

# ФИТОАДАПТОГЕНЫ В БИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ И ГЕРИАТРИИ (ЧАСТЬ 1)

О.А. Бочарова<sup>1</sup>, Р.В. Карпова<sup>1</sup>, Е.В. Бочаров<sup>1</sup>, А.А. Вершинская<sup>1</sup>, М.А. Барышникова<sup>1</sup>,  
И.В. Казеев<sup>1</sup>, В.Г. Кучеряну<sup>2</sup>, М.В. Киселевский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;  
Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8

**Контакты:** Ольга Алексеевна Бочарова [imufarm@rambler.ru](mailto:imufarm@rambler.ru)

В обзоре отражена история исследований фитоадаптогенов (женьшень, элеутерококк и др.), которые восточная медицина издавна считает геропротекторами. Обладая комплексным защитным действием на организм, они повышают и его противоопухолевую резистентность. В 1-й части обзора описаны антистрессорные, иммуно- и гормонотропные, когнитивные и нейропротекторные свойства адаптогенов. Вместе с тем при синхронизирующем воздействии на биоритмы адаптогены имеют существенное значение для профилактической онкологии.

**Ключевые слова:** адаптогены, профилактическая онкология, геропротекторы, иммуномодуляторы, нейропротекторы

**Для цитирования:** Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (часть 1). Российский биотерапевтический журнал 2020;19(2):13–21.

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21



## PHYTOADAPTOGENS IN THE TUMOURS BIOTHERAPY AND GERIATRICS (PART 1)

O.A. Bocharova<sup>1</sup>, R.V. Karpova<sup>1</sup>, E.V. Bocharov<sup>1</sup>, A.A. Vershinskaya<sup>1</sup>, M.A. Baryshnikova<sup>1</sup>, I.V. Kazeev<sup>1</sup>,  
V.G. Kucheryanu<sup>2</sup>, M.V. Kiselevskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation;  
24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

The review reflects the history of phytoadaptogens studies (ginseng, eleutherococcus, etc.), which are considered to be geroprotectors by Eastern medicine for centuries. They have a complex of protective effects on the body, as well as increasing its antitumor resistance. The first part of the review describes the antistress, immuno- and hormone-modulating, cognitive and neuroprotective properties of adaptogens. Together with the synchronizing effects on biorthms adaptogens are essential for preventive oncology.

**Key words:** adaptogens, preventive oncology, geroprotectors, immunomodulators, neuroprotectors

**For citation:** Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Phytoadaptogens in the tumours biotherapy and geriatrics (past 1). Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(2):13–21. (In Russ.).

### Введение

На современном этапе развития медицины все большее значение приобретают проблемы профилактики заболеваний. Особенно это касается злокачественных новообразований. Становится все более очевидным, что современные методы лечения, применяемые зачастую уже на поздних стадиях болезни, не приводят к радикальному излечению. Поэтому и сформировалось положение о том, что рак легче предупредить, чем лечить. Вместе с тем понятной стала возможность профилактики на различных этапах развития опухолевой болезни: blastomagenesis, мета-

стазирования и рецидивирования опухолей после радикальных операций. Профилактические мероприятия также могут быть направлены на регуляцию стрессового синдрома, вызванного современными методами лечения опухолевых заболеваний, улучшение качества жизни и ее продление после специфической противоопухолевой терапии. **Цель** данного обзора — обоснование возможности использования фитоадаптогенов (ФА) в профилактической онкологии.

В традиционной восточной медицине такие ФА, как женьшень, элеутерококк, лимонник, заманиха, более 2 тыс. лет используются в качестве средств,

способствующих долголетию. Известно, что существует прямая зависимость частоты возникновения опухолей от скорости старения популяции. С учетом того, что ключевым механизмом процессов старения и опухолеобразования может быть нарушение адгезионных взаимодействий (и, как следствие, дисдифференцировка), так можно рассматривать как стремительное старение клеток органа [1, 2]. В связи с этим применение геропротекторов в онкологии следует считать перспективным.

Растительные адаптогены — широкое понятие, которое было введено в 50-х годах минувшего века ленинградским фармакологом проф. Н.В. Лазаревым. Биологически активные вещества ФА, как правило, отличаются широкий диапазон клинических возможностей при минимальных побочных реакциях. Ученники Н.В. Лазарева (И.И. Брехман, Н.К. Фруентов, Н.В. Дардымов) в числе первых сконцентрировали свои усилия на изучении адаптогенных лекарственных растений, которые относятся к представителям дальневосточной флоры нашей страны, — среди них такие эндемические растения, как женьшень, родиола розовая, аралия, элеутерококк, заманиха, левзея и др. Вслед за отечественными «первопроходцами» устремились преимущественно китайские, японские, южнокорейские исследователи. В результате в работах, появившихся с конца 90-х годов XX в., с применением передовых методических подходов удалось уточнить и обосновать первоначальные знания, расширив круг клинических показаний для ФА [3].

Первым изученным эффектом ФА было стимулирующее и тонизирующее действие. Однако выяснилось, что ФА являются корректорами функций организма, в одних случаях стимулируя, в других — подавляя, т. е. нормализуя реакции организма в экстремальных условиях или в условиях соматического стресса [4].

