

© Коллектив авторов, 2016

К. Е. Селяски¹, Ю. С. Сидорова¹, С. Н. Зорин¹, Л. С. Василевская¹,
С. О. Володина², В. В. Володин², В. К. Мазо¹

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА *SERRATULA CORONATA* НА АКТИВНОСТЬ АПОПТОЗА У КРЫС

¹ ФГБУ "НИИ питания" РАМН, Москва, Россия;

² ФГБУ науки Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Россия, 167982, Сыктывкар

Показано, что потребление крысами линии Вистар в течение 15 сут фитостероидов (в дозировках 5 и 15 мг/кг массы тела в сутки) в составе водного экстракта *Serratula coronata* L. не оказывало неблагоприятного влияния на тимус и не повышало активность апоптоза в клетках сердца, мозга и тимуса. Установлено достоверное увеличение активности апоптоза в клетках тимуса животных, подверженных дисстрессу, моделируемому воздействием электрическим током, по сравнению с интактными животными. При этом выявлено статистически достоверное ингибирование уменьшения массы тимуса у стрессированных крыс, получавших экстракт, по сравнению со стрессированными животными, фитостероидный экстракт не получавших. В тимусе стрессированных крыс, получавших экстракт, также имело место снижение активности апоптоза, характеризующееся уровнем ДНК-повреждений и количеством апоптотических клеток. Полученные результаты подтверждают безопасность использования фитостероидсодержащего экстракта в питании и свидетельствуют об ингибирующем действии данного экстракта на интенсивность общего адаптационного синдрома у крыс.

Ключевые слова: фитостероиды; апоптоз; тимус; водный экстракт *Serratula coronata* L.; адаптогены.

В настоящее время возрастает интерес к использованию адаптогенов в составе биологически активных добавок к пище и продуктов специализированного питания в восстановительной медицине, нутрицевтике, гериатрии и спорте [1 – 6]. Среди растений-адаптогенов хорошо изученным является рапontiкум сафлоровидный (*Rhaphanistrum carthamoides* (Willd.) Pjin), действующим веществом которого является 20-гидроксистероид (20E), относящийся к классу фитостероидов (ФЭС) [7]. Однако ограниченные запасы этого вида растений в природных популяциях, проблема выживаемости рапontiкума сафлоровидного в агроценозах, относительно низкое содержание 20E в корневищах растения и обусловленная этими факторами высокая стоимость продукции, получаемой при его переработке, ставит задачу поиска новых растительных источников с повышенным содержанием этих соединений. Результаты многолетнего скрининга растений на содержание экистероидов, проведенные в лаборатории биохимии и биотехнологии Института биологии Коми НЦ УрО РАН, послужили основой для более глубоких биохимических и фармакологических исследований растений рода *Serratula* (сем. Asteraceae). В соответствии с полученными данными в надземной части растений серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) содержание 20E достигает до 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 экистероид — 25S-инокостерон (11 % суммы экистероидов), отличающийся от 20E положением одной гидроксильной группы в боковой цепи [8]. При разработке экистероидсодержащей субстанции из надземной части серпухи венценосной представлялось целесообразным стандартизировать в качестве субстанции смесь экистероидов 20E и инокостерона в соотношении, характерном для нативных растений, на которую получен товарный знак "Серпистен". В результате многолетних исследований была показана безвредность субстанции серпистен и выявлены следующие виды специфической активности: высокий уровень актопротекторного и тонизирующего действия, выраженное гипополидемическое, гипогликемическое, противолучевое, гематопротекторное и нейротропное действие [9 – 13]. Дальнейшими исследованиями показано, что многие наблюдаемые позитивные эффекты связаны с участием экистероидов в регуляции реакции стрессового ответа, механизм которого проявляется в индукции белков теплового шока на клеточном уровне и регуляции гормона стресса кортизола на организменном уровне [14]. Тем не менее очевидна необходимость углубленного исследования механизма действия фитостероидов.

