

ЛЕВЗЕЯ И ПРЕПАРАТЫ НА ЕЕ ОСНОВЕ

Н.П. Тимофеев
КХ “БИО”, Коряжма, Россия; timfbio@atnet.ru

Содержание

Введение

1. Краткая история

2. Препараты

2.1. Фармпрепараты

2.2. Биологически активные добавки

2.3. Сырьевая база

2.3.1. Расчетная потребность

2.3.2. Распространение и биологическая продуктивность

3. Перспективы использования

Литература

Приложение 1. Список основных русскоязычных журнальных публикаций по препаратам левзеи, а также лекарственному началу из нее 20-гидроксиэкдизону (годы и номера)

ВВЕДЕНИЕ

Левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides*: рапонтikum, рапонтик, маралий корень, большеголовник) – уникальный по биологической активности вид растения, отнесенный к категории редких, уязвимых и исчезающих (Соболевская, 1991). Издавна применялся в народной медицине народов Сибири и Монголии; входит в состав сборов, употребляемых при болезнях легких, почек, желтухе, лихорадке и ангине (Red Book of Mongolia, 1987; Постников, 1995). Экстракты ее используются в качестве тонизирующего и стимулирующего средства при функциональных расстройствах нервной системы, умственном и физическом утомлении, ослаблении функций разных органов, как средство от болезней сердечно-сосудистой системы, эндокринных патологий и т.д. (Бендер и др., 1988; Машковский, 1993; Гончарова, 1998; Рабинович, 2000). В 90-е годы нашего столетия особенную популярность приобрел на Западе, где и было создано большинство препаратов на ее основе с участием русских ученых.

1. КРАТКАЯ ИСТОРИЯ

Ботаническое начало растений рода *Rhaponticum* уходит корнями в глубины древней китайской фармакопеи, где они были известны под названием *Radix Echinopsis* или *Loulu* (Guo и Lou, 1992). Лечебное действие “живой легенды восточной медицины”, а также безопасность и отсутствие побочных эффектов при использовании, выдержавшее испытание временем, послужили стимулом для углубленных научных исследований. Первые работы по интродукции вида в бывшем СССР были начаты в конце 20-х годов, а чуть позже (в 40-е и 50-е годы), его фармакологическое и клиническое изучение (Кушке и Алешкина, 1955;

Моисеев и др., 1963; Положий и Некратова, 1986).

Перечень терапевтических показаний, при которых наблюдается положительное воздействие отваров, экстрактов, настоев и биопрепаратов из левзеи, весьма разнообразен (см. прил. 1). Обнаружена способность растения увеличивать порог неспецифической резистентности организма человека и животных к воздействию неблагоприятных факторов как внутренней (стрессы, нарушенный гомеостаз), так и внешней среды (переохлаждение, перегревание, загазованность, шум, влажность, изменение атмосферного давления, облучение ионизирующей радиацией, отравление, патогенная микрофлора и т.д.). Основываясь на универсальной физиологической активности, исследователи отнесли левзею к особой группе растений-адаптогенов, содержащих специфические субстанции, так называемые “гормоны адаптации”, которые защищают организм, в том числе и мозг, от вредных воздействий на клеточном уровне. При различных патологиях они восстанавливают нарушенные его функции до оптимальных уровней, устраняя беспорядки в обмене веществ и энергии (Лазарев, 1962; Брехман И.И., 1980, Hobs, 1996).

Было обнаружено, что основными действующими веществами, обуславливающих биологическую активность растений рода *Rhaponticum*, выступают фитоэкдистероиды (Абубакиров, 1975; Вересковский и др., 1983; Балтаев и др., 1987), где основная массовая доля приходится на 20-гидроксиэкдизон (20E, ecdysterone, beta-ecdysone, polypodin A, crustecdysone; Merck Index, 1983). 20-гидроксиэкдизон присутствует во всех органах растения, в том числе надземных, и является причиной разнообразных положительных физиологических эффектов у человека и теплокровных животных (Ахрем и Ковганко, 1989; Володин и др., 1993), в том числе анаболической активности (Отака и др., 1969; Сыров и Курмуков, 1976).