В частности, ФА ускоряют половое созревание молодых, увеличивают детородный период стареющих животных (самок и самцов) и не влияют в этом направлении на половозрелых животных. Также выявлено, что ФА ускоряют дифференцировку эмбриональных клеток морских ежей и амфибий, повышают степень дифференцировки, например, клеток мышины меланомы В16 и гепатокарциномы, индуцируя деканцерогенез (термин Т. Ота) и тормозя опухолевый рост [5–7].

Таким образом, препараты адаптогенов, вероятно, являются индукторами программы дифференцировки (а не стимуляторами клеточного деления), поддерживая тканевые системы в высокодифференцированном состоянии (гомеостаза), характерном для зрелого онтогенеза. Поэтому интерес онкологов к такого рода препаратам неудивителен.

### Антистрессорное действие фитоадаптогенов

Способность адаптировать организм при многофакторном воздействии окружающей среды является одной из самых первых характеристик ФА. Поэтому, в частности, они и получили свое название.

Адаптогены из растений в условиях стрессорного воздействия способствуют более эффективной реализации этапов срочной и долговременной адаптации. Проявлением этого выступают ингибирование гиперергических повреждений, возникающих на стадии тревоги, усиление восстановительных метаболических процессов, пролонгирование стадии резистентности стресса и задержка развития стадии истощения. ФА обнаруживают и лечебные свойства, ликвидируя разрушительные последствия стресса для деятельности различных систем и органов [1, 8, 9].

Н.В. Лазарев показал, что, изменяя общий уровень активности защитных систем организма, влияя фармакологическим путем на предшествующие комплексные защитные реакции и механизмы, можно вызвать в организме состояние неспецифической повышенной сопротивляемости. При этом подчеркивалась перспективность такого направления в сравнении с попытками влиять на отдельные звенья в цепи нарушений, развивающихся в организме. Именно Н.В. Лазарев ввел в публикациях понятие «адаптогены», которое теперь используется не только в отечественной, но и в зарубежной научной литературе. Были выработаны требования, которым должны отвечать препараты, способные разбудить и встряхнуть внутренние резервы организма, заложенные природой, но загнанные и истощенные современным образом жизни, неестественным питанием, неограниченным использованием лекарств, ухудшающейся экологией. Подобные средства должны быть абсолютно безвредными и обладать большой широтой лечебного действия, ограждать организм от самых разнообразных вредоносных факторов, помогать тем активнее, чем более глубоко поражен организм.

Учение о состоянии неспецифической повышенной сопротивляемости и адаптогенах может служить в значительной мере теоретической базой для применения различных лечебных природных веществ, которые составляют основу профилактической медицины. Действие ФА, направленное на формирование указанного состояния и повышение устойчивости к нагрузкам, сводится к нескольким основным моментам. Адаптогенный эффект в рамках неспецифической повышенной сопротивляемости предполагает психоэмоциональную стабилизацию, повышение умственной и физической работоспособности, понижение чувствительности к инфекциям и т. п. Достигается подобная защита путем оптимизации функций связанных между собой 3 основных защитных систем организма — нервной, иммунной и эндокринной —

и сопряженных с ними механизмов [4, 10, 11]. Адаптогены повышают устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям. Поэтому, кстати, их с успехом применяют на вредных производствах [12, 13].

Между тем ФА способствуют ослаблению чувства тревоги и психостабилизации через запуск определенного рода стресслимитирующих процессов. У отдельных ФА налицо заметная анксиолитическая активность [14, 15]. Она сочетается с усилением тормозной ГАМКергической передачи и эмоциогенных структур мозга. С другой стороны, на примере изучения кардиопротекторных и противоаритмических свойств ФА показано вовлечение опиоидных пептидов, в частности  $\beta$ -эндорфина, а также катехоламинов, в том числе дофамина, в реализацию их антистрессорного эффекта. Кроме того, обязательным «аккомпанементом» стресса служат разнонаправленные сдвиги в состоянии иммунитета [4].

Наряду с универсальным терапевтическим действием ФА на уровне отдельных органов и систем столь же однотипным (неспецифическим) оказывается их влияние на неблагоприятные проявления стрессирования клеточного уровня в форме так называемого оксидантного стресса. Гинзенозид Rg1, например, в первичной культуре изолированных нейронов черной субстанции (продуцирующих дофамин) крыс обнаруживает отчетливые протекторные свойства при оксидантном стрессе, вызванном митохондриальным токсином ротеноном [16]. Оральное применение экстрактов женьшеня и родиолы предупреждало токсическое действие четыреххлористого углерода на печеночную ткань крыс и мышей с повышением активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и ограничением накопления малонового диальдегида как одного из продуктов перекисного окисления липидов [17, 18].

#### **Хронотропные свойства фитоадаптогенов**

В происхождении антистрессорного действия ФА важную роль отводят их хронотропной активности. Наиболее частым свидетельством дизритмии служит нарушение базального циркадианного ритма сон — бодрствование в виде бессонницы, изменения фазной структуры сна. Первичная дизритмия может облегчать развитие патологических сдвигов в деятельности центральной нервной системы и периферических органов.

Между тем для препаратов ФА (женьшеня, родиолы, элеутерококка, аралии) характерна нормализация ночного сна. У здоровых молодых людей в условиях высокогорья препараты ФА оптимизировали структуру сна, увеличивали индекс эффективности сна. Применение пожилыми пациентами экстракта родиолы с витаминами ослабляло когнитивные на-

рушения с возрастанием устойчивости к стрессу и снижением бессонницы [19–21].

