

ЛЕВЗЕЯ САФЛОРОВИДНАЯ: ПРОБЛЕМЫ ИНТРОДУКЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК

Н.П.Тимофеев
КХ «БИО», Коряжма, Россия
timfbio@atnet.ru

РЕФЕРАТ

Левзея сафлоровидная – *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjlin – растение редкое и исчезающее, обладающее уникальными свойствами. Содержит биостимуляторы – фитостероиды и занимает выдающееся место среди других адаптогенов по способности предупреждать начало развития множества болезней, эффективно снимать чрезвычайно широкий круг патологий.

Применение препаратов левзеи не имеет возрастных и сезонных ограничений. Безопасность и отсутствие побочных эффектов при их использовании выдержало испытание временем пяти тысячелетий в практике восточной медицины. Немаловажно и то, что они прекрасно сочетаются с классическими медикаментозными средствами. Пищевые добавки из левзеи используются как антидепрессанты и иммуно-стимуляторы, концентраты психической энергии, физической и половой силы, в качестве противовоспалительных, антиболевых и ранозаживляющих средств.

Являются причиной анаболического эффекта у позвоночных, стимулируя биосинтез протеина в мышечных тканях. Применяются в качестве средств высокой технологий во многих отраслях медицины, биотехнологии и сельского хозяйства. До сих пор причиной недоступности для широких масс было отсутствие культивируемой сырьевой базы.

Сегодня разработаны технологии, способствующие естественному биосинтезу экидистероидов в искусственном ценозе; устранены проблемы, ведущие к утрате высокоактивных фракций в процессе заготовки и переработки. Созданы новые, обладающие высочайшей активностью фармпрепараты (суточные дозы 0.5-10.0 мкг/кг биомассы или $10^{-12} \dots 10^{-11}$ М по 20-гидроксиэкидизону).

**LEUZEA CARTHAMOIDES (WILLD.) ILJIN:
INTRODUCTION QUESTIONS AND APPLICATION PROSPECTS
AS BIOLOGICALLY ACTIVE COMPONENTS**

N.P. Timofeev
“*BIO*”; *Koryazhma, Russia*
timfbio@atnet.ru

ABSTRACT

Rhaponticum carthamoides (Willd.) Iljin is a rare and threatened plant of unique properties. It contains biostimulators, phytoecdysteroids, and takes a prominent position among other adaptogens by its ability to prevent many diseases, efficiently cure a great number of pathologies.

The preparations of *Leuzea* do not have any age or seasonal restrictions. Their safety and the absence of side effects have stood a five-thousand-year test of usage in East medicine. Moreover, they are excellently combinable with classical drugs. Food components from *Leuzea* are used as antidepressants and immunostimulators, concentrators of psychical energy, physical and sexual strength, anti-shock, -pain and wound-healing remedies.

The preparations cause an anabolic effect in vertebrates by stimulating the protein biosynthesis in muscle tissues. They are used as high technology means in numerous medicine, biotechnology, and agriculture fields. Till recent time, their inaccessibility for most people lied in absence of a cultivated source of raw materials.

At present, there are technologies contributing to natural ecdysteroid biosynthesis in an artificial cenosis; problems with loosing highly-active fractions during crop selection and treatment are solved. New highly-active pharmpreparations have been developed (daily doses 0.5-10.0 µg/kg biomass or 10^{-12} ... 10^{-11} M, if 20-hydroxyecdysone).

Note:

The paper was published in Russia in the following editions:

1. *Timofeev N.P. Leuzea carthamoides: Introduction questions and application prospects as biologically active components // Netraditsionnye prirodnye resursy, innovatsionnye tekhnologii i produkty. Collected proceedings. Is. 4. – Moscow, RANS, 2001. – P. 108-134.*
2. Electronic scientific library *SciTecLibrary*
<http://www.sciteclibrary.com/rus/catalog/pages/1502.html>

ЛЕВЗЕЯ САФЛОРОВИДНАЯ: ПРОБЛЕМЫ ИНТРОДУКЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК

Н.П.Тимофеев
КХ «БИО», Коряжма, Россия
timfbio@atnet.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Уникальность растения-адаптогена
 - 1.1. Действующие вещества – экидистероиды
 - 1.2. Физиологическая активность
 - 1.3. Сфера использования препаратов левзеи
2. Проблемы и пути их решения
 - 2.1. Сырьевая база экидистероид содержащих препаратов
 - 2.2. Надземная фитомасса вместо корневищ
 - 2.3. Проблемы технологии производства лекарственного сырья
3. Достижения науки – в производство.
 - 3.1. Фармпрепараты нового поколения
 - 3.2. Наши предложения

Литература

Приложения:

- Приложение 1. Химическая структура и характеристика 20-гидроксиэкидизона
Приложение 2. Результаты клинических и производственных испытаний новых препаратов левзеи (анаболический и иммуно-стимулирующий эффекты)

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина кажется нам всемогущей. Сведения о десятках тысяч болезней и сотнях тысяч симптомов, использование последних достижений химии и физики, делающими еще более дифференцированными и трудно понимаемыми процессы, происходящие в организме. Бесконечной чередой мелькают новые лекарства. И кажется, что нет пределу совершенства новых препаратов. Мы приобретаем предлагаемые нам средства, не ведая об истинной их действенности, но веруя, что эти еще лучше, чем те, что были вчера. Но человеку уже много миллионов лет и биология его не меняется ежедневно. Значит, суть не в изобретении новых лекарств, а в несовершенстве старых. Давайте вспомним, много ли средств, которые появились два-три года, десять лет назад и были бы эффективны и сегодня. Их совсем немного, и все они простые вещества.

А есть ли на свете уникальные вещи из фармакопеи, которые находятся в употреблении человека века и даже тысячелетия? Каждый ответит, что если и есть, то их единицы. Одна из них – левзея, неувыдаемая “легенда восточной медицины”, которому ученые предсказывают “будущее зеленой медицины XXI века” (Slama, 1993).