Последнее было важным открытием, предопределившим высокий спрос на препараты из левзеи на многие годы вперед. Дело в том, что в отличие от синтетических стероидов, высокая расположенность к синтезу белка при приеме 20-гидроксиэкдизона не сопровождается опасными для жизни последствиями. Это оказалось достойной такому популярному, но запрещенному из-за своей токсичности средству, как дианабол (methandrostenolon, anabol, reforfit, nerobol, pronabol и т.д.), используемого в скоростных и силовых видах спорта (Chernnykh и др, 1988;. Сыров и др., 1997; Португалов, 1997).

Химически чистая субстанция (20-гидроксиэкдизон), извлекаемая из корней левзеи в виде белого с кремоватым оттенком кристаллического порошка, была запатентована под наименованием “экдистен” (Абубакиров и др., 1980). В дальнейшем она послужила для приготовления лекарственной формы (Куракина и Булаев, 1990; РЛС России, 1993-1998), а также начинкой для разнообразных по форме и содержанию биологически активных добавок.

2. ПРЕПАРАТЫ

2.1. Фармпрепараты

В официальной медицине нашли лишь несколько лекарственных средств на основе *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Пјин, все они изготовлены из корневищ:

1. Спиртовой экстракт из корневищ с корнями левзеи или, то же самое – левзеи экстракт жидкий (*Extractum Leuzeae fluidum*), на 70 % этиловом спирте. Назначают по 20-30 капель 2-3 раза в день. Выпускают во флаконах по 40 мл.

2. “*Leuzeae kvarку*” (леузея-капли). Выпускается *Slovakfarma*. Назначают из расчета 1 капля на 1 кг массы тела в сутки, разделив дозу в 2-3 приема. Флаконы по 50 мл. Длительность приема приблизительно 1 месяц. Курс лечения рекомендуется повторить 3-4 раза в год.

3. Корневище с корнями левзеи (маральего корня). Таблетки из тонкоизмельченного корня по 0.5 г. Принимают в виде настоя (1 таблетка на полстакана воды) 3 раза в день.

4. “АНКИР-Б”. Таблетки МКЦ (целлюлозы микрокристаллической) с порошком корневищ и корней левзеи по 0.5 г. Дозировка: по 3-5 таблеток утром и в полдень, в течение месяца.

5. “Экдистен” (*Ecdistenum*). Таблетки по 0.005 г. (содержащие 4.3 мг 20-гидроксиэкдизона), в упаковках по 30 шт. Принимают по 1-2 таблетке 3 раза в день, в течение 15-20 дней. Высшие дозы для взрослых: разовая 0.025 г, суточная 0.1 г.

2.2. Биологически активные добавки

Экдистен оказался очень эффективным и удобным для потребления, но чрезвычайно дорогим и недоступным для широким масс населения фармпрепаратом. Достаточно сказать, что действующее вещество 20-гидроксиэкдизон при химической чистоте свыше 95 % различными фирмами (*Latoxan*, *Aldrich-Sigma*) на мировом рынке предлагается по цене 3.5-6.0 у.е. за 1 мг (*Fluka*, 1990; *Northen*, 1996). Клинические испытания в острых опытах показали, что даже самые большие дозы 20-гидроксиэкдизона не вызывают смертности животных. Порог ЛД₅₀, с которого начинаются некоторые негативные реакции организма, варьирует в пределах от 6 до 9 г/кг массы тела (*Matsuda* и др., 1970; *Ogawa* и др., 1974). Последнее обстоятельство, делая его безопасным для потребления, открыло новые пути для использования в качестве пищевой добавки.

