

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ *IN VIVO* ЭКСТРАКТА СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ (*SERRATULA CORONATA* L.) НА БИОМАРКЕРЫ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА

Ю.С. Сидорова¹, К.Е. Селяскин¹, С.Н. Зорин¹, Л.С. Василевская¹, В.В. Володин², В.К. Мазо¹

¹ФГБУ «НИИ питания» РАМН (г. Москва),

²ФГБУ науки Институт биологии Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)

In vivo study of *Serratula coronata* L. extract on biomarkers of general adaptation syndrome

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

¹Institute of Nutrition RAMS (Moscow, Russian)

²Federal State Budget Organization of Science of the Institute of Biology
of the Komi Science Centre of the Ural Division RAS (Siktivkar, Russian)

РЕЗЮМЕ

Изучено влияние 30-дневного потребления фитоэкдистероидсодержащего экстракта *Serratula coronata* L на некоторые показатели гормонального статуса и активность апоптоза в различных органах растущих крыс-самцов линии Вистар после стрессорного воздействия. Достоверных различий средних значений определяемых биохимических показателей для обеих групп животных не выявлено. Средние значения относительной массы тимуса животных контрольной и опытной групп по окончании эксперимента отличались статистически достоверно и составили $0,163 \pm 0,012$ % и $0,193 \pm 0,010$ % соответственно. Ингибирование снижения массы тимуса у стрессированных крыс опытной группы, получавших экстракт, сочеталось с достоверным по сравнению с животными контрольной группы снижением в этом органе активности апоптоза, характеризуемой уровнем ДНК-повреждений ($7,61 \pm 0,14$ % и $8,14 \pm 0,16$ % соответственно) и количеством апоптотических клеток ($1,08 \pm 0,10$ % и $1,34 \pm 0,07$ % соответственно). Определение активности апоптоза клеток тимуса методом ДНК-комет позволило выявить ингибиторное действие экдистероидсодержащего экстракта на интенсивность протекания общего адаптационного синдрома.

Ключевые слова: адаптоген, фитоэкдистероиды, кортикостерон, бета-эндорфин, простагландин E2, норадреналин, индекс апоптоза, степень фрагментации ДНК.

RESUME

The impact of consumption (30 days) of phytoecdysteroids containing *Serratula coronata* L extract on some parameters of hormonal activity and apoptosis in various organs of growing male Wistar rats after stress was studied. No significant differences were determined by the mean values of biochemical parameters for both groups of animals. Average values of the relative thymus weight of control and experimental animals differed significantly at the end of the experiment and amounted to $0,163 \pm 0,012$ % and $0,193 \pm 0,010$ %, respectively. Significant decrease in apoptosis activity in thymus cells is determined in compared to control animals characterized in the level of DNA-damages ($7,61 \pm 0,14$ % and $8,14 \pm 0,16$ % respectively) and the amount of apoptotic cells ($1,08 \pm 0,10$ % and $1,34 \pm 0,07$ % respectively). Determination of the activity of the thymus cell apoptosis by DNA comet assay revealed the inhibitory effect of ecdysteroids extract on the intensity of the general adaptation syndrome.

Keywords: adaptogen, phytoecdysteroids, corticosterone, beta-endorphin, prostaglandin E2, norepinephrine, apoptosis index, DNA fragmentation.

Фитоэкдистероиды – биологически активные соединения структурно идентичные или близкие гормонам линьки членистоногих, относятся к классу регуляторов метаболизма растительного происхождения, представляю-

щих существенный интерес для многопланового использования [1]. Фитоэкдистероиды, воздействуя на растительных беспозвоночных и участвуя, таким образом, в регуляции численности фитофагов, не оказывают

гормонального действия на млекопитающих и обладают низкой токсичностью [2].

Фармакологические эффекты экдистероидов исследуются более 40 лет и свидетельствуют об их многоплановом влиянии на млекопитающих и перспективности использования в профилактической, лечебной и спортивной медицине [3–7]. Исследования *in vivo* и с использованием культур клеток свидетельствуют о корригирующем влиянии экдистероидов на процессы углеводного и жирового обмена, а также об их анаболическом действии [8–12]. Активно ведутся исследования по идентификации молекулярных мишеней экдистероидов у млекопитающих [10].

