

5. Яузина Н.А., Черепанов С.М., Комлева Ю.К. и др. Влияние стресса раннего периода жизни на поведение, нейрогенез и апоптоз клеток головного мозга крыс // Сибирское медицинское обозрение. № 5. - 2013. - С. 22-25.

УДК 616

Гурьевских Э.А., Добразова Д.А., Суворков П.А., Мухаматянова К.М., Климова А.В., Кивилева А.С., Малышев М.К., Плотникова О.А., Кукушкин А.Р., Гребнев Д.Ю.

ГЕРОПРОТЕКТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Кафедра патологической физиологии
Уральский государственный медицинский университет
ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»
Екатеринбург, Российская Федерация

Guryevskikh E.A., Dobrazova D.A., Suvorkov P.A., Mukhamatyanova K.M., Klimova A.V., Kivileva A.S., Malishev M.K., Plotnikova O.A., Kukushkin A.R., Grebnev D.Yu.

GEROPROTECTORS IN PLANTS

Department of Pathological Physiology
Ural State Medical University
Institute of medical cell technologies
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: milya.gurevskih@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрены вещества, содержащиеся в растениях, способные оказывать потенциальный геропротекторный эффект. Поиск новых геропротекторов является динамичным направлением. Сегодня к этой группе относится более 200 препаратов, каждый из которых замедляет старение. Несмотря на столь впечатляющие темпы открытия не один из этих препаратов до сих пор не вышел на фармацевтический рынок в качестве лекарственного средства, способного оказывать геропротекторный эффект.

Annotation. The article considers substances contained in plants that can have a potential geroprotective effect. The search for new geroprotectors is a dynamic direction. Today, this group includes more than 200 drugs, each of which slows down aging. Despite such an impressive rate of discovery, not one of these drugs has yet entered the pharmaceutical market as a drug that can have a geroprotective effect.

Ключевые слова: растения, геропротекторы, старение, антиоксиданты.

Keywords: plants, geroprotectors, aging, antioxidants.

Введение

Современный период развития общества характеризуется повышенной частотой хронических психоэмоциональных стрессов, неблагоприятными экологическими условиями окружающей среды, частыми воздействиями неблагоприятных факторов. Все эти компоненты приводят к снижению адаптивной способности организма человека и к ускорению процессов старения. Старение является основным фактором риска ряда хронических заболеваний. Концепция геронтологии, направленная на изучение здоровья человека, в ближайшие десятилетия, вероятно, станет ключевым направлением биомедицины. Ряд заболеваний (сахарный диабет II типа, атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нейродегенеративные заболевания) могут быть предотвращены или, по крайней мере, отсрочены в связи с приемом препаратов геропротекторов, способных замедлять процессы старения.

Цель исследования – провести обзор литературы о геропротекторах, содержащихся в растениях.

Материалы и методы исследования

Материалами для данного исследования стали опубликованные зарубежные и отечественные статьи по данной теме, выпущенные в период с 2016 по 2020 годы. Методология работы представлена анализом и обобщением.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время наиболее активно изучаемыми механизмами, лежащими в основе старения, являются свободно-радикальное окисление и генетические факторы, обуславливающие предрасположенность к различным заболеваниям. Свободно-радикальная гипотеза вызывает наибольший интерес. При старении в большинстве органов возрастает активность ПОЛ (перекисного окисления липидов), продукты которого повреждают биомембраны клеток и приводят к старению организма, вместе с чем снижается антиоксидантная активность, способная бороться с активными формами кислорода.

К геропротекторам относят: антиоксиданты (витамины А, Е и С, каротиноиды,); янтарную кислоту; ингибиторы биосинтеза белка (оливомицин, актиномицин); гормоны (гормон роста, гормоны щитовидной железы,); пептидные биорегуляторы (тималин, эпителиамин); адаптогены; бигуаниды (фенформин, буформин, метформин); некоторые микроэлементы (например, селен) [2]. Перспективным на сегодняшний день считается поиск новых природных источников геропротекторов, в особенности, растительного происхождения.

Традиционно среди растительных препаратов особой популярностью пользуются адаптогены. Эти вещества были известны человеку еще с глубокой древности и по сей день используются в народной китайской медицине и средиземноморских диетах [4]. Наиболее известными адаптогенами принято считать: Андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*), Лакрицу, более известную в России под названием Солодка (*Glycyrrhiza spp.*), Женьшень (*Panax spp.*), Родиолу розовую (*Rhodiola rosea*), а также Лимонник китайский

(*Schisandra chinensis*). Геропротекторные свойства перечисленных веществ хорошо известны, особенно в восточных странах. Препараты, изготовленные на их основе, могут быть полезны в профилактике и лечении вирусных инфекций на всех стадиях прогрессирования воспаления. В зараженных клетках полученные лекарственные средства показали прямые противовирусные эффекты ингибирования репликации. При рассмотрении их влияний на макроорганизм в целом можно было отметить улучшение качества жизни пациентов во время выздоровления [10].