Комбинируя действующее начало экдистена с другими ингредиентами, разработчики выпускают на рынок все новые и разносторонние по практическому приложению коммерческие продукты (фирмы *Gero Vita*, *LifeScience Technologies*, *Mirra*, *Natural Elixir*, *Northen Biochemical Company*, *Cytodyne Technologies* и т.д.). Обычно фирмы предлагают

целый клон биопрепаратов на основе извлеченного из корней левзеи химически чистого 20-гидроксиэкдизона, различающихся некоторыми изменениями в формуле. В качестве компонентов выступают экстракты других адаптогенных, витаминоносных и эфиромасличных растений, микро- и макроэлементы, шоколад, ваниль, липиды, мед, цветочная пыльца, нейтральные наполнители; иногда примешивается 20-гидроксиэкдизон, извлеченный из других экдистероидсодержащих растений (*Pfaffia paniculata*, *Polypodium vulgare* и *P. decumanum* и т.д.).

Разнообразие продуктов ориентировано на следующие сегменты рынка:

а) здоровье человека (антидепрессанты и иммуно-стимуляторы, секс-комфорт), физическая культура (профессиональный и любительский спорт, культуризм), косметика и парфюмерия;

б) отрасли, связанные с производством животноводческой продукции (пушное звероводство, конный спорт, шелководство, пчеловодство), защитой урожая растениеводческой продукции от насекомых-вредителей (плодовое садоводство, лесная и амбарная энтомология), биотехнология.

Традиционен потребительский сектор рынка препаратов, основанный на их иммуно-стимулирующем эффекте – они необходимы основной массе населения для поддержания общего тонуса организма, устранения расстройств, связанных с нарушением обмена веществ и менструального цикла, реабилитации в послеоперационный период, выздоровления после тяжелой болезни; в них нуждаются работники умственного труда, деятельность которых связана с необходимостью запоминания большого массива информации, сосредоточения внимания и проявления точности.

Действующее начало левзеи активно влияет на метаболические процессы, связанные с синтезом белка и расходом энергии на клеточном уровне, что в свою очередь, эффективно сказывается на устранении усталости мышц в ходе напряженных физических нагрузок. Поэтому предлагается ряд препаратов, предназначенных для приобретения силы и выносливости в профессиональном спорте, для наращивания мышечных волокон в бодибилдинге (Гаджиева и др., 1995). Наряду со спортивной, адаптогены важное место занимают в морской, космической и военной медицине для преодоления запредельных физических и интеллектуальных нагрузок у нормального здорового человека (Сейфулла, 1994).

Благоприятное влияние на психо-эмоциональное состояние личности, сердечно-сосудистую систему и динамическую работоспособность организма положено в основу препаратов для улучшения половой функции и усиления либидо. Основываясь на свойстве экдистероидов усиливать циркуляцию крови в капиллярных сосудах, улучшать ее

физический и химический состав, ускорять регенерацию клеток эпидермиса и роговицы, предложены косметические изделия для усиления роста (восстановления) волос на голове, заживления ран и язв, лечения ожогов, устранения морщин, омоложения и защиты кожи от ультрафиолетового солнечного облучения (Meubeck и др., 1997; Ковлер и др., 1998).

По форме выпуска эдистероидсодержащие препараты из *Rhaponticum carthamoides* представлены в виде таблеток, капсул, жидких во флаконах и сухих в виде фиточая экстрактов, тонирующих напитков, кремов, бальзамов, лосьонов и шампуней. Для спорта и общей адаптации организма выпускаются, например: ratibol (ратибол), leveton (леветон), Prime 1, Prime Plus (Прайм Плас), Prime Perfect, Brekhman's Gold (Стресс-Аут-1), Adaptogenic Formula (Стресс-Аут-2), Adaptogenol, Russ Olympic (Русс-Олимпик), Golden Tajga Tea, Triboxin, Cytodyn ZM, FirmEase и т.д. Для секс-комфорта: Prime Passion, Hercules, Mirra-Lion, Mirra-Liones, Геракл и т.п. Экстракт корней является компонентом тонирующего безалкогольного напитка "Саяны". Для домашних животных предназначены Adapt-O-Pet, EgunieGold и т.д.

Запатентовано использование эдистероидов в составе культуральной среды человеческих клеток, используемых при трансплантации человеческих органов или кожи (Tsuji и др., 1999). Предложены антипаразитарные средства для борьбы с вредными нематодами. Недавно появились в продаже экологически чистые инсектициды нового поколения компании Rohm and Haas, в частности Confirm 2F, Confirm 240, предназначенных для борьбы с гусеницами яблонной плодовой жоржки и личинками листогрызущих вредителей в плодовых садах.

