

© Коллектив авторов, 2023

УДК 615.322

Лупанова И.А., Мизина П.Г., Ферубко Е.В., Мясникова С.Б.

Изучение фармакологической активности экстрактов из суспензионных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), 117216, Россия, Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

Введение. Поиск растительных источников БАВ адаптогенного действия представляет научный и практический интерес. Однако, важной проблемой их использования как источника БАВ, является доступность исходного сырья, так как часто оно невелико. Одним из решений данной проблемы является культивирование перспективных в качестве сырья растений *in vitro*. Изучение биологической активности субстанций, полученных из клеточных культур, заслуживает особого внимания.

Цель исследования – изучение в опытах *in vivo* адаптогенных свойств комплекса БАВ из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой полученных в ФГБНУ ВИЛАР.

Методика. Объекты исследования: экстракты из суспензионной клеточной культуры женьшеня обыкновенного и родиолы розовой, входящие в состав Биологической коллекции ФГБНУ ВИЛАР. Фармакологические исследования проводили на белых нелинейных мышах и белых нелинейных крысах. Острую токсичность изучали по методу Кербера. Влияние экстрактов на нервную систему изучали на модели «открытое поле норкового типа». Проведено изучение влияния экстракта на продолжительность жизни мышей на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, а также на выносливость и работоспособность на модели «вынужденное плавание с грузом» на мышах.

Результаты. Было показано, что экстракты из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой малотоксичны, обладают адаптогенной активностью, оказывают антигипоксическое действие в условиях модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, повышают физическую работоспособность и выносливость в условиях модели «вынужденное плавание с грузом», а также не оказывают отрицательного влияния на нервную систему и поведение опытных животных.

Заключение. Клеточные культуры женьшеня обыкновенного и родиолы розовой являются перспективным биотехнологическим сырьем для разработки на их основе безопасных лекарственных средств, повышающих неспецифическую сопротивляемость организма к негативным воздействиям окружающей среды и стрессу.

Ключевые слова: суспензионные клеточные культуры; *Sedum roseum* (L.) Scop.; *Panax ginseng* C. A. Mey; адаптогенная активность; экспериментальные модели

Для цитирования: Лупанова И.А., Мизина П.Г., Ферубко Е.В., Мясникова С.Б. Изучение фармакологической активности экстрактов из суспензионных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(2): 77-85.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.77-85

Для корреспонденции: Лупанова Ирина Александровна, e-mail: lupanova@vilarnii.ru

Участие авторов. Лупанова И.А. – ведущая роль в разработке дизайна исследования, проведении экспериментов, статистической обработке результатов и написании статьи; Ферубко Е.В., Мясникова С.Б. – участие в разработке дизайна исследования, проведении экспериментов и обработке результатов. Мизина П.Г., Ферубко Е.В. – участие в обсуждении результатов и написании статьи. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.04.2023

Принята к печати 18.05.2023

Опубликована 27.06.2023

Lupanova I.A., Mizina P.G., Ferubko E.V., Myasnikova S.B.

Pharmacological activity of *Panax ginseng* and *Sedum roseum* cell culture extractsAll-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
Grina St. 7, Bldg. 1, Moscow 117216, Russian Federation

The search for phytochemicals with adaptogenic activity is an important task of modern pharmacology. At the same time, an important problem for their use is the availability of raw materials, plant-to-plant variability in medicinal content, etc. An efficient and well suited solution to these problems is in vitro systems for production of medicinal plants and their extracts. Therefore, the biological activity of such in vitro-produced substances should be studied.

Aim of the study: to determine in in vivo experiments the pharmacological activity of *Panax ginseng* and *Sedum roseum* cell culture extracts obtained in the All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants.

Methods. Extracts of *Panax ginseng* C.A. Mey and *Sedum roseum* (L.) Scop. cell cultures (from the All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants Biological Collection) were studied. Pharmacological studies were performed on white, outbred mice and rats. The studies were approved by the local Bioethical Committee. Acute toxicity was studied using the Kerber method. The effect of the cell culture extracts on the nervous system was studied using the forced swim test with weight load and open field test. Experimental studies of the adaptogenic effect of the cell culture extracts were performed in animal model of hypoxia with hypercapnia.

Results. *Panax ginseng* and *Sedum roseum* cell culture extracts have low toxicity and have adaptogenic activity. Effects of both cell culture extracts in the forced swim test with weight load demonstrated increased performance efficiency and fitness. In the hypoxia-with-hypercapnia study of antihypoxic adaptogenic action, there was no negative impact on the animals' nervous system.

Conclusion. Extracts of *Panax ginseng* and *Sedum roseum* cell cultures are a promising biotechnological raw material for developing drugs to increase the body's nonspecific resistance to adverse environmental influences and stress.