Хорошо известны адаптогенные свойства Свободного колючего (*Eleutherococcus senticosus*), называемого также Сибирским Женьшенем. Полагают, что в частях этого растения содержатся химические вещества, способные регулировать иммунные реакции. Однако до недавнего времени не была ясна равномерность распределения этих веществ внутри растения. При этом в лекарственных целях традиционно используются как корни, так и кора Элеутерококка. Недавний химический анализ доказал неравномерность такого распределения: экстракт корня содержал больше синингина, кофейной кислоты и изофраксидина, чем экстракт коры. В отличие от этого экстракт коры содержал больше сезамина и олеаноловой кислоты. Проведенный фармакологический анализ, в свою очередь, показал, что компоненты *E. senticosus* действительно могут влиять на фенотип иммунных клеток и сигнальные пути, участвующие в клеточном метаболизме и регуляции цитоскелета. Оба экстракта способствовали полимеризации актина, миграции и фагоцитозу использованной в эксперименте *E. coli* активными макрофагами. Другими словами, воздействуя на различные сигнальные системы, оба исследованных экстракта способствовали поляризации макрофагов человека в сторону противовоспалительных фенотипов M2a и M2b [7].

Среди геропротекторов растительного происхождения особо следует выделить Ашваганду (*Withania somnifera*) – известное лекарственное растение, которое использовалось в Аюрведе (традиционной системе индийской народной медицины) на протяжении тысячелетий как Расаяна (омолаживающее средство). В иностранных научных работах оценивалась эффективность применения Ашваганды для лечения шизофрении, хронического стресса, бессонницы, тревоги, обсессивно-компульсивного расстройства, ревматоидного артрита, диабета II типа и мужского бесплодия. Касательно всех этих патологических состояний был получен положительный эффект. Было также доказано, что данное растение благотворно влияет на память и когнитивные функции в целом, а также обладает активностью в отношении фертильности у женщин, стимулирует рост, снижает утомляемость и улучшает качество жизни у онкологических больных, проходящих химиотерапию [9, 12].

В народной медицине также известен терапевтический эффект Козлятника лекарственного (*Galega officinalis*), который применяли для лечения сахарного диабета еще в средневековой Европе [6]. В конце XIX века в экстракте Козлятника лекарственного был обнаружен изоамилен-гуанидин –

один их представителей современного класса бигуанидов. К настоящему времени установлено, что бигуаниды частично имитируют CR–транскрипционный ответ (Calorie Restriction) у мышей и увеличивают среднюю продолжительность жизни. Концепция ограничения калорий, или CR-концепция, считается перспективным методом лечения хронического воспаления, которое характеризует процесс старения организма. Ряд научных работ показал положительное влияние ограничения калорий в рационе лабораторных животных на активность противовоспалительной системы. Кроме того, было обнаружено, что клеточные метаболические пути также нарушаются при старении; однако CR-миметики (т.е. биологические добавки, направленные на ограничение калорийности) восстанавливают эти пути. Такой миметической активностью обладают бигуаниды и полифенолы, повсеместно присутствующие во фруктах и овощах [5, 8].

Наибольшей активностью среди геропротекторов обладают антиоксиданты. Так, например, водорослями видов *Haematococcus pluvialis*, *Chlorella zofingiensis* и *Chlorococcum*, а также дрожжами *Phaffia rhodozyma* продуцируется каротиноид астаксантин, способный снижать уровень глюкозы и инсулина в крови, воздействуя на белок-переносчик GLUT4 и увеличивая чувствительность тканей к ним. Астаксантин также уменьшает атрофию мышц, обладает нейропротекторным действием и может предотвращать фотостарение кожи [11].

Аналог астаксантина, содержащийся в бурых, золотистых и диатомовых водорослях, - фукоксантин – также относится к группе каротиноидов. В отличие от астаксантина, он обладает сильной антиоксидантной способностью, поглощая синглетный молекулярный кислород и свободные радикалы, являясь при этом донором протонов. Кроме того, он более активен в бескислородных условиях, чем астаксантин. Фукоксантин показал себя в качестве геропротектора при увеличении средней продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* до 49% и нематоды *Caenorhabditis elegans* на 27,6% [1]. Каротиноид снижает продукцию провоспалительных медиаторов (ПГ E2 и NO) и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α). Он может индуцировать апоптоз клеток за счет увеличения экспрессии Вах при одновременном снижении экспрессии Bcl-2 в клетках рака шейки матки, клетках рака желудка, клетках рака легких, клетках злокачественной линии глиомы, а также клетках рака мочевого пузыря [10]. Фукоксантин оказывает и нейропротективное действие, снижая оксидативный стресс в клетках микроглии, ингибирует связанные со старением инсулиновый и Akt/TOR сигнальные пути, а также стимулирует выработку митохондриального белка UCP1 в белой жировой ткани, что предотвращает развитие ожирения. Он также ослабляет развитие гипергликемии и гиперинсулинемии путем перемещения белка транспортера глюкозы GLUT4 из цитоплазмы к плазматическим мембранам [3]. Исследования продемонстрировали потенциальную пользу фукоксантина для профилактики

хронических заболеваний, таких как рак, ожирение, сахарный диабет и заболевания печени.