Ботаническое начало растений рода *Rhaponticum* уходит корнями в глубины древней восточной медицины, где они практиковались еще более пяти тысяч лет назад под названием *Lou lu* (Guo и Lou, 1992). Среди трех видов наибольшую известность приобрели

рела левзея сафлоровидная – *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjij, отнесенный к категории редких, уязвимых и исчезающих (Соболевская, 1991; Флора Сибири, 1997). Это многолетнее (до 75-150 лет) травянистое, полурозеточное растение, обитающее в субальпийских высокогорных лугах (Постников, 1995).

Фармакологическое использование левзеи не прерывалось со времен древней китайской, тибетской и монгольской медицины до наших дней. В разные времена и в разных местах она была известна также под наименованием *Sinops*, *Radix Echinopsis*, *Cnicus*, *Stemmacantha*, *Swiss centaury*, *Leuzea*, *рапонтик*, *рапонтикум*, *маралий корень*, *большеголовник*. 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). Препараты левзеи занесены в Государственный реестр лекарственных средств (Лекарственные растения и сырье, 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 (Машковский, 1993; Рабинович, 2000).

Наибольшую знаменитость левзея приобрела в последние десятилетия в качестве адаптогена – широко известно ее стимулирующее действие, как на центральную нервную систему, так и функции организма в целом. Адаптогены, не оказывая резко выраженного влияния, наиболее эффективны при пограничных расстройствах, в качестве средств поддерживающей терапии, при перенапряжении и перенесенных заболеваниях, общем ослаблении организма – при различных патологиях они восстанавливают нарушенные его функции до оптимальных уровней, устраняя беспорядки в обмене веществ и энергии. Повышают эффективность функционирования внутренних регуляторов гомеостаза и ставят предупреждающий заслон отклонениям в организме от нормы. Значительно увеличивают выносливость человека в процессе физических и психических нагрузок, защищают организм, в том числе мозг, от вредных воздействий на клеточном уровне (Брехман, 1980; Hobbs, 1996).

Препараты левзеи малотоксичны, при соблюдении необходимых условий хорошо переносятся больными, в том числе людьми пожилого возраста. Во врачебной практике имеют преимущество перед другими средствами как растительного (*женьшень*, *элеутерококк*, *лимонник*, *солодка*, *родиола*, *эхинацея*, *сума* и т.д.), так и синтетического происхождения по эффективности действия, возможностью использования при широком круге патологий (Яковлев и др., 1990; Новиков и др., 1992; Miller, 1998). Применение их не имеет возрастных и сезонных ограничений, допускается многократная передозировка без последствий.

Лечебное действие “живой легенды восточной медицины”, а также безопасность и отсутствие побочных эффектов при применении, выдержавшее испытание временем, послужили стимулом для углубленных научных исследований. В конце 20-х годов были начаты первые работы по переносу вида в культуру, а в 40-50-е годы его фармакологическое и клиническое изучение (Кушке и Алешкина, 1955; Положий и Некратова, 1986).

Особую популярность левзея завоевала в 90-е годы в странах Запада, где было положено начало ее использования широкими массами населения в качестве пищевой добавки. На потребительском рынке присутствуют разносторонние по практическому приложению коммерческие продукты фирм *Gero Vita*, *Natural Elixir*, *LifeScience Technologies*, *Cytodyne Technologies*, *Mirra*, и т.д., базирующиеся на извлечениях из корневищ левзеи и различающихся небольшими изменениями в формулах биопрепаратов.

1. УНИКАЛЬНОСТЬ РАСТЕНИЯ-АДАПТОГЕНА

1.1. Действующие вещества – экидистероиды

В последние годы левзея интенсивно исследуется для выявления природы химических соединений. Обнаружено, что уникальная биологическая активность растения определяется сочетанием комплекса веществ, среди которых идентифицированы: моно- и полисахариды, инулин, органические кислоты, стероиды, фитоэкидизоны, сапонины тритерпеновые (рапонтикозиды), витамины, полиацетиленовые соединения, каучук, фенолкарбоновые кислоты и их производные, лигнин, катехины, дубильные вещества, хиноны, эфирное масло, алкалоиды, кумарины, флавоноиды, антоцианы, жирное масло, воска, липиды (Растительные ресурсы, 1993; Головки и др., 1996), а также камеди, кристаллы щавелевокислого кальция, соли фосфорной кислоты, макро- и микроэлементы.

Наиболее значимыми из них являются фитоэкидистероиды (Балтаев и Абубакиров, 1987; Балтаев, 2000), где основная массовая доля приходится на 20-гидроксиэкидизон (*20E, ecdysterone, beta-ecdysone, crustecdysone*; приложение 1). 20-гидроксиэкидизон присутствует во всех органах растения (Ахрем и Ковганко, 1989; Володин и др., 1993) и является причиной разнообразных физиологических эффектов в организме человека и теплокровных животных. Были поставлены специальные эксперименты, в которых использовались неочищенные надземные части растений левзеи параллельно с извлеченными из этих же элементов сырья химически чистыми экидистероидами (Slama и др., 1996). Результаты показали, что ответственным за физиологическую реакцию являются последние.

Кроме основного, растения содержат целый набор – “коктейль” минорных экидистероидов (*интегристерон, полиподин, рапистерон, инокостерон* и их производные и т.д.). Множественность форм экидистероидов сопровождается конъюгацией их с другими продуктами вторичного метаболизма: неорганическими (сульфаты, фосфаты) и органическими кислотами (ацетаты, бензоаты, соли коричной кислоты), сахарами и т.д. Также всегда присутствуют отклонения от стандартных структур в виде пространственных изомеров, дополнительных двойных связей, окси-групп и гидроксильных группировок в различных позициях стероидного ядра и боковых цепях (Лафон, 1998; Golbraikh A. и др., 2001).

Предполагается, что возможно существуют любые комбинации этих изменений в виде тысяч различных молекул, предопределяющих уникальную биологическую активность неочищенных экстрактов. Как следствие, экстракты в сравнении с высокоочищенными лекарственными препаратами обладают намного более высокой активностью.

Установлено преимущество неочищенных экстрактов левзеи по сравнению с таблетированными из 20-гидроксиэкидизона лекарственными препаратами, производимых различными предприятиями и фирмами России, Узбекистана и США (Володин и др., 1996; Тимофеев и Ивановский, 1996а). Даже отходы фармпроизводства могут быть повторно использованы в качестве сырья для создания новых лекарственных средств (Колхир и др., 1996).