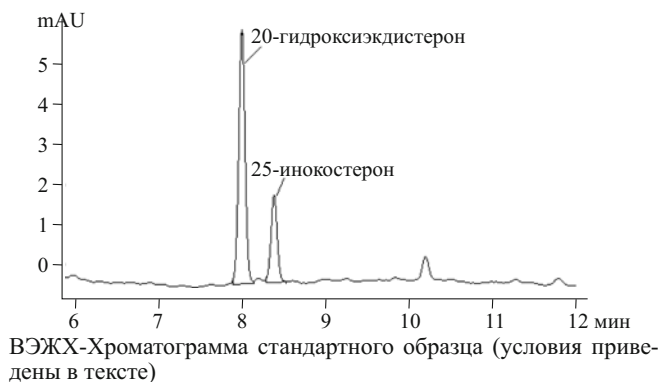
В настоящей работе в экспериментах *in vivo* была поставлена цель изучить влияние экстракта растения серпухи венценосной, содержащего ФЭС, в дозиров-

ках 2, 5 и 15 мг ФЭС/кг массы тела животного на активность апоптоза в различных органах крыс-самцов линии Вистар. Нами использованы агровированные дозировки ФЭС, которые согласно многочисленным научным публикациям используются для этих соединений в экспериментах *in vivo* [9, 14, 15].

Экспериментальная биологическая часть

В исследовании использованы 4 партии крыс-самцов линии Вистар, полученные из питомника “Столбовая”. Всех животных после 7 дней карантина помещали в отдельные клетки по 1 особи в каждой. Исследования на животных выполнены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н “Об утверждении Правил лабораторной практики” и требованиями, изложенными в Национальном стандарте РФ ГОСТ Р 53434-2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики”. На протяжении всех 4 экспериментов крыс ежедневно осматривали и регулярно производили взвешивание.

Эксперимент 1 проведен с использованием 16 половозрелых крыс линии Вистар, разделенных на 2 группы по 8 особей в каждой. Средние значения исходной массы тела животных контрольной группы 1 и опытной группы 2 достоверно не отличались и составили ($127,3 \pm 1,3$) и ($127,3 \pm 1,2$) г соответственно. Животные обеих групп получали стандартный общий для вивария рацион [16]. Продолжительность эксперимента составила 2 сут. В первые сутки животных опытной группы 2 подвергали стрессорному воздействию, используя установку (PanLab, Испания), представляющую собой большое освещенное белое отделение и маленькое черное отделение, разделенные опускаемыми моторизованными воротами. Решетчатый пол малого черного отделения электрифицирован (выход 0–2 мА). Крысу помещали в светлый отсек камеры спиной к темному отсеку. Как только крыса переходила в темный отсек камеры, она получала электрокожное раздражение на лапы (ток 0,4 мА в течение 8 с), затем животное возвращали в клетку [17]. Через 16 ч на следующие сутки животных обеих групп выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным



наркозом. Кровь собирали в пробирки с предварительно добавленным раствором трилона Б (1,25 %, 400 мкл) и отделяли плазму крови центрифугированием 3000 об/мин при 4 °С в течение 25 мин на центрифуге “J-6B” (“Beckman”, Австрия).

В плазме крови с использованием коммерческих наборов определяли содержание кортикостерона (набор “Corticosterone EIA kit”, “Immunodiagnostic System”, Великобритания), простагландина E₂ (набор “Rat Prostaglandin E2 (PGE2) ELISA Kit”, “CUSABIO”, Китай) и бета-эндорфина (набор “Peptide Enzyme immunoassay (EIA) kit”, “Bahem”, США) иммуноферментным методом.

Эксперимент 2 проведен с использованием 16 животных, разделенных на 2 группы по 8 особей в каждой. Средние значения исходной массы тела животных контрольной группы 3 и опытной группы 4 достоверно не отличались и составили ($179,4 \pm 5,9$), ($176,3 \pm 4,5$) г соответственно. Животные обеих групп получали изокалорийный (381 ккал/100 г сухого корма) и изозотистый (20,2 % белка казеина по калорийности) полусинтетический рацион [18]. Продолжительность эксперимента составила 16 сут.