Keywords: cell cultures; *Sedum roseum* (L.) Scop.; *Panax ginseng* C.A. Mey; pharmacological activity

For citation: Lupanova I.A., Mizina P.G., Ferubko E.V., Myasnikova S.B. Pharmacological activity of *Panax ginseng* and *Sedum roseum* cell cultures extracts. *Patologicheskaya Fiziologiya Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(2): 77-85. (in Russian).
DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.77-85

Author's contribution: Lupanova I.A. – a leading role in the development of study design, experimentation, statistical processing and writing the article; Ferubko E.V., Myasnikova S.B. – participated in the development of study design, experimentation and computing the data; Mizina P.G., Ferubko E.V. – participated in the results discussion and writing the article. Confirmation of the final article version and responsibility for the integrity of all article parts – all co-authors.

For correspondence: Irina A. Lupanova, Ph.D. (Biol.), Head of Preclinical research Center, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russian Federation, e-mail: lupanova@vilarnii.ru

Information about the authors:Lupanova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-8183-2877>Mizina P.G., <https://orcid.org/0000-0001-7494-2365>Ferubko E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1949-2597>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 18.04.2023

Accepted 18.05.2023

Published 27.06.2023

Введение

Термин «адаптоген» был впервые введен в 1940-х годах Н.В. Лазаревым [1]. Классическое определение адаптогенов связано с их способностью повышать устойчивость организма к стрессовым факторам, которые имеют разную природу [1]. Примерами таких стрессовых факторов являются неблагоприятная температура окружающей среды, интенсивная физическая активность, кислородное голодание, интоксикация, инфекционные возбудители и т.д. Согласно определению, адаптогены должны не только защи-

щать организм от повреждений, вызванных стрессовыми факторами, но также они не должны увеличивать потребление кислорода и нарушать нормальные функции организма. Адаптогены также называют регуляторами метаболизма, эффект описывается как «неспецифический» [2].

На сегодняшний день каждый второй лекарственный препарат полностью или частично разрабатывается на основе биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения и спрос на подобные

препараты традиционно высок. Поиск растительных источников БАВ адаптогенного действия представляет научный и практический интерес. Однако, важной проблемой их использования как источника БАВ, является доступность исходного сырья, так как часто оно невелико. Во многих случаях, когда на рынок выводится лекарственный препарат растительного происхождения, популяции растения, на основе которого он создан, оказываются под угрозой из-за масштабного сбора [3]. Одним из решений данной проблемы является культивирование перспективных в качестве сырья растений *in vitro*. Было показано, что клетки, полученные *in vitro*, по некоторым характеристикам значительно отличаются от клеток нативного растения. В большей степени это касается интенсивности роста клеток, а также особенностей синтеза и накопления вырабатываемых ими БАВ, в связи с чем изучение биологической активности субстанций, полученных из клеточных культур, заслуживает особого внимания.

Успешно создано множество растительных суспензионных клеточных культур, которые продуцируют вторичные метаболиты с высоким выходом [4]. Известны методы культивирования клеток, используемые для крупномасштабного производства метаболитов, например, производство паклитаксела из суспензионной клеточной культуры *Taxus chinensis* [5]; производство таксола из различных видов тиса [6]; производство винкристина и винбластина из *Catharanthus roseus* [7].

Среди лекарственных растений, обладающих адаптогенной активностью, можно отметить *Panax ginseng* C.A. Mey, *Eleutherococcus senticosus* Max., *Rhaponiticum carthamoides* (Wild.) Pjin, *Rhodiola spp.* и *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. [8]. Среди наиболее интересных источников БАВ адаптогенного действия можно выделить женьшень (*Panax ginseng* C.A. Mey), семейство *Araliaceae* и родиолу розовую (*Sedum roseum* (L.) Scop.), семейство *Crassulaceae*.

Известно, что БАВ женьшеня обладают анальгетической, противоопухолевой, кардио – и нейропротекторной, антимикробной, гепатопротективной, антиоксидантной и другими видами активности [3]. Химический профиль женьшеня в основном представлен тритерпеноидными гликозидами, или сапонинами, обычно называемыми «гинзенозидами», а также другими БАВ, такими как аминокислоты, алкалоиды, фенолы, белки, полипептиды, полисахариды, жирные кислоты, а также витамины В1 и В2, которые в изобилии содержатся в различных частях растения [9]. Родиола розовая, известная также как «золотой корень» обладает противодиабетическим, противоопухолевым, ан-

тивозрастным и нейропротекторным действием [10]. Из данных литературы известно более чем о 140 соединениях, обнаруженных в этом растении, включая флавоноиды, кумарины, антрахиноны и органические кислоты [11].

Культивирование данных растений является медленным процессом и требует несколько лет от посадки до стадии сбора корней. Кроме того, содержание в них БАВ варьирует в зависимости от возраста растения, сезона сбора урожая и применяемого метода экстракции [5, 12]. Тем не менее, получение культуры клеток *in vitro* является достойной альтернативой для производства биомассы данных растений [], что позволяет осуществлять круглогодичное производство с меньшими затратами.