2.3. Сырьевая база

2.3.1. Расчетная потребность. Объединяющим для всех вышеназванных препаратов является то, что базисной величиной служит средняя суточная доза 20-гидроксиэкидизона в пределах 5-20 (0.3-80.0) мг на 1 кг веса тела (Кузьмицкий и др., 1990; Гаджиева и др., 1995; Meubeck и др., 1997; Tsuji и др., 1999).

Для человека весом 50-70 кг потребность его для прохождения рекомендуемого месячного курса составляет 10-30 г. Производственный выход 20-гидроксиэкидизона с 1 кг корней с корневищами левзеи равен 0.05 % или 0.5 г (Маматханов и др., 1980). Дальнейшие расчеты показывают, что потребность среднестатистического человека, исходя из 3 курсов в течение календарного года, составляет около 120 кг сухих корневищ. Таким образом, при использовании корневищ из естественных источников для извлечения химически чистой субстанции на каждые 3 человека необходимо иметь 1 га естественных плантаций в год. На 15 млн человек требуется ежегодно 5 миллионов гектаров.

2.3.2. Распространение и биологическая продуктивность. Какова же величина продуктивности *Rhaponticum carthamoides* в культуре и естественных местах произрастания?

В природе вид имеет ограниченный ареал распространения, располагающийся почти целиком на территории бывшего СССР, в его среднеазиатско-южносибирской части – Алтае-Саянской горной области, Забайкалье, Средней Азии и Казахстане (Положий и Некратова, 1986; Постников, 1995). Наиболее плотные популяции встречаются в субальпийском поясе, на высоте 1400-1800 м над ур.м. (Некратова, 1992). Жизненный цикл растения длится 50 лет и более, в наиболее благоприятных условиях и до 75-150 лет. Средний относительный возраст особей 25-35 лет, зацветает левзея в природных условиях на 5-7-м году жизни (Сосков, 1959).

Общая продуктивность подземных органов колеблется в диапазоне 80-1500 кг/га сухого вещества (Атлас ареалов, 1986). Наибольшие площади субальпийских лугов заняты ценозами, где масса корневищ составляет около 330 кг/га. Встречаются отдельные фрагменты чистых зарослей (в возрасте до 50 лет) с самой высокой биомассой в ценокомплексе – до нескольких тонн корневищ на 1 га (Положий и Некратова, 1986). Сухая масса 1 корневища равна 71-104 г (Синицина, 1988). Годичный прирост подземной массы составляет 120 кг/га на субальпийских и 5-8 кг/га в лесных злаково-высокотравных лугах (Триль и Паршутина, 1987).

После эксплуатации дикорастущие заросли восстанавливаются крайне медленно. На субальпийских лугах время восстановления занимает более 20 лет, а на лесных лугах 40-50 лет (Сахарова, 1980). Установлено, что только за период с 1976-1978 по 1987 год в результате несанкционированного изъятия запасы сырья в наиболее доступных районах Горного Алтая и Кузнецкого Алатау сократились в 8-10 раз (Некратова, 1992). Численность представителей вида резко уменьшилась в результате бессистемного использования и в Восточно-Казахстанской области (Лукашов и др., 1993).

В условиях культуры длительность онтогенеза обычно не превышает 5-6 лет, а в полевых производственных условиях она еще короче и завершается в течение несколько лет. Биологическая продуктивность подземных органов составляет: у особей 41-125 г, с 1 га площади 2.7-5.3 т (Постников, 1969, 1995; Моисеев и др., 1979; Головкин и др., 1996).

3. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

После выкопки корневищ можно считать, что данная популяция потеряна навсегда. Зачисление в Красную книгу не может спасти положение, так как очевидна невозможность обеспечения охраны дикорастущих популяций от нерегламентированных заготовок. Понятно,

что выход из данной ситуации может быть разрешен только путем создания промышленно возделываемых плантаций.