В предпоследний день эксперимента животных опытной группы 4 подвергали стрессорному воздействию, как описано в эксперименте 1. На следующие сутки животных обеих групп выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом и под-

Таблица 1
Результаты определения содержания кортикостерона, бета-эндорфина и простагландина E₂ в плазме крови крыс в эксперименте 1

Параметр	Группа животных	
	контрольная группа 1, n = 8	опытная группа 1, n = 8
Кортикостерон, нг/мл	5,4 ± 2,2	17,0 ± 4,4*
Бета-эндорфин, нг/мл	0,673 ± 0,075	1,245 ± 0,132*
Простагландин E ₂ , пкг/мл	3,14 ± 0,18	3,24 ± 0,13
Отношение кортикостерон/простагландин E ₂	1,58 ± 0,57	5,69 ± 1,77*

* Различия по сравнению с контролем достоверны согласно критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Таблица 2
Прирост массы тела животных по окончании эксперимента

Эксперимент	Группа животных	Увеличение массы тела, %	Масса тимуса, г	Относительная масса тимуса, % от массы крысы
2	3	57,2 ± 4,0	0,74 ± 0,09	0,26 ± 0,03
	4	59,7 ± 2,8	0,67 ± 0,03	0,24 ± 0,01
3	5	58,3 ± 2,2	0,60 ± 0,05	0,28 ± 0,02
	6	59,9 ± 2,3	0,63 ± 0,02	0,29 ± 0,01
4	7	59,3 ± 2,3	0,63 ± 0,02	0,29 ± 0,01
	8	158,2 ± 5,8	0,46 ± 0,03	0,163 ± 0,01
	9	167,6 ± 9,9	0,56 ± 0,03*	0,193 ± 0,01*

* Достоверность различий ($p < 0,05$) от показателя контрольной группы 8 в эксперименте 4 согласно критерию Стьюдента и непараметрическому ранговому критерию Мана — Уитни.

вергали патолого-анатомическому вскрытию для извлечения тимуса и получения микропрепаратов этого органа для оценки фрагментации ДНК и расчета индекса апоптоза.

Эксперимент 3 проведен с использованием 24 животных, разделенных на 3 группы по 8 особей в каждой. Средние значения исходной массы тела животных контрольной группы 5 и опытных групп 6 и 7 перед началом эксперимента составили ($127,6 \pm 2,5$); ($127,9 \pm 2,6$) и ($127,9 \pm 2,4$) г соответственно. Все животные получали стандартный общий для вивария рацион [16].

Сухой экстракт из листьев растения серпухи венценосной (*Seratula coronata* L.) получали следующим образом: измельченные высушенные листья растения смешивали с водой в соотношении 1:20 и настаивали в течение 40 мин на кипящей водяной бане, отделяли супернатант центрифугированием и лиофильно высушивали [19]. Количественный анализ содержания фитостероидов в полученном водном сухом экстракте серпухи венценосной проводили методом ВЭЖХ на приборе “Agilent 1100 Series” (Agilent Technology, США) с дегазатором, насосом и диодноматричным детектором [20]. Пробу наносили на колонку Atlantis C18 $4,6 \times 250$ мм, 5 мкм, скорость элюирования 0,9 мл/мин, подвижная фаза: вода (А) — ацетонитрил (В), аналитическая длина волны 247 нм, объем вводимой пробы — 10 мкл. В качестве стандартного образца использовали субстанцию серпистен, представляющую собой сумму 20Е и инокостерона в качестве мажорных компонентов (80 % от суммы всех входящих в ее состав компонентов) (рисунок).

Суммарное содержание ФЭС в сухом экстракте составило 61,5 мг/г, концентрации 20Е и 25S-инокостерона — соответственно 40,6 и 14,2 мг/г.

Крысы опытных групп 6 и 7 получали водный раствор этого экстракта из расчета 5 и 15 мг ФЭС (суммарно) на кг массы тела. Животные контрольной группы 5 получали в течение всего эксперимента воду. Ежедневно фиксировали объем жидкости, выпитой животным. Продолжительность эксперимента соста-

вила 15 сут и по его окончании животных выводили из эксперимента, аналогично эксперименту 2, декапитацией под легким эфирным наркозом, и подвергали патолого-анатомическому вскрытию, извлекая тимус, мозг, сердце и взвешивая тимус.

Эксперимент 4 проведен с использованием 2 групп крыс по 8 особей в каждой. Средние значения исходной массы тела животных контрольной группы 8 и опытной группы 9 перед началом эксперимента составили ($111,0 \pm 2,1$) и ($109,8 \pm 1,8$) г соответственно. Все животные получали стандартный общеживарный рацион [16], при этом крысам опытной группы 9 ежедневно в воду добавляли тот же, что и в эксперименте 3, сухой экстракт из листьев серпухи венценосной, но из расчета 2 мг ФЭС (суммарно) на кг массы тела. Животные контрольной группы 8 получали в течение всего эксперимента воду. Ежедневно фиксировали объем выпитой жидкости. Продолжительность эксперимента составила 29 сут, что позволило, не увеличивая суммарную дозировку ФЭС, оценить возможность эффективности существенно более длительного применения экстракта.