Из источников литературы известно успешное получение клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой *in vitro* [5, 11, 13–15].

Цель исследования – изучение адаптогенных свойств комплекса БАВ из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой.

В работе использованы биообъекты уникальной научной установки «Биоколлекция ФГБНУ ВИЛАР».

Методика

В работе использованы биообъекты уникальной научной установки «Биоколлекция ФГБНУ ВИЛАР». Объекты исследования: экстракт из суспензионной клеточной культуры женьшеня обыкновенного (линия Pa.g(S)14ВИЛАР, полученная в результате селекции из исходного штамма Pa.g(B)05ВИЛАР (ЭСЖ) и суспензионная клеточная культура родиолы розовой (штамм Rr(S)2013ВИЛАР, входящие в состав Биологической коллекции «Клеточные штаммы лекарственных растений, штаммы паразитарной и сапрофитной культуры спорыньи». В качестве препаратов сравнения использовали коммерческие препараты: Женьшень настойка® (ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия) и Родиолы экстракт жидкий® (ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия).

Экстракт из суспензионной клеточной культуры женьшеня обыкновенного обладает качественно схожим с экстрактом корней нативного растения химическим составом, в нём выявлены: гинзенозиды: Rg1, Re, Rf, Rh1, Rg2, Rb1, Rb2, Ro, Rb3, Rd, F2, Rh3, малонил-Rg1, Rb1, Rd, ногогинзенозид R1, R2, K, R6, таншинон ПА, криптотаншинон 1, 2 и др. В клеточной культуре родиолы розовой отсутствуют салидрозид и розевин, при этом присутствует значительное количество фенолпропаноидов, производные кумарового спирта, кумаровой и кофейной кислот (розин, гидроксирозин), лигнаны и ситостерины.

Исследования *in vivo* были проведены на белых нелинейных мышцах-самцах исходной массой тела 18,0 – 22,0 г и белых нелинейных крысах-самцах массой тела 180,0 – 220,0 г. Фармакологические исследования выполняли согласно Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежущей лабораторной практики ЕАЭС», Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежущей лабораторной практики» и «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Исследования одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР. Животные содержались в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе и перед началом исследований их выдерживали на карантине в течение 14 сут.

Расчёт доз для изучения фармакологической активности экстрактов был проведён согласно результатам скрининговых исследований и Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [16]. Лабораторным животным препараты вводили *per os* в дозе, соответствующей терапевтической, указанной в «Инструкции по медицинскому применению». Согласно коэффициенту пересчёта доз, для лабораторных мышей она составила 2 мл/кг [16].

При изучении острой токсичности экстрактов суспензионных клеточных культур родиолы и женьшеня по методу Кербера [17] использовали 120 белых нелинейных мышей-самцов массой тела 18,0-20,0 г. Экстракты вводили внутрижелудочно в диапазоне доз от 200 до 2000 мг/кг. Исследуемые дозы препаратов растворяли в воде очищенной до необходимого объёма – 1,0 мл/100 г массы животного. Объекты исследования однократно вводили животным *per os* при помощи металлического зонда. Контрольной группе животных однократно вводили внутрижелудочно воду очищенную. Длительность наблюдения за лабораторными животными составляла 14 сут. В ходе эксперимента следили за их поведением, внешним видом, двигательной активностью и реакцией на внешние раздражители при введении растворов.

Адаптогенную активность экстрактов, подтверждали на экспериментальных моделях *in vivo*: оценивали влияние веществ на выживаемость мышей в стандартном тесте гипоксической гипоксии с гиперкапнией; на физическую работоспособность и выносливость на модели «вынужденное плавание с грузом». Для характеристики основных параметров поведения и оценки неврологического статуса лабораторных животных в условиях кратковременного психоэмоционального стресса использовали установку «открытое поле норкового типа», отличающуюся отсутствием боко-

вых стенок и, вследствие этого, более высокой стрессогенностью.

Оценку влияния объектов исследования на выживаемость мышей в стандартном тесте гипоксической гипоксии с гиперкапнией проводили на мышцах, в количестве 50 особей. Лабораторные животные были разделены на 5 групп по 10 особей: 1-я группа – контрольные животные, получали воду очищенную, в эквивалентном объёме Вторая 2-я группа получала экстракт из суспензионной клеточной культуры женьшеня (2 мл/кг), 3-я – коммерческий препарат Женьшеня настойка® (2 мл/кг); Животным 4-й группы вводили экстракт из суспензионной клеточной культуры родиолы (2 мл/кг), 5-й – коммерческий препарат Родиолы экстракт жидкий® (2 мл/кг). Изучаемые экстракты вводили животным ежедневно в течение 4 сут *per os* при помощи зонда в утренние часы за 1 ч до кормления. На 4-е сут эксперимента через 30 мин после введения препаратов проводили тест. Мышей помещали в герметически закрывающиеся банки ёмкостью 0,5 л по 4 штуки одновременно. Фиксировали длительность жизни каждого животного от момента герметизации банки до последнего заметного дыхательного движения (независимо от предшествующих терминальных судорог), вычисляли среднее время выживания животных в гермообъёме.