Для масштабного производства должны быть источники технологичного и возобновляемого растительного сырья, которыми не могут быть корневища. Заготовка их является весьма трудоемким процессом, основана на ручном труде и ведет к уничтожению особей. Даже более высокая, на порядок, продуктивность в условиях культуры не меняет ситуацию, к тому же создание сырьевой базы экидистероидсодержащих растений имеет свои сложности – не могут десятки гектаров этой культуры возделываться в каждом хозяйстве (Тимофеев, 1996, 1997а; Мишуров и Тимофеев, 1999). В частности, культивирование левзеи связано с большими проблемами по выживаемости в ценозе (Кушке и Алешкина, 1955; Трулевич, 1991; Постников, 1999), получения качественных семян (Черник, 1983; Тихонова и др., 1997), не позволяющими создавать крупные промышленные плантации.

Таким образом, путь этот (масштабное использование корневищ) является тупиковым.

Надземная биомасса левзеи по биологической активности не уступает корневищам, и за небольшими исключениями, содержит те же самые вещества, что и корневища (Растительные ресурсы, 1993). Она не токсична и может использоваться без ограничений (Постников, 1969; Koudela; Selepsova, 1995). В последние годы разработаны научные основы создания агропопуляций и оптимизирована технология возделывания левзеи с высокой продуктивностью фитомассы в качестве промышленно возделываемого лекарственного растения. Исследованы особенности жизненного цикла в искусственно созданных популяциях; выявлены факторы, влияющие на устойчивость в ценозе; установлена структура биомассы и динамика накопления 20-гидроксиэкидизона в отдельных органах в онтогенезе; определены оптимальные сроки заготовки растительного сырья, биопродуктивный потенциал вида по целевым веществам, а также экономические составляющие производства (Тимофеев и др., 1997а, 1998, 1999). Все это открывает возможности для создания новых, высокоактивных фармпрепаратов из левзеи.

Литература

1. Абубакиров Н.К. Экидистероиды – гормоны линьки насекомых. – Химия и жизнь, 1975, № 11. – С. 57.
2. Абубакиров Н.К., Султанов М.В., Сыров В.Н., Курмуков А.Г., Балтаев У.А., Новосельская И.Л., Маматханов А.В., Горович М.В., Шакиров Т.Т., Шамсутдинов И., Якубова М.Р. и Генкина Г.Л. Тонизирующий препарат, содержащий фитоэкидистероиды (экидистен). – Патент СССР 1312774; 0604 1980.
3. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. – М., 1986. – С. 263.
4. Ахрем А.А., Ковганко В.В. Экидистероиды: химия и биологическая активность. – Минск: Наука и техника, 1989. – 327 с.
5. Балтаев У.А., Абубакиров Н.К. Фитоэкидистероиды *Rhaponticum carthamoides* // Химия природных соединений, 1987, № 5. – С. 681-684.
6. Бендер К.И., Гоменюк К.А., Фрейдман С.А. Указатель по применению лекарственных растений в научной и народной медицине. – Саратов: Изд-во СГУ, 1988. – 112 с.
7. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. – М., 1980.
8. Вересковский В.В., Чекалинская И.И., Пашина Г.В. Динамика содержания экидистерона у видов рода