В предпоследний день эксперимента животных обеих групп подвергали, аналогично эксперименту 1, стрессорному воздействию, затем выводили из эксперимента и подвергали патолого-анатомическому вскрытию, извлекая тимус, мозг, сердце, и взвешивали тимус.

Как известно, общий адаптационный синдром в условиях неблагоприятного воздействия может сопровождаться выраженными изменениями интенсивности процессов апоптоза и некроза в различных органах и, в первую очередь, в тимусе [21, 22]. Выбор в качестве объектов исследования активности апоптоза в мозге и сердце был сделан вследствие высокой метаболической активности этих органов, содержащих большое число митохондрий. Это обуславливает высокую чувствительность этих органов к биологически активным соединениям, влияющим на функции митохондрий [23]. В свою очередь о способности ФЭС, являющихся действующим началом в экстракте серпухи венцено-

Т а б л и ц а 3

Активность апоптоза в тимусе, мозге и сердце крыс ($M \pm m$)

Эксперимент	Группа животных	Степень фрагментации ДНК, % ДНК			Индекс апоптоза, %		
		тимус	мозг	сердце	тимус	мозг	сердце
2	3	$7,45 \pm 0,09$	-	-	$1,04 \pm 0,01$	-	-
	4	$7,66 \pm 0,06$	-	-	$1,13 \pm 0,09^*$	-	-
3	5	$7,58 \pm 0,34$	$4,28 \pm 0,14$	$7,38 \pm 0,22$	$1,02 \pm 0,09$	$0,38 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,12$
	6	$7,63 \pm 0,24$	$4,03 \pm 0,18$	$7,24 \pm 0,16$	$1,10 \pm 0,08$	$0,40 \pm 0,05$	$1,02 \pm 0,14$
	7	$7,49 \pm 0,27$	$4,15 \pm 0,11$	$7,34 \pm 0,22$	$1,09 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,13$
4	8	$8,14 \pm 0,16$	$4,08 \pm 0,14$	$7,53 \pm 0,15$	$1,34 \pm 0,07$	$0,41 \pm 0,07$	$1,23 \pm 0,10$
	9	$7,61 \pm 0,14^{**}$	$4,12 \pm 0,13$	$7,23 \pm 0,13$	$1,08 \pm 0,10^{**}$	$0,42 \pm 0,05$	$1,02 \pm 0,14$

* Различия по сравнению с контрольной группой № 3 достоверны согласно критерию Стьюдента и согласно непараметрическому ранговому критерию Мана — Уитни при $p < 0,05$.

** Различия по сравнению с контрольной группой 8 достоверны согласно критерию Стьюдента при $p < 0,05$ и согласно непараметрическому ранговому критерию Мана — Уитни.

ной, активировать митохондрии свидетельствуют полученные ранее данные об интенсивности тканевого дыхания и увеличения запасов АТФ у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда, получавших в лечебном режиме субстанцию серпистен [12]. Соответственно, представляется перспективным определение активности апоптоза в качестве биомаркера для оценки возможного влияния ФЭС на стресс.

По окончании экспериментов в изолированных клетках тимуса, сердца и головного мозга методом щелочного гель-электрофореза (метод ДНК-комет) определяли уровень ДНК повреждений, а также процент апоптотических клеток (индекс апоптоза) [24].

Электрофорез проводили в электрофорезной камере (Bio-Rad 192, США) в течение 40 мин (4 °С, напряжение 32 В, сила тока 300 мА). Под влиянием электрического поля ДНК (в виде фрагментов и петель сверхполимерных молекул) мигрирует к аноду, формируя хвост кометы, ядром которой является полость, заполненная ДНК. После завершения электрофореза слайды фиксировали в 70 % растворе этанола.