Изучение влияния объектов исследования на физическую работоспособность и выносливость проводили на белых нелинейных мышцах в количестве 50 особей. Лабораторных животных делили на 5 групп по 10 особей по схеме аналогичной первому эксперименту. Изучаемые экстракты вводили животным в течение 4 сут внутрижелудочно при помощи зонда в утренние часы за 1 ч до кормления. На 4-е сут эксперимента через 30 минут после введения препаратов изучали их влияние на работоспособность и выносливость животных на экспериментальной модели «вынужденное плавание с грузом». Первое плавание начинали через 30 мин после последнего введения исследуемых объектов. Фиксировали длительность плавания животных с грузом 5% массы тела до неспособности животного к активным плавательным действиям (погружение на дно бассейна). В этот момент животное быстро извлекали из воды. Через 1 ч отдыха животных снова заставляли плавать с тем же грузом, в тех же условиях. По результатам первого плавания судили о работоспособности животных, по результатам второго плавания – о выносливости животных.

Оценку основных параметров поведения и неврологического статуса лабораторных животных в усло-

виях кратковременного психоэмоционального стресса проводили на установке «открытое поле норкового типа». Белых нелинейных крыс в количестве 50 особей делили на 5 групп по 10 животных. Первая – контрольные животные получали *per os* воду очищенную, вторая и третья группы – исследуемый экстракт женьшеня (2 мл/кг) и настойку женьшеня (2 мл/г), четвертая и пятая – исследуемый экстракт родиолы розовой (2 мл/кг) и Родиолы экстракт жидкий® (2 мл/г). Изучаемые препараты растворяли в воде очищенной. На 4-е сут эксперимента было изучено их влияние на нервную деятельность животных на модели «открытое поле». Через 30 мин после последнего введения препаратов крыс помещали на середину поля и наблюдали за их поведением в течение 3 мин. Тест позволяет определять двигательную-ориентировочную и исследовательскую активность животных, уровень эмоциональности, выявить неврологические нарушения (дрожь, подергивания век, щек, мигания), а также anomalous поведение: стереотипию, встряхивания.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием лицензионного пакета программ статистического анализа Statistica 13 (Software Inc., США). Для оценки значимости различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический t-критерий Стьюдента, для ненормального распределения – U-критерий Манна-Уитни. Вы-

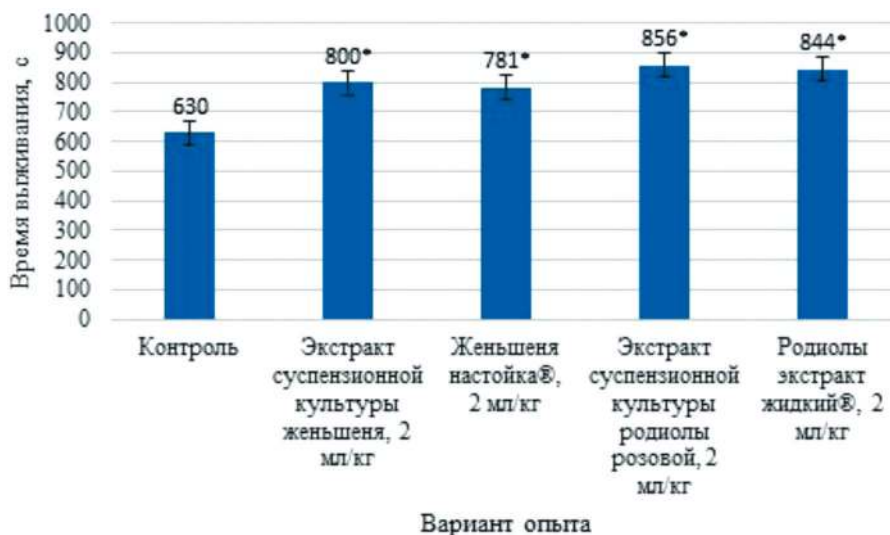
числяли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). Различия между сравниваемыми значениями считали статистически значимыми при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты

Изучение параметров острой токсичности объектов исследования показало, что у мышей всех групп в течение срока наблюдения (14 сут) клинические признаки интоксикации отсутствовали. Клинико-функциональный статус животных не имел отклонений от физиологического состояния, присущего мышам данной возрастной группы. В течение периода наблюдения гибели мышей в опытных группах не было. Животные были активны, охотно поедали корм, адекватно реагировали на внешние раздражители. Мыши контрольной группы также оставались клинически здоровыми.