Снотворное, успокаивающее и ритмоорганизующее действие как ФА, так и традиционных анксиолитиков может определяться тождественными механизмами взаимодействия тех и других с центральными ГАМК-бензодиазепиновыми рецепторными комплексами, которые участвуют в контроле за возбудимостью эмоциогенных структур мозга, заинтересованных в организации биоритмических процессов. Суммарные гинзенозиды женьшеня ограничивали захват меченых нейромедиаторов синапсами мозга крыс, но особенно четко это проявлялось в отношении ГАМКергических нейронов, которые считают точкой приложения действия ФА [22].

Важно упомянуть о сезонных биоритмах. Например, элеутерококк и женьшень лучше действуют осенью и зимой, но не весной и летом (в частности, изменяют остроту зрения у испытуемых). При этом нельзя не отметить, что восточная медицина фактору сезонного действия ФА придает большое значение.

#### **Особенности психотропной активности фитоадаптогенов**

На начальном этапе изучения фармакодинамики ФА основной акцент делался на оценку их возбуждающего влияния на центральную нервную систему, которое предлагалось рассматривать как стимулирующе-тонизирующее. Под стимулирующим эффектом подразумевали повышение умственной и физической работоспособности на сравнительно короткое время, а под тонизирующим — обеспечение тех же самых сдвигов, но на более длительный срок. Положительной особенностью эффекта ФА признавалось то, что они не вызывают заметного субъективного возбуждения и неблагоприятных сдвигов в работе внутренних органов [4].

Общий смысл различий между двумя видами стимулирующего эффекта на метаболическом уровне, вероятно, заключается в том, что психомоторные стимуляторы в противоположность ФА, сильнее активируя обменные процессы, быстрее приводят к разрыву между ресинтезом энергетических соединений и их распадом, легче провоцируют негативные катаболические сдвиги в белковом обмене. Отставание воспроизводства необходимых для функции клетки метаболитов от темпов расходования ведет к довольно скорому развитию фазы угнетения с поведенческой депрессией после первоначального резкого подъема психомоторных проявлений [23]. Для действия ФА более типичны хорошая сбалансированность процессов воссоздания и потребления энергетических соединений в центральной нервной системе и на периферии, повышение анаболической активности тканей организма в целом. Обеспечивая

мягкую нормализацию функций, ФА не вызывают последующего спада психомоторных показателей [24].

Такие средства, как кофеин или фенамин, хотя и с неодинаковой силой, но неизменно активируют работу подкорковых моноаминергических синапсов. Фармакологическое усиление нигростриатной дофаминергической передачи ведет к ослаблению деятельности тормозной, инактивирующей системы, обуславливая вторичную, а фармакологическое включение норадренергических звеньев в составе ретикулярной формации мозгового ствола — первичную стимуляцию неокортекса с признаками явного психического возбуждения.

Затрагивая центральную моноаминергическую передачу, ФА, в свою очередь, демонстрируют иной профиль фармакологической активности, в меньшей степени влияя на судьбу церебральных моноаминов. Однако в экспериментах на кроликах слабому активирующему влиянию низкой дозы родозина на показатели электроэнцефалограммы сопутствовали возрастание концентрации дигидроксифенилаланина и дофамина в неокортексе и накопление их в гиппокампе [25]. При этом с увеличением дозировки ФА параллельно с синхронизацией ритмики электроэнцефалограммы и нарастанием психодепримирующего эффекта отмечалось снижение уровня дофамина в хвостатом ядре, а значит, усиление сдерживающих влияний черной субстанции на полосатое тело. В результате выявляются стриатная гиперактивность и усиление тормозного контроля ядра за функцией сопряженных мозговых структур.

Психомоторные стимуляторы из числа амфетаминов посредством своей дофаминомиметической активности могут провоцировать прямо противоположные сдвиги. Описанные свойства удачно дополняют способность действующих начал ФА оказывать успокаивающее влияние на эмоциональную сферу. Такого рода противотревожное, мягкое анксиолитическое действие служит важным составным элементом их антистрессорных возможностей. Это обусловлено понижением возбудимости эмоциональных лимбических структур мозга, отчасти за счет усиления тормозной ГАМКергической передачи.

Психофармакологический профиль ФА, вероятно, будет неполным, если игнорировать их антидепрессантную активность. Экстракты родиолы, женьшеня и элеутерококка, а также препарат из смеси лекарственных растений, в состав которого они были включены, подобно типичным антидепрессантам, укорачивали время неподвижности животных (признак депрессивного состояния в эксперименте). В сравнении с действием тетрабеназина, который истощает запасы церебральных моноаминов, указанные препараты повышали подвижность мышей, укорачивая иммобилизацию [26, 27].

Таким образом, можно полагать, что ФА обладают комплексом психотропных свойств, включая противотревожный, психотонический и, вероятно, антидепрессантный эффект. Все они, отличаясь адаптогенным характером, безусловно, направлены на оптимизацию поведения и более успешное приспособление организма к неблагоприятным факторам внешней и внутренней среды, в том числе в условиях стрессорной ситуации экзогенного и эндогенного происхождения.