Микроскопический анализ проводили на микроскопе Zeiss Axio Imager Z1 при увеличении $\times 400$. Полученные изображения ДНК-комет (краситель SYBR Green I) анализировали с использованием программного обеспечения Comet Imager system, "Metasystems GmbH". В качестве показателя поврежденности ДНК использовали процентное содержание ДНК в хвосте ДНК-комет (% ДНК в хвосте). Апоптотическими считали клетки с содержанием ДНК в хвосте ДНК-кометы ≥ 30 %. С каждого микропрепарата анализировали не менее 100 клеток [9, 23] и рассчитывали индекс апоптоза в процентах по формуле:

$$\text{ИА} = \frac{A^+}{1000 \text{ клеток}} \cdot 100\%,$$

где A^+ — количество апоптотических клеток.

Результаты исследований приведены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее измеряемых величин, m — стандартная ошибка, \min и \max — соответственно минимальное и максимальное значение измеряемой величины. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics.20, используя непараметрический ранговый критерий Мана — Уитни и критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Проведение опытов *in vivo* по характеристике адаптационных свойств ФЭС, содержащихся в экстракте серпухи венценосной, предполагает наличие экспериментальной модели дистресса. Остановив свой выбор на модели электрокожного раздражения на лапы лабораторного животного (крысы), мы провели эксперимент 1 по оценке влияния этого болевого воздействия (ток 0,2 мА в течение 8 с) на некоторые общепризнанные биомаркеры общего адаптационного синдрома,

характеризующие реакцию организма на дистресс, чтобы экспериментально обосновать возможность её корректного применения. Ниже представлены результаты, полученные в эксперименте 1 (табл. 1).

Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о достоверном (более чем трехкратном) увеличении уровня кортикостерона в плазме крови крыс опытной группы 2, получивших электрокожное воздействие, по сравнению с аналогичным показателем, определяемым у интактных животных контрольной группы 1. Этот результат указывает на значительное напряжение функционирования гипоталамо-гипофиз-адреналовой системы, возникающее, как известно, в ответ на дисстрессорное воздействие. Раздражение электрическим током также приводило к достоверному увеличению уровня бета-эндорфина в плазме крови животных, то есть оказывало стимулирующее влияние на активность эндогенной опиоидной системы. Участвуя в процессах адаптации, опиоидные гормоны повышают свою активность в условиях развивающегося дистресса. Среднее содержание в крови простагландина E2 достоверно не различалось для интактных и подвергшихся болевому воздействию электрическим током животных. Однако достоверно более высокое соотношение в плазме крови концентрации кортикостерона к концентрации простагландина E2 у животных опытной группы убедительно свидетельствует о выраженности дисстрессорного воздействия и соответствующем проявлении ОАС в ответ на электрокожное раздражение. Таким образом, совокупность полученных данных позволяет сделать обоснованное заключение о применимости принудительного электрокожного раздражения на лапы крыс линии Вистар для моделирования развития у этих животных дистресса.

Общее состояние животных во всех в остальных 7 группах (3 – 9) при ежедневном осмотре было удовлетворительным: по внешнему виду, качеству шерстного покрова, потреблению корма и воды, и поведению. В каждом из экспериментов животные опытных групп не отличались от животных контрольной группы по скорости роста. Прирост массы тела крыс всех групп соответствовал уровню прироста, характерному для животных данного вида и возраста (табл. 2).

Как уже отмечалось, общий адаптационный синдром (ОАС) в условиях дистресса может сопровождаться выраженными изменениями интенсивности процессов апоптоза в различных органах и, в первую очередь, в тимусе [23, 24]. В табл. 3 представлены сводные данные о влиянии принудительного электрокожного раздражения на активность апоптоза в тимусе животных всех групп.

Результаты, полученные в эксперименте 2, свидетельствуют о достоверном увеличении активности апоптоза в клетках тимуса животных группы 4, подвергшихся воздействию электрическим током, по сравнению с интактными животными контрольной группы 3. Эти данные, так же как и выше приведенные результаты эксперимента 1, обосновывают применимость принудительного электрокожного раздраже-

ния животного для моделирования дистресса с использованием в качестве биомаркера активность апоптоза в клетках тимуса.