Результаты оценки влияния объектов исследования на выживаемость мышей в стандартном тесте гипоксической гипоксии с гиперкапнией представлены на рисунке.

В результате проведенных исследований (рис.) установлено, что экстракт из суспензионной клеточной культуры женьшеня и коммерческий препарат женьшеня увеличивали среднее время выживания животных в гермообъеме на 27 % и 24 % соответственно; введение лабораторным животным экстракта родио-



Влияние экспериментальных экстрактов из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой на время выживания мышей в гермообъеме

Effects of the *Panax ginseng* and *Sedum roseum* cell cultures extracts on survival time.

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с данными контрольной группы.

Note. * – $p < 0.05$ compared with the data of the control group.

лы розовой из биотехнологического сырья приводило к увеличению среднего времени выживания животных в гермообъеме на 36 %, а коммерческого жидкого экстракта родиолы – на 34 % по сравнению с контролем.

Результаты изучения влияния экспериментальных и фармакопейных экстрактов женьшеня и родиолы на физическую работоспособность и выносливость мышей представлены в **таблице 1**.

При сравнительном изучении влияния экстрактов из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой на работоспособность и выносливость мышей в тесте «вынужденное плавание с грузом» (**табл. 1**) показано, что объекты исследования не оказывают значимого негативного влияния на изучаемые показатели, что свидетельствует об отсутствии у них миорелаксирующего эффекта.

Следует отметить, что экстракт из суспензионной клеточной культуры женьшеня существенно увеличивает работоспособность и выносливость животных (на 25 и 27 % соответственно по отношению к контролю. В то время как коммерческий препарат женьшеня повышает работоспособность лишь на 17 %, а выносливость животных на 15 % по сравнению с контрольной группой лабораторных животных.

Из данных представленных в **табл. 1** следует, что экстракт родиолы розовой из биотехнологического сырья увеличивает работоспособность на 23 %, а выносливость животных на 35 % по сравнению с контролем, в то время как коммерческий жидкий экстракт родиолы повышает работоспособность на 19 %, а выносливость животных на 23 % по сравнению с контролем.

Изучение основных параметров поведения и неврологического статуса лабораторных животных в условиях кратковременного психоэмоционального стресса с применением установки «открытое поле норкового типа» показало, что изучаемые экстракты из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой не оказывали отрицательного влияния на нервную систему и поведение опытных животных.

Обсуждение

В целях поиска альтернативного источника сырьевой базы биологически активных веществ ранее в ФГБНУ ВИЛАР в условиях опытов *in vitro* с применением запатентованных специфических ферментных биотест-систем была установлена адаптогенная активность экстрактов из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой [18, 19]. Результаты, полученные нами экспериментах на экспериментальных моделях (лабораторные животные) подтверждают полученные *in vitro* данные.

Безусловно, адаптогенное действие выбранных объектов исследования обусловлено активностью их комплекса БАВ. Так, основными действующими веществами экстракта корней и корневищ женьшеня обыкновенного являются гинзенозиды, при этом качественный состав БАВ экстракта из суспензионной клеточной культуры женьшеня, полученного в ФГБНУ ВИЛАР схож с БАВ нативного растения.

В экстракте из суспензионной клеточной культуры родиолы розовой отсутствуют салидрозид и розевин,

Таблица 1/Table 1

Влияние экстрактов из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой на физическую работоспособность и выносливость мышей

Effects of the *Panax ginseng* and *Sedum roseum* cell cultures extracts on the performance efficiency and fitness

Группы животных / количество животных в группе / Animal groups/number of animals in the group, n=10	Длительность плавания, с / Swimming time duration, sec	
	1-е плавание / 1 st swimming	2-е плавание / 2 ^d swimming
Контрольная / Control	265,0 ± 26,5	318,0 ± 27,6
Экстракт суспензионной культуры женьшеня, 2 мл/кг / Ginseng suspension Culture Extract, 2 ml/kg	331,3 ± 8,9*	404,4 ± 13,3*
Женьшеня настойка®, 2 мл/кг / Ginseng tincture®, 2 ml/kg	312,2 ± 10,5	366,7 ± 10,9
Экстракт суспензионной культуры родиолы розовой, 2 мл/кг / Rhodiola rosea suspension culture extract, 2 ml/kg	325,8 ± 9,2*	430,5 ± 11,5*
Родиолы экстракт жидкий® / Rhodiola rosea fluid extract	316,4 ± 12,6	390,0 ± 22,3

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с данными контрольной группы.

Note. * – $p < 0.05$ compared with the data of the control group.