Последние научные разработки в области биоорганической химии направлены на обратное “восстановление исходного состояния экидистероидов”. Так, например, искусственное введение ацетильных групп в молекулу 20-гидроксиэкидизона значительно повышает антимикробную и ранозаживляющую активность этих ацетатов (Володин и др., 1999). Разработаны методы синтеза ацильных производных 20-гидроксиэкидизона, различающихся числом, положением и природой заместителей, с последующим включением в липосомы (Пшунетлева, 2000). Японские исследователи для повышения биологической активности предлагают использовать в одном из своих патентов (косметическое средство для роста волос) выборочную комбинацию из 117 различных фитоэкидистероидов и их производных (Tsuji и др., 1999).

1.2. Физиологическая активность

Прошло уже 45 лет с момента первого открытия экидистероидов, в том числе 35 лет в растениях, а вопрос о роли их в природе до сих пор остается открытым, являясь одной из самых интригующих загадок для исследователей. Ими занимаются десятки научных лабораторий мира, проводятся международные симпозиумы и конференции по обмену опытом, но неизвестного не становится меньше.

Экидистероиды принимают участие в жизнедеятельности почти всех классов живых организмов, выполняя множественные функции. В большинстве случаев они передаются от растений, где осуществляется их биосинтез, нижеследующим звеньям пищевой цепочки. Доподлинно известно лишь то, что 20-гидроксиэкидизон является истинным гормоном линьки для членистоногих (насекомых и ракообразных).

Некоторые морские обитатели секретируют их в качестве средств защиты и нападения. В отношении млекопитающих, человека и растений они выполняют некоторую универсальную гормоноподобную роль, но не являются ими. Экидистероиды скорее регулируют баланс гормонов и занимают место в иерархии биологически активных веществ область выше, чем последние.

Самое важное – они обеспечивают рост и развитие организмов, а также играют большую роль в межвидовых взаимоотношениях. Иными словами, эффект их проявляется в координации функций жизнедеятельности как одной, отдельно взятой особи, так и множества различных компонентов в экосистеме.

После введения в организм экидистероиды распространяются в потоке крови по внутренним органам и вызывают быстрые, в течение нескольких минут, а также медленные, длящиеся 2-3 суток, эффекты. При подкожном введении элиминация начинается через 4-10 мин, через 2 часа радиоактивная метка в крови не обнаруживается. При оральном введении всасывание более медленное.

Выделительный путь сквозной через печень, кишечник и кал (частично мочу). Через сутки после приема 20-гидроксиэкидизон полностью выводится из организма (Lafont и др., 1988). Они не разрушаются под воздействием кислотно-щелочного содержимого пищеварительного тракта и не оказывают отрицательного влияния на ее обитателей, т.е. ассоциации микроорганизмов (Selepcova, 1993). Последствие, после прохождения разового курса длительностью 7-10 дней, составляет до 2-х месяцев (Яковлев и др., 1990).

Перечень терапевтических показаний, при которых наблюдается положительное воздействие отваров, экстрактов, настоев и биопрепаратов из левзеи, весьма велик и разнообразен. Экидистероид содержащие препараты регулируют минеральный, углеводный, липидный и белковый обмен, проявляют антиоксидантные и противорадикальные свойства (Осинская и др., 1992; Кузьменко и др., 1999).

Они нормализуют уровень глюкозы в крови, что применяется при лечении сахарного диабета (Молоковский и др., 1989; Takahashi и Nishimoto, 1992); уменьшают содержание холестерина (Uchiyama и Yoshida, 1974; Миронова и др., 1982); снимают воспаление печени при токсическом гепатите (Сыров и др., 1986). Экидистероид содержащие препараты дублируют действие витамина Д₃, проявляя антирахитическое действие (Ахмед И., 1993).

Экстракты левзеи положительно влияют на улучшение памяти и запоминание информации (Moshartof, 1987), выводят из алкогольного депрессивного состояния (Ипатов, 1995). Могут применяться при лечении атеросклероза и эпилепсии (Ryosuke Napaуа и др., 1997). Тормозят развитие опухолей (Беспалов и др., 1992; Бочарова, 1999), по противовоспалительным свойствам эффективнее многих синтетических препаратов (Курмуков и Сыров, 1988).

Действуют эффективно при отравлениях хлорорганическими соединениями и тяжелыми металлами (Чабанный и др., 1994). Эффективны при болезнях кровеносной

системы (Вершинина, 1967), усиливают кроветворную функцию, улучшают коронарный кровоток через снижение вязкости содержимого и расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и внутренних органов; при критических состояниях восстанавливают нормальный пульс, помогают при аритмии, ишемической болезни сердца, приступов стенокардии, от инфаркта миокарда (Сыров и др., 1997; Orpletal и др., 1997).

Применение левзеи в течение 5-10 дней вызывает развитие неспецифической сопротивляемости организма к действию неблагоприятных факторов физической, химической и биологической природы, что является перспективным направлением для восстановления или перестройки иммунной системы человека (Lamer-Zarawska, 1996), развития гуморального иммунитета (Азизов и др., 1997).

У здорового человека при приеме увеличивается порог защиты организма от вредного воздействия стресса, переохлаждения, перегревания, загазованности, шума, влажности, изменения атмосферного давления, облучения ионизирующей радиацией, агрессии патогенной микрофлоры и т.д. Повышается активность элементов защитной системы крови: лимфоцитов и нейтрофилов (Trenin S., Volodin V., 1999); усиливаются функции фагоцитоза (Сахибов и др., 1989; Кузьмицкий и др., 1990).

Экдистероиды являются причиной анаболического эффекта у позвоночных, стимулируя биосинтез протеина в тканях печени, почках, мускульных тканях (Otake и др., 1969; Сыров и Курмуков, 1976; Айзиков и др., 1978). Это свойство широко используется в профессиональном спорте для достижения высоких показателей (Chermnykh и др., 1988; Гайджиева и др., 1995).

В отличие от синтетических стероидов, высокая расположенность к синтезу белка при их приеме (в частности, 20-гидроксизидизона) 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 (Сыров и др., 1997; Португалов, 1997).

