изменения ОВП МК/ПВК. Анализ метаболитов энергетического обмена

**Таблица 2**  
**Влияние Серпистена и экстракта элеутерококка на некоторые показатели углеводного и энергетического обмена в мышечной ткани крыс**  
 после завершения пятичасового плавания ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )

Условия опыта	Исследуемый показатель										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Интактные животные	510,2±20,6	68,2±2,4	1,9±0,08	35,8±1,6	-251,7	4,98±0,16	3,12±0,09	1,52±0,09	9,62±0,18	0,68±0,006	11,8±0,54
Стресс											
контроль	208,9±18,5*	110,6±3,9*	1,22±0,05*	90,6±6,1*	-264,1	2,48±0,06*	2,56±0,14*	2,15±0,13*	7,19±0,14*	0,53±0,008*	6,7±0,29*
Серпистен	*312,2±11,2**	*90,8±4,8**	*1,48±0,02**	*61,4±3,5**	-258,9	*3,94±0,18**	2,80±0,07	1,49±0,05**	*8,23±0,20**	*0,65±0,006**	*8,6±0,34**
экстракт элеутерококка	239,5±14,1*	*96,5±3,0**	*1,37±0,03**	*70,4±2,6**	-260,7	2,75±0,08*	2,68±0,08*	*1,80±0,05**	7,23±0,12*	*0,57±0,005**	*7,6±0,16**

Примечание: 1-3 – содержание гликогена, молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот, мг%; 4 – МК/ПВК, 5 – окислительно-восстановительный потенциал МК/ПВК, мВ, 6-8 – АТФ, АДФ и АМФ, ммМ/г; 9 – сумма аденин-нуклеотидов; 10 – энергетический заряд; 11 – креатинфосфат, ммМ/г.

в мышце на фоне введения крысам Серпистена после завершения пятичасового плавания показал большую сохранность фонда АТФ и КФ, а также большую величину энергетического заряда.

Те же животные, которых оставили плавать до гибели и у которых естественным было предполагать такие же соотношения в функциональном состоянии и биохимических изменениях коры надпочечников и других органов и систем, под влиянием Серпистена плавали заметно дольше (эффект составлял 18,2%,  $p < 0,05$ ), чем контрольные. Экстракт элеутерококка увеличивал время плавания животных до гибели только на 8,4 %. Полученные результаты опытов показывают, что изменения, достигаемые во время стадии тревоги, происходят одновременно с адаптогенным действием Серпистена. Это может однозначно свидетельствовать о том, что наблюдающаяся перестройка приспособительной деятельности под действием Серпистена является благоприятной для организма.

Таким образом, Серпистен уменьшает последствия стрессирующего воздействия на организм животных за счет способности регулировать обмен веществ при его катаболической направленности. По своей возможности адаптировать организм к неблагоприятным воздействиям Серпистен выглядит предпочтительнее экстракта элеутерококка.

*Исследования выполнены при финансовой поддержке программы президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект № 12-П-4-1023: «Научные основы создания адаптогенных и геропротекторных средств растительного происхождения»).*

## Литература

1. Куракина И.О., Булаев В.М. Эджистен – тонизирующее средство в таблетках по 0,005 г // Новые лекарственные препараты. М. 1990. Вып. 6. С. 16–18.
2. В.В. Володин, В.Г. Лукша, Л. Дайнан и др. Инокостерон и макистерон А из *Serratula coronata* // Физиология растений. 1998. Т. 45. № 3. С. 378–382.
3. Фитоэджистероиды / Под ред. В.В. Володина. СПб.: Наука, 2003. 293 с.
4. Патент № 2276991, Россия, МПК А61К 36/28, А61Р 43/00. Тонизирующее и актопротекторное средство «Серпистен» / В.В. Володин, С.О. Володина, Л.Д. Пчеленко; Институт биологии Коми НЦ УрО РАН; № 2005103372/15; заявл. 09.02.2005; опублик. 27.05.2006. Бюл. № 15.

5. Патент № 2337701, Россия, МПК А61К 36/28. Гиполипидемическое и противоишемическое средство / В.В. Володин, С.О. Володина; ООО «Комбибиофарм»; № 2007104250/15; заявл. 06.02.2007; опублик. 10.11.2008. Бюл. № 31.
6. Патент № 2337698, Россия, МПК А61К 36/28. Противодиабетическое средство для лечения сахарного диабета II типа / В.В. Володин, С.О. Володина; ООО «Комбибиофарм»; № 2007104249/15; заявл. 06.02.2007; опублик. 10.11.2008. Бюл. № 31.
7. Патент № 2326672, Россия МПК С2, А61К 31/565 А61Р 39/00. Противолучевое средство / А.Г. Кудяшева, В.В. Володин, С.О. Володина и др.; Институт биологии Коми НЦ УрО РАН; № 2006108965/15; заявл. 21.03.2006; опублик. 20.06.2008. Бюл. № 17.
8. Вислобоков А.И., Володин В.В., Игнатов Ю.Д. и др. Влияние эджистероидсодержащей субстанции из серпухи венценовой *Serratula coronata* L. на трансмембранные ионные токи нейронов моллюска // Эксперим. клиническая фармакол., 2006. Т. 69. № 6. С. 9–12.
9. Selye H. A syndrome produced by divers nocuous agents // Nature. 1936. V. 3479. P. 32-40.
10. Selye H. The stress of life. N.Y. 1956. 325 p.
11. Меерсон Ф.З. Адаптация. Стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 280 с.
12. Брехман Н.И. Элеутерококк. Л.: Наука, 1968. 188 с.
13. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 270 с.
14. Яичникова А.С. О характере изменения функциональной деятельности коры надпочечников под влиянием экзогенного инсулина // Проблемы эндокринологии, 1973. № 2. С. 67–71.
15. Lo S., Russell J.C., Taylor A.W. Determination of glycogen in small tissue samples // J. Appl. Physiol. 1970. V. 28. № 2. P. 234–236.
16. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
17. Каракашов А.В., Вичев Е.П. Микрометоды в клинической лаборатории. София: Медицина и физкультура, 1968. 256 с.
18. Гасанов С.Г. Модификация нового метода количественного определения мочевины крови, предложенного Б.А. Рашкованом // Лабораторное дело. 1961. № 8. С. 8–11.
19. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
20. Friedmann F., Hangen G.E. Pyruvic acid. II. The determination of keto acids in blood and urine // J. Biol. Chem. 1944. V. 147. P. 415–442.