которые по данным литературы повышают неспецифическую сопротивляемость организма негативным факторам окружающей среды [11]. Однако, из полученных нами данных (табл. 1, рис.) видно, что изучаемый экстракт обладал адаптогенной активностью, сравнимой с активностью экстракта из нативного сырья. Это может быть связано с тем, что в экстракте из суспензионной клеточной культуры было обнаружено большое количество фенилпропаноидов, которые, как известно, являются перспективным источником адаптогенных лекарственных средств [20].

Неспецифическая резистентность, развивающаяся при адаптации к условиям гипоксии, имеет большое значение в снижении воздействия на организм неблагоприятных факторов окружающей среды, в профилактике и лечении ряда заболеваний. В данной работе в стандартном тесте гипоксической гипоксии с гиперкапнией экстракты из суспензионных клеточных культур увеличивали среднее время выживания лабораторных животных, что согласуется с данными литературы. Так, например, А. Lagunin и соавт. в своей работе предсказали с помощью Программы PASS (версия 2019) антигипоксические свойства культуры клеток *Panax japonicas* var. *repens* (T. Nees) C.A. Mey [22].

Полученные нами данные подтверждены результатами работ других авторов. В экспериментах *in vitro*, *in vivo* и клинических исследованиях учёными доказаны безопасность препаратов из клеточных культур женьшеня обыкновенного, их антиоксидантная, противодиабетическая, антифибротическая, противовоспалительная, противоопухолевая и гепатопротекторная активность (табл. 2).

Исследуемые авторами экстракты из суспензионной клеточной культуры родиолы розовой также доказали свою эффективность и обладали меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с современными препаратами для лечения различных заболеваний; Показана возможность использования БАВ экстракта родиолы розовой, полученного из биотехнологического сырья в разработке лекарственных средств и биологически активных добавок, оказывающих адаптогенное, противоопухолевое, противомикробное, антиоксидантное действие [14].

Так как растительные адаптогены должны быть безопасны, мы оценивали острую токсичность изучаемых экстрактов. При этом не установлены показатели ЛД₅₀, так как введенные дозы исследуемых экстрактов в желудок мышам не приводили к гибели жи-

Таблица 2/Table 2

Биологическая активность клеточных культур женьшеня обыкновенного
***Panax ginseng* cell cultures biological activity**

№ п/п	Тип биологической активности / Biological activity	Источник литературы (№ по порядку цитирования) / source of literature (№ in order of citation)
1.	Антиоксидантная / Antioxidant	[,]
2.	Противодиабетическая / Antidiabetic	[]
3.	Антифибротическая / Antifibrotic	[]
4.	Антигипертензивная и сосудорасширяющая / Antihypertensive and vasodilator	[]
5.	Противовоспалительная / Anti-inflammatory	[]
6.	Увеличение периферического кровотока / Peripheral blood flow increasing	[]
7.	Гепатопротекторная / Hepatoprotective	[]
8.	Ингибирование пролиферации раковых клеток / Inhibition of cancer cell proliferation	[]
9.	Ингибирование агрегационной активности и активации тромбоцитов крови человека / Aggregation activity inhibition and human blood platelets activation	[]
10.	Стимуляция иммунных клеток / Immune cells stimulation	[]
11.	Ингибирование активности L-дигидроксифенилаланин оксидазы (отбеливание кожи) / L-dihydroxyphenylalanine oxidase activity inhibition (skin whitening)	[]
12.	При лечении эректильной дисфункции / Erectile dysfunction treatment	[]
13.	При лечении гиперлипидемии / Hyperlipidemia treatment	[]
14.	При лечении сперматогенных нарушений / Spermatogenic disorders treatment	[]

вотных. По результатам изучения острой токсичности экстракты из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой относятся к малотоксичным веществам, в соответствии с классификацией токсичности химических веществ по ГОСТу 12.1.007-76.

Заключение

Таким образом, увеличение времени выживаемости лабораторных животных в условиях теста гипоксической гипоксии с гиперкапнией; повышение работоспособности и выносливости в условиях теста «вынужденное плавание с грузом», а также полученные данные о том, что экстракты из суспензионных клеточных культур женьшеня обыкновенного и родиолы розовой не оказывали отрицательного влияния на нервную систему и поведение лабораторных животных на модели «открытое поле» норкового типа подтверждают установленные ранее *in vitro* результаты об их адаптогенной активности. На основе полученных данных можно сделать вывод, что клеточные культуры женьшеня обыкновенного и родиолы розовой являются перспективным биотехнологическим сырьем для разработки на их основе безопасных лекарственных средств, повышающих неспецифическую сопротивляемость организма к негативным воздействиям окружающей среды и стрессу.

Данная работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР по теме: «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (FGUU-2022-0010).