Потребление в течение 15 сут достаточно больших количеств ФЭС (20-гидроксиэкидизона (20E) и 25S-инокостерона) в составе экстракта *Serratula coronata* животными опытных групп 6 и 7 не оказывало неблагоприятного влияния на тимус и не повышало активность апоптоза в клетках сердца, мозга и тимуса по сравнению с животными контрольной группы 5. Отсутствие достоверных различий в степени фрагментации ДНК и индексе апоптоза у животных, получавших ФЭС-содержащий экстракт *Serratula coronata* L., по сравнению с животными контрольной группы, может свидетельствовать в пользу безопасности его использования в питании этих животных.

Средние значения абсолютной и относительной массы тимуса животных, получавших на протяжении 29 дней по 2 мг ФЭС в составе экстракта и испытывавших принудительное электрокожное раздражение (опытная группа 9), отличались статистически достоверно от соответствующих показателей для животных контрольной группы 8. Ингибирование уменьшения массы тимуса у стрессированных крыс, получавших экстракт, сопровождалось снижением в этом органе активности апоптоза, характеризуемой уровнем ДНК-повреждений и количеством апоптотических клеток. Определение активности апоптоза клеток тимуса методом ДНК-комет у крыс линии Вистар позволило, таким образом, выявить ингибирующее действие экидистероидсодержащего экстракта на интенсивность протекания ОАС у этих животных.

Адаптогенный эффект ФЭС-содержащего экстракта, по-видимому, связан со “структурной схожестью” 20-гидроксиэкидизона и 25S-инокостерона, относящихся к полигидроксилированным стеринам, с кортикостероном — одним из основных стресс-медиаторов, защищающим организм крысы от чрезмерной (истощающей) реакции к дистрессу. Согласно гипотетическим предположениям, представленным в публикациях [6, 25], адаптоген в качестве “мягкого прострессора” способен влиять на соотношение наиболее важных активаторов и ингибиторов стресса и снижать, таким образом, их “избыточное” возрастание при последующем стрессорном воздействии [26]. Можно предположить, что на уровне клетки, взаимодействуя с мембранными рецепторами, ФЭС подобно глюкокортикостероидам выступают в роли медиаторов сигнальных путей: стимулируют через вторичные мессенджеры высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикула, а также увеличивают концентрацию этих ионов в цитоплазме путем открытия Ca^{2+} -каналов, что приводит в результате к активации генетического аппарата клетки — экспрессии генов и синтеза соответствующих белков [24]. Влияние 20-гидроксиэкидизона на процесс апоптоза может быть объяснено участием этого соединения в (как такового или его метаболитов) на протеинкиназу В (PKB)/Akt. Путем взаимодействия 20-E с рецептором запускается

процесс активации фосфатидилинозит-3-киназы и по PI3K-сигнальному пути происходит активация протеинкиназы В (PKB/Akt)-сигнальной макромолекулы, являющаяся ключевой в регуляции клеточной активности [27, 28].

Таким образом, результаты данного исследования, свидетельствующие об ингибирующем действии экстракта серпухи венценосной, на интенсивность общего адаптационного синдрома у крыс, наряду с полученными ранее данными о низкой токсичности и отсутствии мутагенного эффекта у субстанции серпистен, содержащей индивидуальные экидистероиды из листьев серпухи венценосной [15], могут представлять интерес для дальнейших исследований, направленных на разработку новых биологически активных добавок к пище, специализированных пищевых продуктов и кормовых добавок антистрессовой направленности.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Программы Президиума РАН “Живая природа: современное состояние и проблемы развития” по теме “Ресурсы экидистероидсодержащих растений флоры Вьетнама и изучения адаптогенного действия биологически активных добавок, содержащих фитоэкидистероиды, на работоспособность лиц, испытывающих высокую физическую и психическую нагрузку” (15-12-4-59) и гранта Программы УрО РАН “Оценка стресс-реактивности и коррекция адаптивных реакций высокопродуктивных жвачных животных растительными адаптогенами и в условиях Севера”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Р. Бойко, В. В. Володин, Н. А. Мартынов и др., *IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием “Спорт и медицина, Сочи-2013”*, Сборник материалов, Сочи (2013), сс. 34 – 36.
2. В. В. Володин, С. И. Магаев, *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю. А. Овчинникова*, 7(2), 52 – 59 (2011).
3. В. В. Володин, Ю. С. Сидорова, В. К. Мазо, *Вопросы питания*, 82(6), 24 – 31 (2013).
4. Н. В. Сыров, *5-я Международная конференция “Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам”*, Санкт-Петербург (2010), сс. 84 – 85.
5. R. Lafont, L. Dinan, *Insect. Sci.*, 3(7), 30 (2003).
6. A. Panossian, G. Wikman, H. Wagner, *Phytomed.*, 6(4), 287 – 300 (1999).
7. У. А. Балтаев, Н. К. Абубакиров, *Химия природных соединений*, 5, 681 – 684 (1987).
8. *Фитоэкидистероиды*, ред. В. В. Володина (ред.), Наука, Санкт-Петербург (2003).
9. Ю. Д. Игнатов, В. В. Володин, В. И. Прошева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, 6, 9 – 12 (2006).
10. Патент России № 2276991, *Бюл. изобрет.*, № 15.
11. Патент России № 2337698, *Бюл. изобрет.*, № 31 (2008).
12. Патент России № 2337701, *Бюл. изобрет.*, № 31 (2008).
13. Патент России № 2326672, *Бюл. изобрет.*, № 17 (2008).
14. Л. И. Андреева, А. А. Бойкова, А. А. Быкова, В. В. Володин, *Теорет. и приклад. экол.*, № 1, 36 – 43 (2012).
15. В. В. Володин, Л. Д. Пчеленко, С. О. Володина и др., *Растит. рес.*, 42(3), 113 – 130.
16. Приказ МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 “Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения”, Москва (1983).

17. Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высш. школа, Москва (1991).
18. Н. В. Тышко, В. М. Жминченко, В. А. Пашорина и др., *Вопросы питания*, **80**(5), 30 – 38 (2011).
19. Ю. С. Сидорова, С. Н. Зорин, Л. С. Василевская, В. К. Маза, *Вопросы питания*, **82**(4), 22 – 26 (2013).
20. Aline R. Zimmer, Fernanda Bruxel, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, № 40, 450 – 453 (2006).
21. S. Morishita, *Pathophysiology*, **4**, 213 – 219 (1997).
22. N. Tarcic, H. Ovadia, D. W. Weiss, et al., *J. Neuroimmunol.*, **82**(1), 40 – 46 (1998).
23. L. Szewczyk, A. Wojtczak, *Pharmacol. Rev.*, **54**, 101 – 127 (2002).
24. J. Gorelick-Feldman, *Phytoecdysteroids. Understanding their anabolic activity*, Dissertation, New Brunswick, New Jersey (2009).
25. A. Panossian, G. Wikman, *Arquivos Brasileiros de Fitomedicina Cientifica*, **3**(1), 29 – 51 (2005).
26. A. G. Panossian, *Natural Pharmacy*, **7**(4), 1, 19 – 20 (2003).
27. D. P. Brazil, B. A. Hemmings, *Trends Biochem. Sci.*, **26**, 657 (2001).
28. R. Lafont, *Теорет. и приклад. экол.*, № 1, сс. 6 – 12 (2012).

Поступила 23.05.14

EFFECT OF *SERRATULA CORONATA* L. EXTRACT ON THE ACTIVITY OF APOPTOSIS IN RATS

K. E. Selyaskin¹, Yu. S. Sidorova¹, S. N. Zorin¹, L. S. Vasilevskaya¹, S. O. Volodina², V. V. Volodin², and V. K. Mazo¹

¹ Scientific Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 109240 Russia

² Institute of Biology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Komi Republic, 167982 Russia

We have studied the influence of 15-day administration of phytoecdysteroids extracted from *Serratula coronata* L. on Wistar rats (in total dosage of 5 and 15 mg/kg body weight). The aqueous extract of *S. coronata* phytoecdysteroids produced no adverse effects on the thymus and did not increase the rate of apoptosis in cells of the heart, brain and thymus. The obtained results showed significant increase in the rate of apoptosis in thymus cells of animals exposed to electric shock as compared to intact animals. At the same time, there was a statistically significant inhibition of reduction in the thymus weight in stressed rats treated with the extract as compared to the stressed animals receiving basic diet. There was statistically significant decrease in the rate of apoptosis in stressed rats treated with the extract. The obtained results confirm the safety of using this extract in nutrition and show evidence of the inhibitory effects of ecdysteroid-containing extract on the intensity of the general adaptation syndrome in rats.

Keywords: phytoecdysteroids; apoptosis; thymus; *Serratula coronata* L.; aqueous extract; adaptogens.