1.3. Сфера использования препаратов левзеи

Проблемы здоровья современного человека заключены в утрате естественной устойчивости организма к комплексу неблагоприятных и вредных факторов среды обитания. Значительная роль в снижении иммунитета принадлежит стрессовым ситуациям и нервным перегрузкам в социальной жизни. Источниками патологических состояний являются также: экстремальные факторы промышленных технологий, высокий уровень напряженности составляющих внешней среды – это химическое загрязнение, дефицит естественного освещения, резкие изменения фотопериода, воздействия магнитного индекса Земли, электромагнитное космическое излучение.

Эти факторы ведут к ослаблению защитных функций организма, явным и скрытым формам заболеваний, во многих случаях к преждевременной старости и смертности. Классические медикаментозные средства прямого и сверхсильного воздействия зачастую не в состоянии вывести организм из состояния патологии.

Жесткие терапевтические воздействия приводят к развитию других побочных эффектов и осложнениям, зависимости человека от препарата, выходу патологии на новый уровень с утяжелением процесса. Между тем повышение неспецифической резистентности успешно решается через применение иммуно-стимулирующих средств природного происхождения. Особое положение среди них занимают растения, продуцирующие фитоэктоиды в качестве вторичных метаболитов.

В официальной медицине нашли применение лишь несколько лекарственных средств из левзеи, все они изготовлены из корневищ: спиртовой экстракт на 70 % этиловом спирте, таблетки из тонкоизмельченного корня в чистом виде и смеси с микро-

кристаллической целлюлозой. 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, а также начинкой для разнообразных по форме и содержанию биологически активных добавок. 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.

Потребителями экдистероид содержащих средств из левзеи являются следующие сегменты рынка, ориентированные на:

- а) здоровье человека (антидепрессанты и иммуно-стимуляторы, секс-комфорт, сжигатели жира, противошоковые, антиболевые и ранозаживляющие средства);
- б) физическую культуру и спорт (профессиональный и любительский, туризм),
- в) косметические и парфюмерные изделия;
- г) использование в качестве спецсредств (эликсиры бесстрашия, концентраты психической энергии, антигипнотические и противоснотворные средства);
- д) наукоемкие отрасли биотехнологии (генная инженерия, пересадка органов, микробиология);
- е) отрасли, связанные с производством животноводческой продукции (мясо-молочное, пушное звероводство, шелководство, пчеловодство), а также конный спорт;
- ж) защиту урожая растениеводческой продукции от насекомых вредителей (плодовое садоводство, лесная и амбарная энтомология);
- з) применение в качестве антипаразитарных средств;
- и) использование в качестве регуляторов роста и развития растений.

Экдистероид содержащие препараты могут быть представлены во множестве клонов. В качестве компонентов выступают экстракты других адаптогенных, витаминоносных и эфиромасличных растений, микро- и макроэлементы, шоколад, ваниль, липиды, мед, цветочная пыльца, нейтральные наполнители.

По форме выпуска возможны препараты в виде таблеток, капсул, жидкого во флаконах и сухого фиточая, экстрактов, напитков, кремов, бальзамов, лосьонов и шампуней, тонизирующих безалкогольных и водочных напитков. Методы введения человеку самые разнообразные: орально, внутримышечно, внутривенно, массаж, ванны, ингаляции, аромалампа. Для домашних животных они включаются в состав комбикормов, кормовых оздоровительных добавок или используются как ветпрепараты.

Основной массе населения препараты левзеи необходимы для поддержания общего тонуса организма, устранения расстройств, связанных с нарушением обмена веществ и менструального цикла, реабилитации в послеоперационный период, выздоровления после тяжелой болезни. Прием в качестве пищевых добавок снимает раздражительность, неврозы, психоастенические состояния, гипервозбудимость и вялость, боязнь, испуг и страх. Важным свойством является способность подавлять любую боль в организме, в какой бы точке она не локализовалась. Эффективно использование левзеи в домашних условиях для быстрого отрезвления при алкогольном опьянении, от избавления от последствий пищевого отравления, для нормализации артериального давления и уровня сахара в крови, ускоренного заживления ран и переломов костей.

В них нуждаются работники умственного труда, деятельность которых связана с необходимостью запоминания большого массива информации, сосредоточения внимания и проявления точности, преодоления логических трудностей. Прием левзеи позво-

ляет как бы “предугадывать события“, что объясняется интенсивной аналитической деятельностью мозга, не отвлекаемой на посторонние раздражители.

Оправдано ее использование службами чрезвычайных ситуаций, когда работу необходимо вести в напряженной психо-эмоциональной обстановке, связанной с действием сильных раздражителей, дефицита времени и недостатка (избытка) информации.

Биологически активные добавки из левзеи предназначены для приобретения силы и выносливости в профессиональном спорте, для наращивания мышечных волокон в бодибилдинге. Механизм действия в данном случае обусловлен активным влиянием 20-гидроксиэкдизона на метаболические процессы, связанные с синтезом белка и расходом энергии на клеточном уровне, что эффективно сказывается на устранении усталости мышц в ходе напряженных физических нагрузок (Гаджиева и др., 1995). Это же является причиной сжигания излишнего жира в организме.

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). Позволяя многократно концентрировать психическую энергию, утончая работу органов чувств и не поддаваясь действию сна, препараты из левзеи могут служить основой “эликсиров бесстрашия”. Левзея – незаменимое средство снятия усталости для грибников, ягодников, туристов и дачников.

Благоприятное влияние на психо-эмоциональное состояние личности, сердечно-сосудистую систему и динамическую работоспособность организма лежит в основе препаратов для улучшения половой функции и усиления либидо. Левзея является одним из лучших средств для восстановления и поддержания половой активности, устраняет фригидность и расстройство потенции. У женщин улучшаются репродуктивные функции (способность к зачатию и рождению полноценного потомства).

Исходя из свойств экдистероидов усиливать циркуляцию крови в капиллярных сосудах, улучшать их физический и химический состав, ускорять регенерацию клеток эпидермиса и роговицы (Меубек и др., 1997; Ковлер и др., 1998), левзея может использоваться в косметических изделиях для усиления роста (восстановления) волос, заживления ран и язв, лечения ожогов, устранения морщин, омоложения и защиты кожи от ультрафиолетового солнечного облучения. Запатентовано использование экдистероидов в составе культуральной среды клеток, используемых при трансплантации человеческих органов и кожи (Tsuji и др., 1999).