#### **Ноотропные свойства фитоадаптогенов**

Возрастные нарушения когнитивной (познавательной) работы мозга значатся в показаниях для применения ФА, поскольку их ноотропные свойства тоже были выявлены.

Из опыта восточной медицины известна способность ФА улучшать когнитивную деятельность человека. Современные исследования не только подтвердили этот факт, но и аргументировали на клеточном уровне. Установлено, что биологически активные вещества ФА обладают всеми необходимыми эффектами ноотропных средств. Действие ФА направлено на сохранение функций нервных клеток и процессов высшей нервной деятельности. Модулируя различные механизмы, они могут обеспечивать защиту центральных нейронов от повреждения, а также усиливать регенераторные процессы в головном мозге [28, 29]. Нейропротекторная активность является важным свойством ФА. Показано, что увеличение содержания катехоламинов (в частности, дофамина, который подавляется при старении) повышает продолжительность жизни и снижает частоту опухолеобразования. Такие ФА, например, как элеутерококк и женьшень, предотвращают гибель дофаминергических нейронов [30, 31]. В результате картину значимости ФА для профилактической онкологии дополняет их нейропротекторная активность.

#### **Иммунотропные свойства фитоадаптогенов**

Фитоадаптогены — выраженные иммуномодуляторы. Изменяя функции иммунных механизмов в разных направлениях, они могут нивелировать признаки стрессорной дезоптимизации в их деятельности и обеспечивать таким образом иммуномодулирующий эффект [32].

Если острый стресс активирует иммунную систему и эта активация, вероятно, входит в систему защиты организма в ситуации любого напряжения, то хроническое стрессирование чаще приводит к противоположному результату — иммунной депрессии. Повторное плавание у крыс нарушает соотношение различных популяций Т-лимфоцитов. При этом в большей степени реагируют клетки тимуса. Вместе с тем угнетается формирование антителообразующих



элементов в ткани селезенки и лимфатических узлах в различные фазы иммунного ответа. Причем иммунодепрессия сохраняется длительное время после прекращения плавания. У приматов продолжительный разрыв зоосоциальных отношений приводит к прогрессирующему снижению количества лимфоцитов, ослаблению гуморального иммунитета. Исследования на людях в хронически стрессорных ситуациях свидетельствуют о снижении числа фагоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций, а также о депрессии митогенной активности лимфоидных клеток, функции натуральных киллеров, продукции интерферонов и интерлейкинов (ИЛ) 1, 2.

Адаптогенный эффект ФА сопровождается нормализацией иммунного статуса. С лечебной точки зрения важной является способность ФА нивелировать иммунодефицитные состояния, представляющие наибольшую угрозу на фоне хронического или резко выраженного стресса. Действительно, устойчивые результаты выявлены при использовании ФА на фоне выраженных изменений иммунитета. Иными словами, наблюдается нормализация нарушенных в ту или другую сторону его показателей.

Иммуностимулирующая активность ФА показана в опытах *in vitro* и *in vivo* [33]. Инкубация мононуклеарных клеток из крови человека и макрофагов мышей с экстрактами родиолы, женьшеня приводила к усилению продукции фактора некроза опухоли  $\alpha$  и цитокинов ИЛ-8, 10, 12 [34]. Вместе с тем увеличивалась продукция оксида азота (NO), в реализации провоспалительного эффекта которого участвует ядерный фактор NF- $\kappa$ B. На макрофагах человека ФА проявили цитопротекторные свойства, снижая показатели оксидантного стресса при подавлении продукции свободных радикалов, повышении уровня глутатиона, ограничении апоптоза [35].

Иммуностимуляция способствует противоинфекционным свойствам ФА. Добавление препаратов элеутерококка и эхинацеи к гранулоцитам и моноцитам крови здоровых доноров усиливало фагоцитоз грибов семейства *Candida* [4]. При диссеминированном кандидозе гинзенозид Rg1 увеличивал продукцию различных цитокинов: интерферона  $\gamma$ , ИЛ-2, 4, 10 [36]. Таким образом, ФА обладают отчетливыми иммуностимулирующими свойствами. Очевидно, они вполне могут быть востребованы на фоне иммунодефицитных состояний, сопровождающих фазу истощения стрессорной реакции.

Наряду с этим ФА могут проявлять и обратные, но полезные иммуносупрессивные свойства. Доказательством способности ФА ограничивать функции иммунной системы служит наличие у их компонентов противоаллергических свойств. В частности, гинзенозид Rb1 (протопанаксациол) при добавлении к тучным клеткам из легочной ткани морских свинок

снижал выработку гистамина и лейкотриенов в ответ на действие комплекса антиген–антитело [37]. Фенольный компонент элеутерококка сирингарезинол снижал воспалительный процесс при артрите при торможении иммуногемолиза эритроцитов, экспрессии некоторых генов с подавлением AP-1 и NF- $\kappa$ B сигнальных путей. При этом лимитировалась продукция ИЛ-6, циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) и матричной металлопротеиназы-1 [38]. Похожий механизм участвует в иммуносупрессивном действии компонентов женьшеня. Среди 13 исследованных гинзенозидов их бактериальный метаболит в кишечнике, соединение K в большей степени тормозили влияние фактора некроза опухоли  $\alpha$  на фосфорилирование 1- $\kappa$ B-киназы в астроглиальных клетках человека [39]. Предварительное введение 20-(S)-гинзенозида Rg3 крысам снижало аллергические свойства липополисахарида и проявления оксидантного стресса в печени и почках при подавлении содержания ЦОГ-2 и NO-синтазы [40]. Также известно, что гинзенозид Rf ингибировал ЦОГ-2 в клетках линии A549 [41]. Можно полагать, что антиаллергическое и противовоспалительное действие ФА обусловлено подавлением ЦОГ-2, но не затрагивает ЦОГ-1. Причиной может служить также снижение транскрипции фермента через ядерный промотор, который связывает ИЛ-6. Не исключено, что действие веществ опосредовано первичным повышением ими уровня кортикостерона [42].