Литература

(п.п. 1-15; 22-34 см. References)

16. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.; Гриф и К; 2012.
17. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии*. М.; Медицина; 2000.
18. Лупанова И.А., Стрелкова Л.Б., Савина Т.А., Ферубко Е.В. Исследование биологической активности экстракта из клеточной культуры родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) с применением специфических ферментных биотест-систем в условиях *in vitro*. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2017; 3(17): 9-15.
19. Лупанова И.А., Пыбулько Н.С., Савина Т.А., Ферубко Е.В. Исследование биологической активности экстракта из биомассы женьшеня обыкновенного (*Panax Ginseng* s.a. Meu) с применением специфических ферментных биотест-систем *in vitro*. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 3(20): 104-6.
20. Куркин В.А. Фенилпропаноиды как важнейшая группа биологически активных соединений лекарственных растений. *Меж-*

дународный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 12(7): 1338-42.

21. Макаренко А.Н., Карандеева Ю.К. Адаптация к гипоксии как защитный механизм при патологических состояниях. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2013; 2(100): 27-32.

References

1. Wagner H., Nörr H., Winterhoff H. Plant adaptogens. *Phytomedicine*. 1994; 1(1): 63-76. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80025-5](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80025-5)
2. Panossian A., Wikman G., Wagner H. Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. *Phytomedicine*. 1999; 6(4): 287-300. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(99\)80023-3](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80023-3)
3. Cordell G.A. Sustainable medicines and global health care. *Planta Med*. 2011; 77(11): 1129-38. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270731>
4. Zenk M.H. The impact of plant cell culture on industry. In *Frontiers of Plant Tissue Culture. International Association for Plant Tissue Culture*. 1978; 1-13.
5. Liberti L.E., Der Mardersian A. Evaluation of commercial ginseng products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1978; 10: 1487-89.
6. Murthy H.N., Georgiev M.I., Kim Y.S., Jeong C.S., Kim S.J., Park S.Y., et al. Ginsenosides: prospective for sustainable biotechnological production. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2014; 98(14): 6243-54. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5801-9>
7. Jeziorek M., Sykłowska-Baranek K., Pietrosiuk A. Hairy Root Cultures for the Production of Anti-cancer Naphthoquinone Compounds. *Current Medicinal Chemistry*. 2018; 25(36): 4718-39. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170821161844>
8. Esmaealzadeh N., Iranpanah A., Sarris J., Rahimi R. A literature review of the studies concerning selected plant-derived adaptogens and their general function in body with a focus on animal studies. *Phytomedicine*. 2022; 105: 1543-54. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154354>
9. Murthy H.N., Dandin V.S., Park S.-Y., Paek K.-Y. Quality, safety and efficacy profiling of ginseng adventitious roots produced in vitro. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018; 102(17): 7309-17. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9188-x>
10. Pu W.-L., Zhang M.-Y., Bai R.-Y., Sun L.-K., Li W.-H., Yu Y.-L., et al. Anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L.: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020; 121: 109552. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109552>
11. Marchev A., Dinkova-Kostova A., György Z., Mirmazloum I., Aneva I., Georgiev M. *Rhodiola rosea* L.: from golden root to green cell factories. *Phytochemistry Reviews*. 2016; 15: 515-36. <https://doi.org/10.1007/s11101-016-9453-5>
12. Phillipson JD, Anderson LA. Ginseng-quality, safety and efficacy? *Pharm J*. 1984; 232: 161-5.
13. Paek K.Y., Murthy H.N., Hahn E.J., Zhong J.J. Large scale culture of ginseng adventitious roots for production of ginsenosides. *Advances in Biochemical Engineering/biotechnology*. 2009; 113: 151-76. https://doi.org/10.1007/10_2008_31
14. Asyakina L., Sukhikh S., Ivanova S., Prosekov A., Ulrikh E., Chupahin E., et al. Determination of the qualitative composition of biologically-active substances of extracts of *in vitro* callus, cell suspension, and root cultures of the medicinal plant *rhodiola rosea*. *Biomolecules*. 2021; 11: 365. <https://doi.org/10.3390/biom11030365>