В последнее время, основываясь на идентичности 20-гидроксиэкдизона ключевому гормону линьки насекомых, ведутся интенсивные научные работы по созданию антипаразитарных средств для борьбы с вредными членистоногими и нематодами. Недавно появились в продаже экологически чистые инсектициды нового поколения компании *Rohm and Haas*, в частности *Confirm 2F*, *Confirm 240*, предназначенные для борьбы с гусеницами яблонной плодовой гусеницы и личинками листогрызущих вредителей в плодовых садах.

Левзея – идеальное, проверенное практикой средство для интенсификации животноводства (Моисеев и др., 1963; Кудзиной и др., 1980; Тимофеев, 1999а). Используется в производстве пушнины, при содержании крупного и мелкого рогатого скота, птиц, в конном спорте. Применяется в составе кормовых добавок как биостимулятор, служит для увеличения надоев молока и среднесуточных приростов (на 35-40 %), устранения смертности нарождающегося молодняка у любых видов животных и птиц (в 2.1 раза). Ее применение устраняет яловость и сокращает сервис-период у домашнего скота (Кочанов и др., 1994), увеличивает силу пчелиной семьи.

Еще одна сфера, где могут быть использованы препараты левзеи – в качестве регуляторов роста и развития растений. По химической структуре экдистероиды являются ближайшими аналогами брассиностероидов, нового класса фитогормонов. Неочищен-

ные экстракты, содержащие модифицированные формы экидистероидов, обладают более значительно высокой активностью, чем химически чистый 20-гидроксиэкидизон.

Фактически они интегрируют в себе положительные свойства нескольких классов фитогормонов: повышают всхожесть семян, способствуют развитию мощного фотосинтетического аппарата, придают устойчивость к заморозкам и фитопатогенам. Биопрепараты левзеи значительно увеличивают продуктивность растений, как с единицы площади, так и долю выхода товарной продукции (Тимофеев, 1999б).

2. ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

2.1. Сырьевая база экидистероид содержащих препаратов

Коммерческие препараты, базирующиеся на химически чистом 20-гидроксиэкидизоне (*экидистен*, *ратибол*, *леветон*, *Русс-Олимпик*, *Prime 1*, *Prime Plus*, *Triboxin*, *Cytodin ZM*, *FirmEase* и т.д.) в сравнении с корневищами оказались очень удобным для потребления, но чрезвычайно дорогими и недоступными для широких масс населения. Минимальная дневная доза его обходится человеку \$ 1.2-1.5, а максимальная на порядок выше.

В последнее время дефицит лекарственного сырья левзеи вынудил разработчиков препаратов использовать 20-гидроксиэкидизон, извлеченный из других экидистероид содержащих растений. Привлекаются такие виды, как *Pfaffia paniculata* (*сума*), *Polypodium vulgare* (*напоротник*), *Polypodium decumanum*, *Serratula coronata* (*серпуха*), а также ведутся научные изыскания по видам из родов *Silene*, *Lychnis*, *Ajuga*, *Paris*, *Helleborus* (смолевка, живучка, вороний глаз, морозник) и т.д.

В большинстве случаев (кроме серпухи) это мелкие травы, растущие рассеянно в тенистых таежных лесах и оврагах, по тенистым берегам болот России, или же в топах джунглей Амазонки. В качестве лекарственного сырья у них используются выкапываемые из земли корневища или выдергиваемая из земли надземная часть. Некоторые травы весьма ядовиты, другие не рекомендованы в качестве лекарственных растений.

По величине продуктивности, технологичности возделывания и переработки, содержанию экидистероидов в массовых органах эти растения не могут составить конкуренции левзее. То, что чрезвычайно важно для познания путей биосинтеза экидистероидов в научном плане, в ближайшем будущем не имеет перспектив для промышленного производства фармпрепаратов. Даже в случае, когда какая-нибудь культура рекомендована для возделывания, нет оснований утверждать, что препараты из растений-заменителей будут обладать такой же силой биологической активности, как и изготовленные из левзеи.

Как было отмечено выше, физиологический эффект лекарственного сырья определяется сочетанием в нем не только химически чистого 20-гидроксиэкидизона, но и тысячами других модифицированных компонентов. Жалобы на непостоянство биологической активности экидистероид содержащих препаратов, присутствующие на Интернет-страницах, могут быть связаны с привлечением альтернативных источников.

Добавим, что химическим путем экидистероиды не синтезируются; хотя теоретически процесс и осуществим, но обходится он весьма дорого. Достаточно хорошо разработаны биохимические технологии по извлечению его из растительных материалов. На международном рынке 20-гидроксиэкидизон при химической чистоте свыше 95 % предлагается по цене 3.5-6.0 у.е. за 1 мг (фирмы *Aldrich-Sigma*, *Latoxan*, *Northen Biochemical Company*).

Поэтому, исходя из целого ряда причин практического характера, считается обще-

принятым, что левзея среди экистероид содержащих видов растений занимает выдающее положение и реальной замены ему не существует (Сыров, 1994; Странски и др., 1998). Сегодня большой спрос на мировом рынке остро поставил вопрос о необходимости иметь культивируемую сырьевую базу левзеи для нужд фармацевтической промышленности.

2.2. Надземная фитомасса вместо корневищ

Заглядывая в страницы истории, нужно отметить, что левзея в качестве источника уникальных фармпрепаратов начала изучаться научными учреждениями еще с 1927 года (Положий и Некратова, 1986). Потенциал ее достойно был оценен, но к сожалению, как и другие растения-адаптогены, она не была успешно введена в клинику (Rege и др, 1999). Причины здесь кроются в следующем:

1. На субальпийских высокогорных лугах невозможна заготовка надземной биомассы растений. Поэтому на предприятиях по производству препаратов левзеи в качестве сырья использовались только подземные органы, из-за чего площадь последних катастрофически сократилась (Постников, 1995, Некратова, 1998).

2. Использование корневищ не технологично в промышленном производстве. Кроме того, используемые дозы действующего вещества 20-гидроксиэкдизона (10-20 мг/кг массы тела), в масштабной деятельности требуют ежегодного уничтожения сотен тысяч и даже миллионов гектаров площадей (Тимофеев, 2000а).