- Rhaponticum Ludw.* // Растительные ресурсы. – 1983. Т. 19. Вып. 1. – С.60-65.
9. Володин В.В., Мишуров В.П., Колегова Н.А., Тюкавин Ю.А., Портнягина Н.В., Постников Б.А. Экдистероиды растений семейства *Asteraceae*. Сыктывкар, 1993. – 20 с. (Научные доклады) / Коми научный центр УрО РАН. Вып. 319.
 10. Гаджиева Р.М., Португалов С.Н., Панюшкин В.В., Кондратьева И.И. Сравнительное изучение анаболизирующего действия препаратов растительного происхождения экдистена, леветона и “Прайм-Плас” // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995, № 5. – С. 46-48.
 11. Головки Т.К., Гармаш Е.В., Куренкова С.В., Табаленкова Г.Н., Фролов Ю.М. Рапонтик сафлоровидный в культуре на Европейском Севере-Востоке (эколого-физиологические исследования) / Коми научный центр УрО РАН. – Сыктывкар, 1996. – 140 с.
 12. Гончарова Т.А. Энциклопедия лекарственных растений (лечение травами): В 2-х тт. Т.1. – М.: Изд. Дом МСП, 1998. – 560 с.
 13. Ковлер Л.А., Володин В.В., Пшунетлева Е.А. Экдистероидсодержащие липосомы и их характеристика // Научные доклады Коми НЦ УрО РАН. Вып. 407. – Сыктывкар, 1998. – 18 с.
 14. Кузьмицкий Б.Б., Голубева М.Б., Конопля Н.А., Ковганко Н.В., Ахрем А.А. Новые перспективы в поиске иммуномодуляторов среди соединений стероидной структуры // Фармокология и токсикология.–1990, № 3. – С. 20-22.
 15. Куракина И.О., Булаев В.М. Экдистен – тонизирующее средство в таблетках по 0,005 г // Новые лекарственные препараты. – 1990, Вып. 6. – С. 16-18.
 16. Кущке Э.Э., Алешкина Я.А. Левзея сафлоровидная. – М.: Медгиз, 1955. – 11 с.
 17. Лазарев Н.В. Актуальные вопросы изучения действия адаптогенов, в том числе препаратов элеутерококка колючего // Тез. докл. симпоз. по элеутерококку и женьшеню. – Владивосток, 1962. – С. 7-9.
 18. Лукашов В.Н., Островский М.Н., Жумагулов Ж.Ж. Рапонтик сафлоровидный на юге-востоке Казахстана // Материалы VII Всероссийского симпозиума по новым кормовым растениям. – Сыктывкар, 1993. – С. 95-96.
 19. Маматханов А.У., Шамсутдинов М.-Р.И., Шакиров Т.Т. Выделение экдистерона из корней *Rhaponticum carthamoides* // Химия природных соединений. – 1980, № 3. – С. 528-529.
 20. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. Часть 1. – М.: Медицина, 1993.– 736 с.
 21. Мишуров В.П., Тимофеев Н.П. Актуальные задачи по созданию, культивированию и использованию сырьевой базы экдистероидсодержащих растений // Материалы IX Международного симпозиума по новым кормовым растениям – Сыктывкар, 1999. – С. 121-123.
 22. Моисеев К.А., Вавилов П.П., Болотова В.С., Космортов В.А. Новые перспективные силосные растения в Коми АССР. – Сыктывкар, 1963. – 240 с.
 23. Моисеев К.А., Соколов В.С., Мишуров В.П., Александрова М.И., Коломийцева В.Ф. Малораспространенные силосные растения. – Л.: Колос, 1979. – 328 с.
 24. Некратова Н.А. Изучение ценокомплексов дикорастущих сырьевых растений как одна из задач ботанического ресурсосведения [на примере *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin] // Растительные ресурсы. – 1992. Т. 28. Вып. 2. – С. 1-13.
 25. Положий А.В., Некратова Н.А. Рапонтик сафлоровидный – *Rhaponticum carthamoides* (Willd) Pjin // Биологические особенности растений, нуждающихся в охране. – Новосибирск, 1986. – С. 198-226.
 26. Португалов С.Н. Реальные заменители анаболических стероидов // Качай мускулы. – 1997, № 7.
 27. Постников Б.А. Маралий корень и перспективы его использования в народном хозяйстве // Растительные ресурсы. – 1969. Т. 5. Вып. 2. – С. 247-254.
 28. Постников Б.А. Маралий корень и основы введения его в культуру. – Новосибирск, СО РАСХН, 1995. – 276 с.
 29. Постников Б.А. Биотехнологические аспекты создания промышленных плантаций марального корня // Эколого-популяционный анализ кормовых растений естественной флоры, интродукция и использование. Материалы IX Международного симпозиума по новым кормовым растениям. – Сыктывкар, 1999. – С. 156-157.
 30. Рабинович А.М. Лекарственные растения на приусадебном участке: Возделывание и применение в медицине и ветеринарии. – М.: Изд. Дом МСП, 2000. – 329 с.
 31. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Т.7. Сем. *Asteraceae*. – СПб.: Наука, 1993. – С. 161-163.
 32. Регистр лекарственных средств России. – М.: ИНФАРМХИМ, 1993. – 1006 с. / Дополнение. – 1994. – 496 с.
 33. Регистр лекарственных средств России 1997/98. – М.: Ремако, 1997. – 880 с.
 34. Сахарова Н.А. Ресурсы и биологические основы рационального использования некоторых лекарственных растений Кузнецкого Алатау: Автореф. ...канд. биол. наук. – Томск, 1980. – 23 с.
 35. Сейфулла Р.Д. Применение лекарственных средств здоровым человеком // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1994. № 4. – С. 3-6.
 36. Синицина В.Г. Продуктивность рапонтикума сафлоровидного в некоторых фитоценозах хр. Азатау // Актуальные вопросы ботаники в СССР. Тезисы докладов VII делегатского съезда Всесоюзного ботанического общества. – Алма-Ата, Наука, 1988. – С.301-302.
 37. Соболевская К.А. Интродукция растений в Сибири. – Новосибирск, Наука, 1991. – 184 с.
 38. Сосков Ю.Д. Некоторые биологические особенности *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin // Ботанический