15. Wu S., Zu Y., Wu M. High yield production of salidroside in the suspension culture of *Rhodiola sachalinensis*. *J Biotechnol.* 2003; 106(1): 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2003.07.009>
16. *Nonclinical Drug Study Guidelines. Part one. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya]*. Ed. A.N. Mironova. Moscow; Vulture and K; 2012. (in Russian)
17. Sernov, L.N., Gatsura V.V. *Elements of experimental pharmacology. [Elementy eksperimental'noy farmakologii]*. Moscow; Medicine; 2000. (in Russian)
18. Lupanova I.A., Strelkova L.B., Savina T.A., Ferubko E.V. Study of biological activity of *Rhodiola Rosea* L. extract from cell culture using specific enzyme biotest systems in vitro. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv.* 2017; 3 (17): 9–15. (in Russian)
19. Lupanova I.A., Tsybulko N.C., Savina T.A., Ferubko E.V. Study of the biological activity of an extract from the biomass of common ginseng (*Panax Ginseng* c.a. Mey) using specific enzyme biotest systems in vitro. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv.* 2017; 3 (20): 104–6. (in Russian)
20. Kurkin V.A. Phenylpropanoids as the most important group of biologically active compounds of medicinal plants. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2015; 12 (7): 1338–42. (in Russian)
21. Makarenko A.N., Karandeeva Yu.K. Adaptation to hypoxia as a protective mechanism in pathological states. *Vestnik problem biologii i meditsiny.* 2013; 2 (100): 27–32. (in Russian)
22. Lagunin A., Povydysh M., Ivkin D., Luzhanin V., et al. Antihypoxic action of panax japonicus, tribulus terrestris and dioscorea deltoidea cell cultures: in silico and animal studies. *Molecular Informatics.* 2020; 39(11): e2000093. <https://doi.org/10.1002/minf.202000093>
23. Ali M.B., Hahn E.J., Paek K.-Y. Protective role of Panax ginseng extract on lipid peroxidation and antioxidant status in polyethylene glycol induced *Spathiphyllum* leaves. *Biochem Eng J.* 2006; 32(3): 143–8.
24. Lim H.K., Kim Y.W., Lee D.H., Cho S.K., Cho M. The antifibrotic and antioxidant activities of hot water extract of adventitious root culture of Panax ginseng (ARCP). *J. Appl. Biol Chem.* 2007; 50:74–84.
26. Murthy H.N., Dandin V.S., Lee E.J., Paek K.Y. Efficacy of ginseng adventitious root extract on hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 2014b; 153: 917–21.
27. Hong M.H., Lim H.K., Park J.E., Jun N.J., Lee Y.J., Cho M., et al. The antihypertensive and vasodilating effects of adventitious root extracts of wild ginseng. *J. Korean. Soc. Appl. Biol. Chem.* 2008; 51: 102–7.
28. Yu G.J., Choi I.W., Kim G.Y., Kim B.W., Park C., Hong S.H., et al. Antiinflammatory potential of saponins derived from cultured wild ginseng root in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int. J. Mol. Med.* 2015; 35: 1690–8.
29. Lee I.S., Kim S.K., Jeon M.H., Jeon W.K. Ethyl acetate extract from tissue-cultured mountain ginseng adventitious roots inhibits in vitro platelet aggregation in whole human blood and augments peripheral blood flow in mice. *J Ginseng Res.* 2011; 35: 442–8.
30. Murthy H.N., Dandin V.S., Paek K.Y. Hepatoprotective activity of ginsenosides from Panax ginseng adventitious roots against carbon tetrachloride treated hepatic injury in rats. *J Ethnopharmacol.* 2014; 158: 442–6.
31. Oh C.H., Kang P.S., Kim J.W., Kwon J., Oh S.H. Water extracts of cultured mountain ginseng stimulate immune cells and inhibit cancer cell proliferation. *Food Sci. Biotechnol.* 2006; 15: 369–73.
32. Xu G.H., Choo S.J., Ryoo I.J., Kim Y.H., Paek K.Y., Yoo I.D. Polyacetylenes from the tissue cultured adventitious roots of Panax ginseng C. A. Meyer. *Nat. Prod. Sci.* 2008; 14: 177–81.
33. Kim T.H., Jeon S.H., Han E.J., Paek K.Y., Park J.K., Youn N.Y., et al. Effects of tissue-cultured mountain ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) extract on male patients with erectile dysfunction. *Asian J. Androl.* 2009; 11: 356–61.
34. Lee E.J., Zhao H.L., Li D.W., Jeong C.S., Kim J.H., Kim Y.S. Effect of MeOH extract of adventitious root culture of Panax ginseng on hyperleidemic rat induced by high fat rich diet. *Korean. J. Pharmacogn.* 2003; 34: 179–84.
35. Park J.S., Hwang S.Y., Lee W.S., Yu K.W., Paek K.Y., Hwang B.Y., et al. The therapeutic effect of tissue cultured root of wild Panax ginseng C.A. Meyer on spermatogenic disorder. *Arch. Pharm. Res.* 2006; 29: 800–7.

Сведения об авторах:

Лупанова Ирина Александровна, канд. биол. наук, руководитель Центра доклинических исследований, ФГБНУ «ВНИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: lupanova@vilarnii.ru;

Мизина Прасковья Георгиевна, доктор фарм. наук, советник, ФГБНУ «ВНИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: mizina-pg@yandex.ru;

Ферубко Екатерина Владимировна, доктор мед. наук, зав. отделом экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «ВНИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: ferubko@vilarnii.ru;

Мясникова С.Б., науч. сотр., лаб. биотехнологии ФГБНУ «ВНИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: vilarnii@mail.ru