3. Создание сырьевой базы экистероид содержащих растений, культивирование их сопряжено с немалыми трудностями; общепринятые технологии здесь не подходят, а возможность отчуждения продукции возникает только через 3-4 года после закладки агропопуляции (Постников, 1999; Мишуров и Тимофеев, 1999). Существуют большие проблемы по выживаемости в ценозе, получения качественных семян, не позволяющими создавать крупные промышленные плантации (Черник, 1983; Трулевич, 1991; Тимофеев, 1997а). Длительность жизни растения сокращается в культуре в 10-15 раз от природной нормы.

4. Процессы заготовки и сушки и хранения сырья сопровождаются значительными потерями действующих веществ, что многократно повышает стоимость химического и удешевляет значимость растительного продукта (Тимофеев и Володин, 1996б). Вид во время переработки теряет исходную активность.

Из приведенного краткого проблемного анализа можно констатировать, что требуется разработка новых фармпрепаратов из левзеи, которые разрешили бы существующий круг проблем, исходя из следующего подхода:

- в основе всей технологии должны лежать источники ежегодно возобновляемого сырья, которыми могут быть только надземные части растений;
- сроки отчуждения должны характеризоваться сочетанием максимального уровня урожайности с высокой концентрацией экистероидов в фитомассе;
- используемые методы заготовки, режимы сушки и хранения обязаны гарантировать сохранность целевых веществ, особенно мобильных высокоактивных фракций;
- нужна оптимизация использования лекарственного сырья в сторону минимизации доз.

Таким образом, в масштабном производстве лекарственного растительного сырья неперспективно ориентироваться на использование корневищ. Научные исследования должны быть направлены на разработку новых фармсредств из надземной фитомассы, на оптимизацию используемых доз и удешевление конечного продукта.

2.3. Проблемы технологии производства лекарственного сырья

Из надземных частей левзеи, хотя они по биологической активности не уступают корневищам, не существует официальных фармсредств, кроме как препарата в виде зе-

леного чая “*Maralan*” (*Herba leuzea*), выпускаемого в Чехии (Kren и др., 1992). Изучение влияния надземной фитомассы левзеи на животных ранее уже проводились в бывшем СССР и за рубежом. В экспериментах была доказана их нетоксичность в дозах, достигающих до 0.3-0.5 кг сухого вещества на 1 кг массы тела (Koudela и др., 1995; Selersova и др., 1995).

Крысы могут жить на рационе, состоящей из 50 % травяной муки левзеи. В длительных опытах, когда измельченные зеленые части растений использовались в рационах, неблагоприятных эффектов размножения не было.

Экдистероиды содержатся во всех органах левзеи и уровень их концентрации может служить одним из важнейших характеристик качества лекарственного сырья. Накопление экдистероидов в различных элементах фитомассы зависит от сочетания множества факторов, довольно часто процесс противоположен деятельности человека. Спектр разброса абсолютных концентраций 20-гидроксиэкдизона в растительном сырье наблюдается в пределах от 0.022 до 0.87 %.

Довольно часто в ней присутствует лишь жестко связанная с клеточными молекулярными структурами малоактивная фракция экдистероидов, и отсутствует высокоактивная мобильная часть. Поэтому, если исходить из концентрации действующего вещества, эмпирические дозы использования соответствуют классической дозе “жесткого” 20-гидроксиэкдизона (5-20 мг/кг) и поэтому, как и в случае использования корневищ, неприменимы в масштабном производстве.

Задача производителя лекарственного сырья состоит в том, чтобы: а) создать условия в ценозе, благоприятствующие естественному биосинтезу и накоплению физиологически активных фракций экдистероидов в определенных органах растений; б) сохранить исходное содержание целевых веществ в сырье во время процессов заготовки и консервации; в) обеспечить технологическую долговечность конечного продукта, т.е. минимизировать потери действующих веществ во время хранения (Тимофеев, 2001).

В оптимальных условиях возделывания выход на устойчивый уровень концентрации фитоэкдистероидов достигается с 4-5-го года жизни. На содержание их в массовых органах оказывают влияние погодные и климатические условия: температура воздуха, спектральный состав света, атмосферное и почвенное увлажнение, стрессовые факторы. Важное место занимает фактор реутилизации, при котором содержание целевых веществ в фитомассе может оказаться на 25-60 % выше.

После биосинтеза происходит перераспределение экдистероидов в пределах вегетативных и генеративных органов, а затем отток в корневую систему и сброс в почву. Агротехнические приемы (сроки, кратность и нормы отчуждения биомассы, виды удобрений, междурядные обработки) оказывают заметное влияние на величину концентрации и градиент распределения экдистероидов по различным сферам.

Для экдистероид содержащего сырья характерна сильная трофическая зависимость сохранности действующих веществ, предопределяемая возрастом растений, климатическими условиями выращивания, способом уборки, элементным составом сырья. Общепринятые методы переработки не обеспечивают сохранность действующих веществ. Кинетика сушки растительного материала, отличающегося высокой влагоудерживающей способностью, прямо пропорциональна физической структуре, но последняя отрицательно коррелирует с сохранностью экдистероидов.

В целом технология переработки, применяемое оборудование и режимы вызывают многократное варьирование уровня их содержания. Срок хранения продукта зависит, кроме условий возделывания, обработки и способа консервирования, также и от вида упаковки, состава газовой смеси, его физической структуры (содержание 20-гидроксиэкдизона может колебаться в пределах от 0,004 до 0,460 %).

3. ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ – В ПРОИЗВОДСТВО

3.1. Фармпрепараты нового поколения

В последние годы разработаны научные основы создания агропопуляций левзеи в качестве промышленно возделываемого лекарственного растения. Установлены особенности жизненного цикла; факторы устойчивости в ценозе; структура биомассы и динамика накопления экидистероидов в отдельных органах и онтогенезе; определены оптимальные сроки и методы заготовки, режимы переработки растительного материала; экономические составляющие производства (Тимофеев и др., 1996-2001). Все это открывает возможности для разработки новых, обладающих высокой анаболической и иммуно-стимулирующей активностью дешевых фармпрепаратов из надземной биомассы левзеи (приложение 2). В частности, созданы первые два препарата нового поколения – **“БИОИНФУЗИН”** и **“БЦЛ-ФИТО”**.