Следовательно, говоря об иммунотропных свойствах ФА, можно характеризовать их как иммуномодуляторы [43]. Очевидно, за этим скрываются антистрессорные возможности ФА вне зависимости от того, в какую фазу стрессорной реакции их применяют. В фазе тревоги они будут приводить к лимитированию иммунного ответа, в фазу истощения — к его активизации.

Стоит отметить, что в состав одного растения могут входить компоненты с прямо противоположными свойствами. Например, корень азиатского женьшеня содержит гинзенозиды Rh1 и 20(R)-Rh1 с иммуностимулирующей активностью, а также гинзенозиды Rg1 и F с иммуносупрессивным действием [44]. Это может служить «материальной базой» разнонаправленного иммунотропного действия препаратов ФА.

Представляют интерес адьювантные свойства ФА в отношении вакцин. Показано, в частности, что сапонины и полисахариды ФА, включая женьшень, лимонник, аралию и другие, способны усиливать эффекты вакцин в отношении гуморального и клеточного иммунитета. Сапонины могут улучшать системную и пероральную доставку антигенов. Это связано с возможной адьювантной ролью сапонинов в повышении проницаемости кишечного эпителия для облегчения прохождения высокомолекулярных соединений через слизистую оболочку при усиленном фагоцитозе антигенспецифическими клетками

и повышенной миграции макрофагов в лимфатические узлы по сравнению с чистым белком [45, 46].

Таким образом, иммуномодулирующая активность ФА удачно сочетается с синхронизирующим воздействием на биоритмические процессы, дополняя их психостабилизирующие свойства.

#### Гормономодулирующие свойства фитоадаптогенов

Благодаря гормономодулирующим свойствам ФА выступают геропротекторами, что обуславливает перспективу их применения в онкологии.

Повышенное содержание кортизола в крови отражает весьма выраженные нарушения гомеостаза. Кортизол считают главным катаболическим гормоном, разрушающим ткани. Ответной реакцией организма на стресс становится выброс кортизола из надпочечников, что заставляет усиленно работать сердечно-сосудистую систему и легкие, подавляя иммунную систему. При этом известно, что кортизол индуцирует гибель лимфоцитов по типу апоптоза. Повышенный уровень гормона способствует замедлению процессов пищеварения и снижению репродуктивной функции, а также негативно сказывается на работе мозга. В первую очередь он начинает разрушать нейроны, находящиеся в гиппокампе, подавляя продукцию гормонов радости — дофамина и серотонина. В результате развиваются депрессивное состояние и торможение когнитивных функций.

Основной анаболический гормон — тестостерон. Он крайне благоприятен не только для мужчин, но и для женщин. Вообще, анаболические гормоны — тестостерон, эстроген у женщин, прогестерон, гормон роста, мелатонин и дегидроэпиандростерон — способствуют росту тканей и поддержанию молодости, поэтому их относят к гормонам юности. Однако после окончания репродуктивного возраста их уровень начинает падать. В противоположность, кортизол, инсулин и эстроген у мужчин относят к гормонам старения, уровень которых в крови с возрастом повышается. Иными словами, с возрастом баланс между гормонами сдвигается от анаболиков к катаболикам. Стероидные гормоны (включая кортизол) синтезируются из холестерина. Последний превращается в прегненолон, который затем может перейти либо в прогестерон, либо в дегидроэпиандростерон, предшественник тестостерона и эстрогена. Когда организм подвергается хроническому или избыточному стрессу, производится больше кортизола за счет дегидроэпиандростерона, тестостерона

и эстрогена. Нормальный процесс старения связан со сдвигом к большему выделению кортизола и одновременным снижением образования других гормонов.

Выявлено, что биологически активные вещества ФА обладают андрогенной активностью. Традиционно этим препаратам приписывали свойство повышать потенцию и продлевать молодость. Экстракт женьшеня у крыс самцов увеличивал объем спермы в тестикулах и придатках без изменения их массы и морфологии [47]. При возрастании уровня тестостерона и лютеинизированного гормона в крови отмечали восстановление нарушенного сексуального поведения и усиление копуляторной активности крыс [48]. Такой эффект, возможно, частично зависит от прямого воздействия гинзенозидов на выработку гормонов передней доли гипофиза, поскольку добавление биологически активных веществ женьшеня *in vitro* к клеточным элементам мозговой железы сопровождалось усилением процессов секреции [49]. *In vitro* на модели опухоли предстательной железы человека в культуре (линия LNCaP) гинзенозиды Rg3 и Rh2 подавляли пролиферацию клеток рака за счет ингибирования митогенстимулируемых протеинкиназ. Вместе с тем *in vivo* гинзенозиды снижали уровень простатоспецифического антигена и потенцировали действие цитостатиков [50].