В 1996 и 2010 годах в России в городе Сыктывкар на базе Института биологии Коми НЦ УрО РАН проведены Первое и Второе международные совещания по фитоэкдистероидам, в которых приняли участие ведущие специалисты в этой области из России, СНГ и Западной Европы [13]. За последние годы достигнут большой прогресс в изучении фитоэкдистероидов: выявлены виды растений, в которых обнаружены новые экдистероиды, выявлены закономерности распространения фитоэкдистероидов в царстве растений, получены высокопродуктивные линии культур клеток экдистероидсодержащих растений, разработаны новые методы химической модификации экдистероидов и научные основы получения фитоэкдистероидов из растительного сырья [2,14,15,16]. Природными источниками фитоэкдистероидов являются различные виды лекарственных растений. Перспективным растением в плане получения экстрактов с высоким содержанием одного из наиболее широко изученных фитоэкдистероидов – 20-гидроксиэкдизона (20E) – является серпуха венценосная (*Serratula coronata* L.), в надземной части которого содержание 20E может достигать 2 % (в пересчете на сухую массу) [8]. Другим мажорным экдистероидом в составе этого растения является 25S-инокостерон (11 % от суммы экдистероидов). «Серпухи венценосной листья» зарегистрированы как сырье для получения биологически активных добавок (номер свидетельства 77.99.23.3.У.1922.3.08 от 11.03.2008, ТУ 9371-001-15092611-2008). Изучение *in vivo* влияния экстракта этого растения на биомаркеры центральной стресс-системы и центральных стресс-лимитирующих систем представляет интерес для обоснования возможного расширения сферы его примене-

ния в составе специализированных пищевых продуктов антистрессорной направленности. К таким биомаркерам могут быть отнесены стрессорные медиаторы, характеризующие протекание Общего Адаптационного Синдрома, а также показатели активности апоптоза клеток (степень фрагментации ДНК и индекс апоптоза) различных органов и в первую очередь тимуса [17,18].

Целью настоящего исследования является изучение влияния фитоэкдистероидсодержащего экстракта серпухи венценосной на содержание кортикостерона, бета-эндорфина, простогландина E2 и норадреналина в плазме крови и активность апоптоза в некоторых органах крыс-самцов линии Вистар, стрессированных электрокожным раздражением.

Исследования проводили в соответствии с программой президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект № 12-П-4-1023: «Научные основы создания адаптогенных и геропротекторных средств растительного происхождения»).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Растущие крысы-самцы линии Вистар, полученные из питомника «Столбовая», после семидневного карантина были помещены в отдельные клетки по одной особи в каждой и получали стандартный общевиварный рацион [19]. Животные были разделены на две группы по 8 особей в каждой. Средние значения исходной массы тела животных контрольной группы и опытной группы перед началом эксперимента составили $111,0 \pm 2,1$ и $109,8 \pm 1,8$ г. соответственно. Животным опытной группы ежедневно в воду добавляли сухой экстракт из листьев Серпухи Венценосной. Концентрации фитоэкдистероидов в экстракте определяли методом ВЭЖХ на приборе «Agilent 1100 Series» (Agilent Technology, США) [20]. Пробу наносили на колонку Atlantis C18 4,6*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. Суммарное содержание фитоэкдистероидов составило 61,5 мг/г, при этом концентрации 20 гидроксизэкдизона (20E) и 25S-инокостерона были равны 40,6 и 14,2 мг/г, соответственно. Крысы опытной группы получали ежедневно водный раствор этого экстракта из расчета 2 мг фитоэкдистероидов (суммарно) на кг массы тела. Животные контрольной группы получали в течение всего

эксперимента воду. Крыс ежедневно осматривали, фиксировали объем выпитой жидкости и регулярно через сутки производили взвешивание. Продолжительность эксперимента составила 30 суток.