“БИОИНФУЗИН” предназначен для внутримышечного и внутривенного введения. Применяется для повышения общей резистентности организма в период патологических состояний различной этиологии, усиления половой активности, лечения респираторных заболеваний. Особенность механизма действия – стимулирующая активность малых и ингибирующее действие больших доз на пролиферативные процессы в организме. Препарат оказывает сильный биостимулирующий эффект на организм (Ивановский, 2000). Об этом свидетельствуют такие показатели естественной резистентности в сыворотке крови, как общий белок и его фракции, лизоцимная, бактерицидная, нейтрофильная и антителообразующая, фагоцитарная активность клеток.

Рост всех исследуемых показателей на 7-й день в сравнении с контролем составляет в среднем на 15-30 % и более. Биологическая активность, выявленная через показатели антителообразующих клеток селезенки и гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови, превосходит контрольные цифры в 1,5-2 раза. Анаболический эффект при однократном использовании равен 10-12 %.

Кратность при внутривенном введении – 1 раз в сутки, длительность курса 5-7 дней. Дозы составляют 0.02-0.05 мл/кг. При внутримышечном введении ежедневные дозы в 2 раза выше. Суточные дозы по 20-гидроксиэкидизону равны 0.1-0.5 мкг/кг ($10^{12} \dots 2 \cdot 10^{13}$ М). ЛД₅₀ в опытах на острую токсичность равнялась 9.5 г/кг, что свидетельствует о полной безопасности препарата. Выпускается в герметически закрытых стеклянных флаконах по 10, 20, 50, 100 и 200 мл. Содержит 0.0005 % 20-гидроксиэкидизона.

“БЦЛ-ФИТО” предназначен для лечебно-профилактического использования в ветеринарной практике, применяется при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у телят, поросят и птиц. После дополнительных клинических испытаний может быть приложен и к человеку. Представляет смесь сильного препарата-пробиотика БЦЛ (три вида микроорганизмов-синергистов) с левзеей сафлоровидной. Расфасован в стеклянные флаконы или полиэтиленовые пакеты, емкостью от 50 до 500 г. Содержит 0.005 % 20-гидроксиэкидизона. Препарат обладает высокой антагонистической активностью к кишечной палочке, стрептококкам, протею, стафилококкам и возбудителям дизентерии.

Для него характерна высокая степень целлюлозолитической активности, что делает невозможным развитие патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Наряду с антибактериальными свойствами, препарат обладает также анаболическим и иммуно-стимулирующим эффектом. «БЦЛ-ФИТО» не оказывает негативного влияния на качество получаемой продукции, не вызывает осложнений. С успехом заменяет целый комплекс антимикробных лекарственных средств: антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов, являясь при этом экологически чистым продуктом. Противопоказаний к применению не установлено.

С профилактической целью препарат применяют 1-2 раза в сутки (с кормом или питьем), из расчета 0.1 г/кг биомассы, независимо от возраста. Суточная доза по 20-гидроэкидизону равна 5-10 мкг/кг ($1 \dots 2 \cdot 10^{-11}$ М). Продолжительность курса от 3-5 до 30 дней. После длительного употребления необходим перерыв на месяц. При диарее дозу препарата увеличивают до 1 г/кг; применяют растворением в горячей воде – 1 раз в сутки в течение 3-5 дней.

3.2. НАШИ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Заинтересованным организациям и юридическим лицам предлагаются:

1. Фармпрепараты-биостимуляторы “БИОИНФУЗИН” и БЦЛ-ФИТО” из левзеи, предназначенные для лечебно-профилактического и анаболического использования с любыми видами животных и птиц.
2. Клинические и лабораторные испытания препаратов “БИОИНФУЗИН” и БЦЛ-ФИТО” в приложении к человеку.
3. Высокоактивное лекарственное сырье для производства кормовых добавок.
4. Совместные разработки новых фармпрепаратов и пищевых добавок для человека.
5. Научные исследования в различных отраслях биологии с использованием экидистероид содержащих материалов из левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*) и серпухи венценосной (*Serratula coronata*).

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 фитозэкидистероиды (экидистен). – Патент СССР 1312774; 0604 1980.
2. Азизов А.Р., Сейфулла Р.Д., Чубарова А.В. Эффект настойки левзеи и леветона на гуморальный иммунитет спортсменов // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1997, № 6. – С. 47-48.
3. Айзиков М.И., Курмуков А.Г., Сыров В.Н. Физиологическая активность и корреляция изменения белкового, углеводного и жирового обмена под влиянием экидистерона и неробола // Фармакология природных веществ, 1978. – С. 107-125.
4. Ахмед И. Фитозэкидистероиды серпухи невооруженной (*Serratula inermis*) и их влияние на биосинтез нуклеотидов и нуклеиновых кислот в тканях цыплят с различной обеспеченностью витамином Д3: Автореф. канд....биол. наук. – Киев, 1993. – 27 с.
5. Akhrem, A.A., Kovganko V.V. Ecdysteroids: chemistry and biological activity. – Minsk: Nauka i tekhnika, 1989. – 327 pp.
6. Baltaev, U.A. Phytoecdysteroids – structure, sources, and biosynthesis pathways in plants // Bioorganicheskaya Khimiya, 2000. – V. 26; N. 20. – P. 892-925.
7. Балтаев У.А., Абубакиров Н.К. Фитозэкидистероиды *Rhaponticum carthamoides* // Химия природных соединений, 1987, № 5. – С. 681-684.
8. Беспалов В.Г., Александров В.А., Еременко К.В., Давыдов В.В., Лазарева Н.Л., Лимаренко А.Ю., Слепян Л.И., Петров А.С., Троян Д.Н. Тормозящий эффект фитоадаптогенных препаратов биоженьшеня, элеутерококка колючего и левзеи сафлоровидной на развитие опухолей нервной системы у крыс, индуцированных N-нитрозоэтилмочевинной // Вопросы онкологии, 1992, № 9. – С. 1073-1080.
9. Бочарова О.А. Адаптогены как средства профилактической онкологии // Вестник Российской академии медицинских наук, 1999, № 5. – С. 49-53.
10. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. – М., 1980.