Выводы

Создание потенциальных лекарственных препаратов на основе растительных субстратов с доказанной геропротекторной активностью считается перспективным направлением современной медицинской науки. Увеличение средней продолжительности жизни в нашей стране является одним из приоритетных направлений внутренней политики государства. Таким образом, наличие подобных медикаментов могло бы не только уменьшить частоту «возрастных болезней» среди пожилого населения, но и решить одну из демографических проблем современного общества.

Список литературы:

1. Лашманова Е.А. Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты каротиноидов и флавоноидов у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*: дис. ... д-р. биолог. наук: 14.01.30. - СПб, 2018. – С. 143.
2. Мартынов В.В. Адаптогены и геропротекторы у грибов и водорослей / В.В. Мартынов, М.В. Дуркин, Ю.П. Шучалина и др. // Всероссийская заочная конференция с международным участием «Биологические и географические аспекты экологии человека» (материалы конференции). – 2018. – С. 1-2.
3. Потенциальные геропротекторы / А. Н. Фоменко, Е. Н. Прошкина, А. Ю. Фединцев [и др.]. - Санкт-Петербург: Европейский Дом, 2016. – С. 677.
4. Dakik P. Discovery of fifteen new geroprotective plant extracts and identification of cellular processes they affect to prolong the chronological lifespan of budding yeast / P. Dakik, M.E. Lozano Rodriguez, J.A. Baratang Junio et al. // *Oncotarget*. – 2020. - Vol. 11 - № 23. – P. 2192-2213.
5. Davinelli S. Polyphenols as Caloric Restriction Mimetics Regulating Mitochondrial Biogenesis and Mitophagy / S. Davinelli, D. De Stefani, I. De Vivo, G. Scapagnini // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2020. - № 31(7). – P. 536-550.
6. *Galega officinalis*. [Электронный ресурс]: Режим доступа: // <http://legacy.tropicos.org/Name/13019153> (дата обращения: 20.01.2021).
7. Jin L. A comparative study on root and bark extracts of *Eleutherococcus senticosus* and their effects on human macrophages / L. Jin, M. Schmiech, M.E. Gaafary et al. // *Phytomedicine*. – 2020. - № 68. – P. 1-10.
8. Kim D.H. Anti-aging Effects of Calorie Restriction (CR) and CR Mimetics based on the Senoinflammation Concept / D.H. Kim, E.J. Bang, H.J. Jung et al. // *Nutrients*. – 2020. - № 12(2). – P. 1-25.
9. Mandlik Ingawale D.S. Pharmacological evaluation of Ashwagandha highlighting its healthcare claims, safety, and toxicity aspects / D.S. Mandlik Ingawale, A.G. Namdeo // *Journal of Dietary Supplements*. – 2020. – P. 1-44.

10. Panossian A. The Role of Adaptogens in Prophylaxis and Treatment of Viral Respiratory Infections / A. Panossian, T. Brendler // Pharmaceuticals (Basel). – 2020. - № 13(9). – P. 236.

11. Sztretye M. Astaxanthin: A Potential Mitochondrial - Targeted Antioxidant Treatment in Diseases and with Aging / M. Sztretye, B. Dienes, M. Gönczi, et al. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2019. – P. 1-14.

12. Tandon N. Safety and clinical effectiveness of Withania Somnifera (Linn.) Dunal root in human ailments / N. Tandon, S.S. Yadav // The Journal of Ethnopharmacology. – 2020. - № 255. – P. 1-13.

УДК 616-092

**Дёмин М.Д., Попугайло М.В.
РОЛЬ ГАСТРОМУКОПРОТЕИНА В МЕТАБОЛИЗМЕ
ВИТАМИНА В12**

Кафедра патологической физиологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Demin M.D., Popugaylo M.V.
THE ROLE OF GASTROMUCOPROTEIN IN VITAMIN B12
METABOLISM**

Department of Pathological Physiology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: mddemin00@gmail.com

Аннотация. В статье представлен обзор литературы о механизмах адсорбции и всасывания витамина В12, роли гастромукопротеина, включая патофизиологические изменения при дефекте его рецептора.

Annotation. The article presents a review of the literature on the mechanisms of adsorption of vitamin B12, the role of gastromucoprotein including pathophysiological changes in defect of the intrinsic factor receptor.

Ключевые слова: гастромукопротеин, кобаламин, кубилин, амнион, Синдром Имерслунд-Гресбека.

Key words: gastromucoprotein, cobalamin, cubilin, amnionless, Imerslund-Grasbeck syndrome.

Введение

Гастромукопротеин (внутренний фактор Касла) – термолабильный гликопротеин, который вырабатывается париетальными клетками фундального отдела желудка, и играет важнейшую роль в метаболизме витамина В12 [1].