В предпоследний день эксперимента животных 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 секунд). Затем животное возвращали в клетку и через 16 часов выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом и подвергали патологоанатомическому вскрытию для извлечения образцов внутренних органов: тимуса, мозга и сердца; проводили взвешивание тимуса.

Кровь собирали в пробирки с предварительно добавленным раствором Трилона Б (1,25 %, 400 мкл) и отбирали плазму крови центрифугированием при $T = 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 25 минут при 3000 об./мин. на центрифуге J-6B (Beckman, Австрия).

В плазме крови иммуноферментным методом 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, Peninsula lab immunoassay, США) по методикам фирм-изготовителей.

Содержание в плазме крови норадреналина определяли методом ВЭЖХ согласно [21] с некоторыми модификациями. Пробоподготовку тестируемых образцов проводили следующим образом: плазму крови (1–2 мл) фильтровали через шприцевой фильтр (0,2 мкм), затем 1,0 М Трис-НСl буфером (рН 8,6) доводили рН образца до 8,5 по универсальному индикатору, добавляли 30 мкл раствора внутреннего стандарта – 3,4-дигидробензиламина гидробромида («ALDRICH», США) и количественно наносили на стеклянную микроколону (0,5*1,0 см) с окисью алюминия. Сорбент промывали дистиллированной водой (2х2 мл) и элюирова-

ли норадреналин и 3,4-дигидробензиламина гидробромид 1,0 М раствором уксусной кислоты. Полученный смыв наносили на хроматографическую колонку (Nucleodur C18, 5 мкм, 250*5 мм), предварительно откалиброванную по внутреннему стандарту и норадреналину («ALDRICH», США). Состав подвижной фазы: 0,1 М фосфатно-цитратный буфер рН 4,0, содержащий 50 мг/л ион-парного реагента (1-октансульфоновая кислота натриевая соль для ВЭЖХ, «Dudley Chemical», США) и 2,5 % ацетонитрила (квалификации «для ВЭЖХ»). Объем вводимого образца составлял 100 мкл. Скорость элюирования 1,0 мл/мин. В качестве детектора использовали амперометрический детектор (НПО «Химавтоматика, Россия, программное обеспечение «Мультихром 3», Россия) со стеклоуглеродным электродом и рабочим напряжением +1,0 В.

В изолированных клетках тимуса, сердца и головного мозга методом щелочного гелеэлектрофореза (метод ДНК-комет) определяли уровень ДНК повреждений, а также процент апоптотических клеток (индекс апоптоза) [22–24]. Микроскопический анализ проводили на микроскопе Zeiss Axio Imager Z1 при увеличении 400х. 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 $\geq 75\%$.

Результаты исследований приведены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее измеряемых величин, m – стандартная ошибка. 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 ОБСУЖДЕНИЕ

Общее состояние всех животных при ежедневном осмотре было удовлетворительным: по внешнему виду, качеству шерстного покрова, потреблению корма и воды, поведению и скорости роста животные опытных групп не отличались от животных контрольной группы. Прирост массы тела крыс всех групп соответ-

ствовал уровню прироста, характерному для животных данного вида и возраста. Средние значения относительного увеличения массы тела животных за 30 суток эксперимента для контрольной и опытной групп составили ($158,3 \pm 5,8$ и $167,6 \pm 9,9$)% соответственно (различия недостоверны). В табл. 1 представлены средние значения некоторых биохимических показателей, используемых для характеристики протекания Общего Адаптационного Синдрома в ответ на дистресс, вызванный электрокожным раздражением.

Не выявлено достоверных различий средних значений биохимических биомаркеров центральной стресс-системы и стресс-лимитирующих систем у животных контрольной и опытной групп, испытавших принудительное относительно кратковременное электрокожное раздражение. Дозировка экидистероидсодержащего экстракта *Seratulla coronata* L. (2 мг фитоэкидистероидов/кг массы тела животного) в данном исследовании была существенно меньше дозировок 20 и 50 мг/кг

массы, которые были использованы в одной из предыдущих работ, показавшей что внутрижелудочный прием экстракта ограничивал увеличение в крови крыс кортикостерона [18]. На содержание в крови бета-эндорфина-нейропептида, рассматриваемого некоторыми авторами в качестве «возможного информативного показателя адаптационности организма» [17,25], и содержание простагландина E_2 дозировки 20 и 50 мг/кг массы не влияли [18].