- журнал. – 1959. Т. 44. № 4. – С. 507-513.
39. Сыров В.Н., Курмуков А.Г. Анаболическая активность фитостероидов, выделенного из *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin // Фармакология и токсикология. – 1976, № 6. – С. 690-693.
 40. Сыров В.Н. и др. Результаты экспериментального изучения фитостероидов в качестве стимулятора эритропоэза у лабораторных животных // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997, № 3. – С. 41-44.
 41. Тимофеев Н.П. Рапонтик сафлоровидный: Прикладные аспекты биохимической экологии возделывания // Материалы IV Международной научно-практической конференции "Селекция, экология, технология возделывания и переработки нетрадиционных растений". – Симферополь, Таврия, 1996. – С. 211-213.
 42. Тимофеев Н.П. Устойчивость *Rhaponticum carthamoides* в агроценозе // Интродукция растений на Европейском Северо-Востоке. – Сыктывкар, 1997а. – С. 103-109. (Тр. Коми науч. центра УрО Российской АН; № 150).
 43. Тимофеев Н.П. Технология и экономика возделывания *Rhaponticum carthamoides* в качестве сырьевого источника 20-гидроксиэктона // II Международный симпозиум "Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования". – Пушкино, 1997б. Т. 5. – С. 880-882.
 44. Тимофеев Н.П., Володин В.В., Ю.М. Фролов. Распределение 20-гидроксиэктона в структуре биомассы наземной части *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin // Растительные ресурсы. – 1998. Т. 38. Вып. 3. – С. 63-69.
 45. Тимофеев Н.П. Биологические основы введения в культуру *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin // III Международный симпозиум «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования». Т. 3. – Пушкино, 1999. – С. 305-307.
 46. Тихонова В.Л., Кружалина Т.Н., Шугаева Е.В. Влияние замораживания на жизнеспособность некоторых культивируемых лекарственных растений // Растительные ресурсы. – 1997. Т.33. Вып.1. – С. 68-74.
 47. Триль В.М., Паршутин Ф.В. Запасы сырья *Poligonum Distorta* L. и *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin в Кузнецком Алатау (Кемеровская область) // Растительные ресурсы. – 1987. Вып. 3. – С. 374-381.
 48. Трулевич Н.В. Эколого-фитоценологические основы интродукции растений. – М.: Наука, 1991. – 216 с.
 49. Черник В.Ф. Биологические особенности развития семян травянистых интродуцентов: Автореф. дис...канд. биол. наук. – М., 1983. – 22 с.
 50. Chermnykh NS et al. The action of methandrostenolone and ecdysterone on the physical endurance of animals and on protein metabolism in the skeletal muscles // Farmakol Toksikol. – 1988. V. 51(6). – P. 57-60.
 51. Fluka. Chemika, biochemica 1990/1991 // Fluka Chemic AG. 1990. – P. 556.
 52. Guo D, Lou Z. Textual study of Chinese drug *Loulu* // Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih. – 1992. Oct. V. 17 (10). – P.579-81, 638.
 53. Hobbs, Christopher. Adaptogens – Herbal Gems to Help Us Adapt. – Let's Live Magazine, 1996.
 54. Koudela K., Tenora J., Bajer J., Mathova A., Slama K. Stimulation of growth and development in Japanese guinea pigs after oral administration of ecdysteroid-containing diet // Eur. J. Entomol. – 1995. Vol. 92. – P. 349-354.
 55. Matsuda H., Kawaba T., Yamamoto Y. Pharmacological studies of insect metamorphosing steroids from *Achyranthis radix*. Folia Phamac. Jap. – 1970. V. 66. – P. 551-563.
 56. Merck Index, 10th Edition, 1983. – P. 505.
 57. Meybeck et al. Use of an ecdysteroid for the preparation of cosmetic or dermatological compositions intended, in particular, for strengthening the water barrier function of the skin or for the preparation of a skin cell culture medium, as well as to the compositions. – US Patent 5,609,873. – March 11, 1997.
 58. Northen Biochemikal Company 1996 // Workshop on phytoecdysteroids. – Syktyvkar, Komi Sci Centre Ural Division RAS, 1996. – P. 89.
 59. Ogawa S., Nishimoto N., Matsuda H. Pharmacology of ecdysones in Vertebrates // Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophyly. – Springer-Verlag, Berlin, 1974. – P. 341-344.
 60. Otaka T. et al. Stimulation of protein synthesis in mouse liver by ecdysone. – Chem. Pharm. Bull., 1969. – V. 17 (1). – P. 75-81.
 61. Red Book of Mongolia, 1987.
 62. Selepcova L., Sommer A., Vargova M. Effect of feeding on a diet containing varying amounts of *Rhaponticum carthamoides* hay meal on selected morphological parameters // Eur. J. Entomol. – 1995. Vol. 92. – P. 391-397.
 63. Tsuji et al. Blood flow amount-improving agent comprising steroid derivative and cosmetic using same. – US Patent 5,976,515. – November 2, 1999.