Так, введение препаратов ФА предварительно или на фоне стресса значительно уменьшало величину и длительность стадии тревоги общего адаптационного синдрома, подавляло катаболический синдром и усиливало восстановительные процессы на стадии резистентности [4]. Препараты родиолы розовой повышали уровень серотонина в мозге, снижали или исключали депрессивную симптоматику, ослабляя глюкокортикоидный остеопороз [51]. Показано, что в результате регулирования стрессорной реакции экстракт элеутерококка предотвращал взрыв метастиазирования, нередко развивающийся после операции по удалению первичной опухоли [52]. Очевидно, воздействия, регулирующие гормональный баланс, прежде всего развитие стрессорной реакции (уровень кортизола), играют важную роль в сохранении гомеостаза организма.

Таким образом, приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что ФА способны нормализовать нарушенные в ту или другую сторону показатели разных систем организма в условиях стрессорной реакции, поддерживая гомеостаз последнего, характерный для нормального онтогенеза.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии. М.: МИА, 2008. 224 с. [Bocharova O.A., Baryshnikov A.Yu., Davydov M.I. Phytoadaptogens in oncology and gerontology. Moscow: Medical News Agency, 2008. 224 p. (In Russ.)].
2. Модянова Е.А., Бочарова О.А., Маленков А.Г. Профилактическое действие контактинов-кейлонов на спонтанный канцерогенез у линейных мышей. Экспериментальная онкология 1983;5(3):39–42. [Modyanova E.A., Bocharova O.A., Malenkov A.G. The kontaktins-chalones preventive action on spontaneous carcinogenesis in mice inbred strains. Eksperimental'naya onkologiya = Experimental Oncology 1983;5(3):39–42. (In Russ.)].
3. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G. et al. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia: their history and applications. J Ethnopharmacol 2014;154(3):481–536. DOI: 10.1016/j.jep.2014.04.007.
4. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Растительные адаптогены. Ставрополь: СтГМАМ, 2009. 232 с. [Arushanyan E.B., Beyer E.V. Plant adaptogens. Stavropol': StSMAM, 2009. 232 p. (In Russ.)].
5. Ota T., Fujikawa-yamamoto K., Zong Z.P. et al. Plant-glycoside modulation of cell surface related to control of differentiation in cultured B16 melanoma cells. Cancer Res 1987;47(14):3863–7.
6. Zeng X.L., Tu Z.G. Induction of differentiation by ginsenoside Rh2 in hepatocarcinoma cell SMMC-7721. Ai Zheng 2004;23(8):879–84.
7. Dai C.Y., Liu P.F., Liao P.R. et al. Optimization of flavonoids extraction process in Panax notoginseng stem leaf and a study of antioxidant activity and its effects on mouse melanoma B16 cells. Molecules 2018;23(9):2219. DOI: 10.3390/molecules23092219.
8. Lee B., Sur B., Park J. et al. Ginsenoside Rg3 alleviates lipopolysaccharide-induced learning and memory impairments by anti-inflammatory activity in rats. Biomol Ther 2013;21(5):381–90. DOI: 10.4062/biomolther.2013.053.
9. Fang F., Chen X., Huang T. et al. Multi-faced neuroprotective effects of Ginsenoside Rg1 in an Alzheimer mouse model. Biochim Biophys Acta 2012;1822(2):286–92. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.10.004.
10. Oliynyk S., Oh S. Actoprotective effect of ginseng: improving mental and physical performance. J Ginseng Res 2013;37(2):144–66. DOI: 10.5142/jgr.2013.37.144.
11. Amsterdam J.D., Panossian A.G. Rhodiola rosea L. as a putative botanical antidepressant. Phytomedicine 2016;23(7):770–83. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.02.009.
12. Lee T.K., O'Brien K.F., Wang W.D. et al. Radioprotective effect of American ginseng on human lymphocytes at 90 minutes postirradiation: a study of 40 cases. J Altern Complement Med 2010;16(5):561–7. DOI: 10.1089/acm.2009.0590.
13. Alekseeva S.N., Antipina U.D., Arzhakova L.I. et al. New applications of adaptogens to reduce radiation side effects. Wiad Lek 2015;68(4):487–9.
14. Hwang S.H., Shin E.J., Shin T.J. et al. Gintonin, a ginseng-derived lysophosphatidic acid receptor ligand, attenuates Alzheimer's disease-related neuropathies: involvement of non-amyloidogenic processing. J Alzheimers Dis 2012;31(1):207–23. DOI: 10.3233/JAD-2012-120439.
15. Ghaemini M., Rajkumar R., Koh H.L. et al. Ginsenoside Rg1 modulates medial prefrontal cortical firing and suppresses the hippocampo-medial prefrontal cortical long-term potentiation. J Ginseng Res 2018;42(3):298–303. DOI: 10.1016/j.jgr.2017.03.010.
16. Song X.Y., Hu J.F., Chu S.F. et al. Ginsenoside Rg1 attenuates okadaic acid induced spatial memory impairment by the GSK3 $\beta$ /tau signaling pathway and the A $\beta$  formation prevention in rats. Eur J Pharmacol 2013;710(1–3):29–38. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.03.051.
17. Zhang X., Li X., Xiong P. et al. Effects of Panax notoginseng saponins on liver graft rejection in rats and the mechanisms. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2019;39(4):394–400. DOI: 10.1212/j.issn.1673-4254.2019.04.03.
18. Choudhry Q.N., Kim J.H., Cho H.T. et al. Ameliorative effect of black ginseng extract against oxidative stress-induced cellular damages in mouse hepatocytes. J Ginseng Res 2019;43(2):179–85. DOI: 10.1016/j.jgr.2017.10.003.
19. Radad K., Moldzio R., Rausch W.D. Ginsenosides and their CNS targets. CNS Neurosci Ther 2011;17(6):761–8. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00208.x.
20. Tan X., Gu J., Zhao B. et al. Ginseng improves cognitive deficit via the RAGE/NF- $\kappa$ B pathway in advanced glycation end product-induced rats. J Ginseng Res 2015;39(2):116–24. DOI: 10.1016/j.jgr.2014.09.002.
21. Kim S., Kim M.S., Park K. et al. Hippocampus-dependent cognitive enhancement induced by systemic gintonin administration. J Ginseng Res 2016;40(1):55–61. DOI: 10.1016/j.jgr.2015.05.001.
22. Zhang X., Shi M., Björås M. et al. Ginsenoside Rd promotes glutamate clearance by up-regulating glial glutamate transporter GLT-1 via PI3K/AKT and ERK1/2 pathways. Front Pharmacol 2013;4:152. DOI: 10.3389/fphar.2013.00152.
23. Chu S., Gu J., Feng L. et al. Ginsenoside Rg5 improves cognitive dysfunction and beta-amyloid deposition in STZ-induced memory impaired rats via attenuating neuroinflammatory responses. Int Immunopharmacol 2014;19(2):317–26. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.01.018.
24. Shin B.K., Kwon S.W., Park J.H. Chemical diversity of ginseng saponins from Panax ginseng. J Ginseng Res 2015;39(4):287–98. DOI: 10.1016/j.jgr.2014.12.005.
25. Wang G.L., Wang Y.P., Zheng J.Y. et al. Monoaminergic and aminoacidergic receptors are involved in the antidepressant-like effect of ginsenoside Rb1 in mouse hippocampus (CA3) and prefrontal cortex. Brain Res 2018;1699:44–53. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.05.035.
26. Panossian A., Nikoyan N., Okanyan N. et al. Comparative study of Rhodiola preparations on behavioral despair of rats. Phytomedicine 2008;15(1–2):84–91. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.10.003.
27. Lu G.H., Zhou Q.K., Sun S.Q. et al. Differentiation of Asian ginseng, American ginseng and Notoginseng by Fourier transform infrared spectroscopy combined with two-dimensional correlation infrared spectroscopy. J Mol Str 2008;883(3):91–8. DOI: 10.1016/j.molstruc.2007.12.008.
28. Zhu J.D., Wang J.J., Zhang X.H. et al. Panax ginseng extract attenuates neuronal injury and cognitive deficits in rats with vascular dementia induced by chronic cerebral hypoperfusion. Neural Regen Res 2018;13(4):664–72. DOI: 10.4103/1673-5374.230292.
29. Szczuka D., Nowak A., Zakłós-Szyda M. et al. American Ginseng (Panax quinquefolium L.) as a Source of Bioactive Phytochemicals with Pro-Health Properties. Nutrients 2019;11(5):1041–60. DOI: 10.3390/nu11051041.
30. Zhang X., Wang Y., Ma C. et al. Ginsenoside Rd and ginsenoside Re offer