Более информативным в нашем исследовании оказалось определение массы тимуса и активности апоптоза у стрессированных животных. Средние значения абсолютной и относительной массы тимуса животных сравниваемых групп по окончании эксперимента отличались статистически достоверно, как это следует из данных, представленных в табл. 2.

Полученный результат на качественном уровне может быть сопоставлен с данными работы [8], в которой было отмечено, что само по себе пероральное введение экидистерона неполовозрелым интактным крысам приводило

Таблица 1

Результаты определения биохимических показателей - биомаркеров стресса у крыс

Группа животных	Показатель			
	Кортикостерон, нг/мл	β -эндорфин, нг/мл	Норадреналин, нг/мл	Простагландин E_2 , пг/мл
Контрольная группа	$5,7 \pm 2,9$	$0,739 \pm 0,155$	$7,4 \pm 1,0$	$8,76 \pm 0,76$
Опытная группа	$9,3 \pm 3,9$	$0,516 \pm 0,191$	$6,1 \pm 1,6$	$8,95 \pm 0,67$

Таблица 2

Относительная и абсолютная масса тимуса у животных контрольной и опытной групп, испытавших стрессорное воздействие электрокожным раздражением

Параметр	Группа животных	
	Контрольная группа	Опытная группа (2 мг/кг)
Масса тела по окончании эксперимента, г	$286 \pm 4,2$	$292 \pm 7,2$
Масса тимуса, г	$0,46 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,03^*$
Относительная масса тимуса, % от массы крысы	$0,163 \pm 0,012$	$0,193 \pm 0,010^*$

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

Таблица 3

Влияние экидистероидсодержащего экстракта из листьев Серпухи венценосной на активность апоптоза в некоторых органах крыс, подвергнутых стрессорному воздействию

Орган	Группа животных			
	Степень фрагментации ДНК (% ДНК)		Индекс апоптоза, %	
	Контрольная группа	Опытная группа (2 мг/кг)	Контрольная группа	Опытная группа (2 мг/кг)
Тимус	$8,14 \pm 0,16$	$7,61 \pm 0,14^*$	$1,34 \pm 0,07$	$1,08 \pm 0,10^*$
Мозг	$4,08 \pm 0,14$	$4,12 \pm 0,13$	$0,41 \pm 0,07$	$0,42 \pm 0,05$
Сердце	$7,53 \pm 0,15$	$7,23 \pm 0,13$	$1,23 \pm 0,10$	$1,02 \pm 0,14$

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

к увеличению массы тимуса более чем на 20 %. Как известно, снижение массы тимуса является общепризнанным следствием дистресса достаточной интенсивности [29, 30]. Ингибирование этого процесса у стрессированных крыс, получавших экстракт, сочеталось со снижением в этом органе активности апоптоза, характеризующейся уровнем ДНК-повреждений и количеством апоптотических клеток (табл. 3).

Относительное снижение скорости апоптоза в тимусе при приеме экстракта скорее всего может объясняться схожестью структур 20-гидроксиэкдизона и 25S – инокостерона, с кортикостероном – одним из основных стресс-медиаторов, защищающим организм крысы от чрезмерной (истощающей) реакции к дистрессу. Высказываются предположения, что, адаптоген, в качестве «мягкого прострессора» способен сам влиять на соотношение наиболее важных активаторов и ингибиторов стресса и снижать таким образом их «избыточное» возрастание при последующем стрессорном воздействии [26]. Взаимодействуя с мембранными рецепторами клетки, фитоэкдистероиды подобно глюкокортикостероидам могут служить медиаторами сигнальных путей, способствуя через вторичные мессенджеры высвобождению ионов кальция из саркоплазматического ретикула, увеличивая концентрацию этих ионов в цитоплазме путем открытия Ca^{2+} -каналов и приводя в конечном итоге к экспрессии генов и синтезу соответствующих белков [27]. Относительно 20-гидроксиэкдизона имеются экспериментальные данные, что это соединение (или его метаболиты) запускает процесс активации фосфатидилинозит-3-киназы по PI3K-сигнальному пути, что приводит к активации протеинкиназы B (PKB/Akt) – сигнальной макромолекулы, являющейся ключевой в регуляции клеточной активности [10, 28].