Приложение 1

**Список основных русскоязычных журнальных публикаций по препаратам левзеи,
а также лекарственному началу из нее 20-гидроксиэктона (годы и номера)**

Биологические науки: 1984-11.
Биохимическая фармакология: 1971-20.
Бюллетень экспериментальной биологической медицины: 1991-10.
Вестник Академии наук БССР: 1980.

Вестник Российской Академии медицинских наук: 1999-5.
Военно-медицинский журнал: 1992-8; 1998-7; 1999-3,6.
Вопросы медицинской химии: 1978-4; 1982-3; 1986-1,5; 1994-4.
Вопросы онкологии: 1992-9.
Доклады Академии наук: 1992-3; 1998-5.
Доклады Академии наук Узбекской ССР: 1989.
Журнал невропатологии и психиатрии: 1995-4.
Качай мускулы: 1997-5,7.
Медико-фармацевтический вестник: 1996-6.
Медицинский журнал Узбекской ССР: 1988-10.
Научные доклады высшей школы биологической науки: 1985-9.
Проблемы эндокринологии: 1987-4; 1989-5,6.
Растительные ресурсы: 1969-5; 1998-3,4; 1999-1,2.
Украинский биохимический журнал: 1979-5; 1992-1,2,4,5; 1993-5,6; 1994-5; 1996-3,5; 1997-3; 1998-6; 1999-3.
Фармакология и токсикология: 1976-6; 1986-3,4; 1988-6; 1990-3; 1991-1,4.
Фармакология природных веществ: 1978.
Физиология растений: 1998-3.
Химико-фармацевтический журнал: 1993-3.
Химия природных соединений: 1980-5; 1983-5; 1987-5.
Экспериментальная и клиническая фармакология: 1992-2,3; 1994-5; 1995-5; 1996-1; 1997-3,5,6; 1998-1,3,6.