- neuroprotection in a novel model of Parkinson's disease. *Am J Neurodegener Dis* 2016;5(1):52–61.
31. Wang G.L., He Z.M., Zhu H.Y. et al. Involvement of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems in the antidepressant-like effect of ginsenoside Rb1, a major active ingredient of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J Ethnopharmacol* 2017;204:118–24. DOI: 10.1016/j.jep.2017.04.009.
  32. Jang A.Y., Song E.J., Shin S.H. et al. Potentiation of natural killer (NK) cell activity by methanol extract of cultured cambial meristematic cells of wild ginseng and its mechanism. *Life Sci* 2015;135:138–46. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.06.018.
  33. Li B., Zhang N., Feng Q. et al. The core structure characterization and of ginseng neutral polysaccharide with the immune-enhancing activity. *Int J Biol Macromol* 2019;123:713–22. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.140.
  34. Kaur P., Robin., Makanjuola V.O. et al. Immunopotentiating significance of conventionally used plant adaptogens as modulators in biochemical and molecular signalling pathways in cell mediated processes. *Biomed Pharmacother* 2017;95:1815–29. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.081.
  35. Akhter K.F., Mumin M.A., Lui E.M.K., Charpentier P.A. Fabrication of fluorescent labeled ginseng polysaccharide nanoparticles for bioimaging and their immunomodulatory activity on macrophage cell lines. *Int J Biol Macromol* 2018;109:254–62. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.050.
  36. Lee J.H., Han Y. Ginsenoside Rg1 helps mice resist to disseminated candidiasis by Th1 type differentiation of CD4<sup>+</sup> T cell. *Int Immunopharmacol* 2006;6(9):1424–30. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.04.009.
  37. Lee B.H., Lee Y.H., Lee S.M. et al. Identification of ginsenoside interaction sites in 5-MT3A receptors. *Neuropharmacology* 2007;52(4):1139–50. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.12.001.
  38. Yamazaki T., Shimomura S., Sasaki H. (+)-Syringaresinol-di-O-beta-D-glucoside, a phenolic compound from *Acanthopanax senticosus harmus*, suppressed proinflammatory mediators in SW982 human synovial sarcoma cells by inhibiting activating protein-1 and/or nuclear factor-kappa B activities. *Toxicol In Vitro* 2007;21(8):1530–37. DOI: 10.1016/j.tiv.2007.04.016.
  39. Choi K., Kim M., Ryu J. Ginsenosides compound K and Rh2 inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced activation of the NF-kappa B and JNK pathways in human astroglial cells. *Neurosci Lett* 2007;421(1):37–41. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.05.017.
  40. Kang K.S., Yokozawa T., Yamode N. et al. ESR study on the structure and hydroxyl radical-scavenging activity relationships of ginsenosides isolated from *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Biol Pharm Bull* 2007;30(5):917–21. DOI: 10.1248/bpb.30.917.
  41. Song H., Park J., Choi K. et al. Ginsenoside Rf inhibits cyclooxygenase-2 induction via peroxisome proliferator-activated receptor gamma in A549 cells. *J Ginseng Res* 2019;43(2):319–25. DOI: 10.1016/j.jgr.2018.11.007.
  42. Park W., Lim W., Cho Y. et al. Inhibitory effects of ginsenoside-Rb1 on activation of the 12-o-tetradecanoylphorbol 13-acetate-induced cyclooxygenase-2 promoter. *Planta Med* 2006;72(3):272–5. DOI: 10.1055/s-2005-873172.
  43. Lee S.K., Wong C.K., Poon P.M. et al. *In vitro* immunomodulatory activities of a newly concocted traditional Chinese medicine formula: VI-28. *Phytother Res* 2006;20(10):883–8. DOI: 10.1002/ptr.1955.
  44. Yu J.L., Dou D.Q., Chen X.H. et al. Protopanaxatriol-type ginsenosides differentially modulate type 1 and type 2 cytokines production from murine splenocytes. *Planta Med* 2005;71(3):202–7. DOI: 10.1055/s-2005-837817.
  45. Garcia A., de Sanctis J.B. An overview of adjuvant formulations and delivery systems. *APMIS* 2014;122(4):257–67. DOI: 10.1111/apm.12143.
  46. Sun B., Yu S., Zhao D. Polysaccharides as vaccine adjuvants. *Vaccine* 2018;36(35):5226–34. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.07.040.
  47. Park J.S., Hwang S.Y., Lee W.S. et al. The therapeutic effect of tissue cultured root of wild *Panax ginseng* C.A. Meyer on spermatogenic disorder. *Arch Pharm Res* 2006;29(9):800–7. DOI: 10.1007/bf02974082.
  48. Kim S.K., GyuKo I., Park H.J. et al. Effects of *Panax ginseng* on the nerve growth factor expression in testosterone induced benign prostatic hyperplasia. *Saudi J Biol Sci* 2018;25(1):66–70. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.07.005.
  49. Tsai S.C., Chiao Y.C., Lu C.C. Stimulation of the secretion of luteinizing hormone by ginsenoside-Rb1 in male rats. *Chin J Physiol* 2003;46(1):1–7.
  50. Xie X., Eberding A., Madera C. et al. Rh2 synergistically enhances paclitaxel or mitoxantrone in prostate cancer models. *J Urol* 2006;175(5):1926–31. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00891-8.
  51. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1401(1):49–64. DOI: 10.1111/nyas.13399.
  52. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. М.: Издательство РАМН, 2008. 432 с. [Goldberg E.D., Razina T.G., Zueva E.P. et al. Plants in complex therapy of tumors. Moscow: RAMS Publishing House, 2008. 432 p. (In Russ.).]