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование фитоэкдистероидсодержащего экстракта *Serratula coronata* L. позволило установить, что относительно низкая дозировка фитоэкдистероидов (2 мг/кг массы тела) не оказывает влияния на такие наиболее важные стресс медиаторы как кортикостерон, норадреналин, бета-эндорфин и простагландин E_2 .

Установлено, что экдистероидсодержащий экстракт серпухи венценосной проявляет ингибиторное действие на интенсивность протекания общего адаптационного синдрома, что

сопровождается снижением массы тимуса и снижением интенсивности процессов апоптоза в клетках тимуса стрессированных животных, получавших экстракт.

Полученные результаты позволяют считать перспективным проведение дальнейших исследований с целью последующего использования данного экстракта в составе БАД к пище и специализированных пищевых продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин В.В. Экдистероидсодержащие растения-источники новых адаптогенов/ В.В. Володин, С.И. Матаев // Вестник Биотехнологии. – 2011. – Т.7. – №2. – С.52–59.
2. Фитоэкдистероиды / Под редакцией Володина В.В. – СПб: Наука, 2003. – 293 с.
3. Абдукадиров И.Т. Разработка технологии производства препаратов аюстан, эксумид, гарпахол из растения *Ajuga Turkestanica*: Автореф. дис. канд.тех.наук/ И.Т. Абдукадиров; Ташкент, 2007. – 22 с.
4. Сочетанное влияние витаминно-минерального комплекса Витабаланс-мультивит и БАД «Серпистен» на физическую работоспособность лыжников-гонщиков высокой квалификации/ Бойко Е.Р., Володин В.В., Мартынов Н.А и др. // IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Спорт и медицина. – Сочи-2013»: Сборник материалов. – Сочи, 2013. – С.34–36.
5. Володин В.В. 20-гидроксиэкдизон – растительный адаптоген: анаболическое действие, возможное использование в спортивном питании/ В.В.Володин, Ю.С. Сидорова, В.К. Мазо // Вопросы питания. – 2013. – Т.82. – №6. – С.24–31.
6. Куракина И.О. Экдистен – тонизирующее средство в таблетках по 0.005 г/ И.О. Куракина, В.М. Булаев // Новые лекарственные препараты. – 1990. – Вып. 6. – С.16–18.
7. Сыров Н.В. Фармакологическая оценка фитоэкдистероидов и созданных на их основе препаратов как потенциальных стимуляторов психической и физиологической активности в нормальных и осложненных условиях/ Н.В. Сыров // 5-я международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам», 2010. – С.84–85.
8. Сыров Н.В. Сравнительное изучение анаболической активности фитоэкдистероидов и стераноболов в эксперименте/ Н.В. Сыров // Химико-фармацевтический журнал, 2000. – Том 34. – С.193–197.
9. Сыров Н.В., Сравнительное изучение регулирующего влияния экдистерона и ретаболила на белоксинтезирующие процессы в организме высших животных/ Н.В. Сыров, Г.А. Шахмурова, З.А. Хушбакова // Теоретическая и прикладная экология. – 2012. – №1. – С.13–17.
10. Gorelick-Feldman J. «Phytoecdysteroids. Understanding their anabolic activity»: Dissertation/ J. Gorelick-Feldman; New Brunswick, New Jersey, 2009. – 143 p.

11. Uchiyama M. Yoshida T. Effect of ecdysterone on carbohydrate and lipid metabolism/ M.Uchiyama, T. Yoshida // *Invertebrate endocrinology and hormonal heterophyly*. – 1974. – P.401–416.
12. Lafont R. Recent progress in ecdysteroid pharmacology / R. Lafont // *Теоретическая и прикладная экология*. – 2012. – №1. – С.6–12.
13. Ашихмина Т.Я. Второе международное совещание по фитоэктистероидам (4–7 июля 2010 г., Сыктывкар, Россия)/ Т.Я. Ашихмина, В.В. Володин, С.И. Матаев // *Теоретическая и прикладная экология*. – 2012. – №1. – С.4–5.
14. Володин В.В. Эктистероидсодержащие растения. Ресурсы и биотехнологическое использование/ В.В.Володин, С.О. Володина. – Екатеринбург: УрО РАН, 2007. – 127 с.
15. Lafont R., Dinan L. Practical uses for ecdysteroids in mammals and human: an update/ R. Lafont, L. Dinan // *Insect. Sci.*. – 2003. – Vol. 3. – № 7. – 30 p.
16. Чадин И.Ф., Колегова Н.А., Володин В.В. Распределение 20-гидроксизидизона в генеративных растениях *Serratula coronata* L./ И.Ф.Чадин, Н.А. Колегова // *Сиб. экол. журн.* – 2003. – № 1. – С.49–53.
17. Яременко К.В. Оптимальное состояние организма и адаптогены / К.В. Яременко. – СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2008. – 129 с.
18. Сидорова Ю.С., Зорин С.Н. Влияние внутрижелудочного введения фитоэктистероидов на некоторые показатели гормонального статуса крыс линии Вистар/ Ю.С.Сидорова, С.Н. Зорин // «Вопросы питания». – 2013. – №4. – т. 82. – С.22–26.
19. Приказ МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения».
20. Zimmer Aline R. HPLC method for the determination of ecdysterone in extractive solution from *Pfaffia glomerata* / Aline R. Zimmer, Bruxel Fernanda // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2006. – №40. – P.450–453.
21. Сидорова А. Хроматографическое и электрофоретическое определение катехоламинов, метанефринов и 3,4-дигидроксифенилаланина в моче и плазме крови/ А.А. Сидорова, Л.А. Карцова // *Сорбционные и хроматографические процессы*. – 2009. – Т. 9. – Вып. 6. – С.774–782.
22. Дурнев А. Д., Жанатаев А. К. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений: Методические рекомендации/ А.Д. Дурнев, А. К. Жанатаев. – М., 2006. – 27 с.
23. Chandna S. Single-cell gel electrophoresis assay monitors precise kinetics of DNA fragmentation induced during programmed cell death/ S. Chandna // *Cytometry A*. – 2004. – Vol. 61. – № 2. – P.127–133.
24. Recommendations for design of the rat comet assay/ C.C. Smith, D.J. Adkins, E.A. Martin, M.R.O'Donovan // *Mutagenesis*. – 2008. – Vol. 23. – № 3. – P.233–240.
25. Лишманов Ю.Б. Бета-эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации / Ю.Б. Лишманов // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины*. – 1987. – №4. – С.422–424.
26. Panossian A., Wikman G. Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action / A. Panossian, G. Wikman // *Phytomedicine*. – 1999. – Vol. 6 (4). – P.287–300.
27. Gorelick-Feldman J. Ecdysteroids elicit a rapid Ca(2+) flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells / J.Gorelick-Feldman, W. Cohick // *Steroids*. – 2010. – Vol. 75. – № 10. – P.632–637.
28. Brazil D.P. Ten years of protein kinase B signalling: a hard Akt to follow/ D.P. Brazil, B.A. Hemmings // *Trends Biochem. Sci.* – 2001. – Vol. 26. – P.657.
29. Selye H. A. Syndrome produced by diverse nocuous agents/ H. A Selye // *Nature*. – 1936. – №3479. – P.32.
30. Агаджанян Н.А. Физиология человека / Н.А. Агаджанян, Л.З. Телль, В.И. Циркин. – Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. – С.154.

Адрес автора

Сидорова Ю.С., м.н.с. лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов
ФГБУ «НИИ питания РАМН» (г. Москва)
sidorovaulia28@mail.ru