#### Вклад авторов

О.А. Бочарова: разработка дизайна исследования, написание текста, анализ рукописи;  
Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста;  
А.А. Вершинская, М.А. Барышников, И.В. Казеев, В.Г. Кучеряну: обзор публикаций по теме статьи;  
М.В. Киселевский: анализ рукописи.

#### Authors' contributions

O.A. Bocharova: developing the research design, writing the manuscript, manuscript analysis;  
R.V. Karpova, E.V. Bocharov: reviewing of publications of the article's theme; writing the manuscript;  
A.A. Verzhinskaya, M.A. Baryshnikova, I.V. Kazeev, V.G. Kucheryanu: reviewing of publications of the article's theme;  
M.V. Kiselevskiy: manuscript analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Бочарова / O.A. Bocharova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2888>  
Е.В. Бочаров / E.V. Bocharov: <https://orcid.org/0000-0003-2342-9881>  
Р.В. Карпова / R.V. Karpova: <https://orcid.org/0000-0003-4893-1472>



В.Г. Кучеряну / V.G. Kucheryanu: <https://orcid.org/0000-0002-5071-3581>  
М.В. Киселевский / M.V. Kiselevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.11.2019. Принята в печать: 03.03.2020.  
Article submitted: 20.11.2019. Accepted for publication: 03.03.2020.