11. Вершинина С.Ф. О влиянии экстракта левзеи сафлоровидной и сарколизина на течение лимфолейкоза NK-Ly у мышей // Вопросы онкологии, 1967, № 13 (5). – С. 99-101.
12. Володин В.В., Мишулов 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.
13. Володин В.В., Тимофеев Н.П., Колегова Н.А. Содержание 20-гидроксиэкдизона в различных экдистероидсодержащих лекарственных препаратах // Тез. докл. международного совещания по фитоэкдистероидам. – Сыктывкар, 1996. – С. 138.
14. Володин В.В., Ширшова Т.И., Бурцева С.А., Мельник М.В. Биологическая активность 20-гидроксиэкдизона и его ацетатов // Растительные ресурсы, 1999. Вып. 2. – С. 76-81.
15. Gadzhieva R.M., Portugalov S.N., Panyushkin V.V., Kondratyeva I.I. Anabolic effect comparative study on the plant preparations ecdystene, levetone, and “Prime-Plus” // *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmokologiya*. – 1995. N. 5. – P. 46-48.
16. 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.
17. Ivanovskiy A.A. Bioinfusin impact degree on several immunity indices // *Veterinariya*, 2000; N. 9. – P. 43-46.
18. Ипатов А.Н. Использование отвара корневищ левзеи сафлоровидной для лечения больных алкоголизмом с депрессивными состояниями // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 1995, № 4. – С. 78-79.
19. Kovler L.A., Volodin V.V., Pshunetleva E.A. Ecdysteroid-containing liposomes and their description // Scientific reports of the Komi Sc UrD RAS. Is. 407. – Syktyvkar, 1998. – 18 pp.
20. Колхир В.К., Сакович Г.С., Соколов С.Я., Толстых Л.П., Савина А.А., Бойко В.П., Омельницкий П.П., Сидорова Е.А. Использование шрота корней левзеи как лекарственного сырья (экспериментальное обоснование) // Медико-фармацевтический вестник, 1996, № 6.
21. Кочанов Н.Е., Василенко Т.Ф., Борисенков М.Ф. Эстральный цикл коровы. – Сыктывкар, 1994. – 60 с.
22. Кудзиной М.А., Барейша М.С., Кучерява Л.В. Новые растения с фитогормональной активностью для животноводства // Вестник Академии наук БССР (Серия: сельскохозяйственная наука), 1980. – С. 107-110.
23. Кузьменко А.И., Морозова Р.П., Николенко И.А., Донченко Г.В. Антиоксидантный эффект 20-гидроксиэкдизона в модельных системах // Военно-медицинский журнал, 1999, № 3. – С. 35-38.
24. Кузьмицкий Б.Б., Голубева М.Б., Конопля Н.А., Ковганко Н.В., Ахрем А.А. Новые перспективы в поиске иммуномодуляторов среди соединений стероидной структуры // Фармакология и токсикология.–1990, № 3. – С. 20-22.
25. Курмуков А.Г., Сыров В.Н. Противовоспалительные свойства экдистерона // Медицинский журнал Узбекистана, 1988, № 10. – С. 68-70.
26. Кушке Э.Э., Алешкина Я.А. Левзея сафлоровидная. – М.: Медгиз, 1955. – 11 с.
27. Lafont R. Phytoecdysteroids and world flora: Diversity, distribution, biosynthesis, and evolution // *Physiologiya rasteniy*, 1998; N. 3. – P. 326-346.
28. Лекарственные растения и сырье // Государственный реестр лекарственных средств. – М., 1995. – С.353.
29. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. Часть 1. – М.: Медицина, 1993.– 736 с.
30. Миронова В.Н., Холодова Ю.Д., Скачкова Т.Ф. Гипохолестеролемический эффект фитоэкдизонов в экспериментальной гиперхолестеролемии на крысах // Вопросы медицинской химии, 1982, № 3. – С. 101-104.
31. Мишулов 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.
32. Моисеев К.А., Вавилов П.П., Болотова В.С., Космортов В.А. Новые перспективные силосные растения в Коми АССР. – Сыктывкар, 1963. – 240 с.
33. Молоковский и др., Давыдов В.В., Тюленев В.В. Активность препаратов адаптогенных

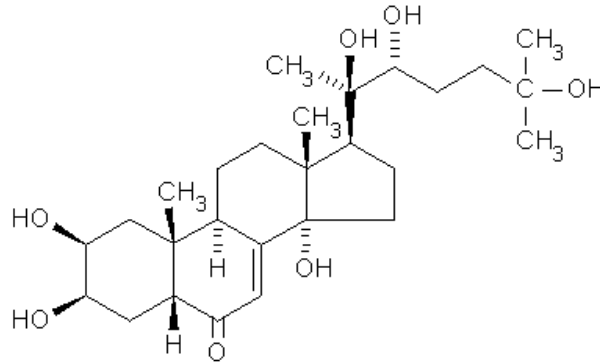
- растений в экспериментальном диабете // Проблемы эндокринологии, 1989, № 6. – С. 82-87.
34. Некратова Н.А. Эколого-биологические особенности лекарственных растений как основа эксплуатации их природных популяций // Проблемы ботаники на рубеже XX-XXI веков. Тезисы докладов, предъявленных II (X) съезду Русского ботанического общества. – СПб: Бот. ин-т РАН, 1998. Т. 1. – С. 347-348.
 35. Novikov V.S., Shamarin I.A., Bortnovskiy V.N. Experience on pharmacological correction of seamen sleep disturbances during navigation // *Voенno-meditinskiy zhurnal*, 1992, N. 8. – P. 47-49.
 36. Осинская Л.Ф., Саад Л.М., Холодова Ю.Д. Антирадикальные свойства и антиоксидантная активность экдистерона // Украинский биохимический журнал, 1992. Т. 64. – С. 114-117.
 37. Положий А.В., Некратова Н.А. Рапонтник сафлоровидный – *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin // Биологические особенности растений, нуждающихся в охране. – Новосибирск, 1986. – С. 198-226.
 38. Португалов С.Н. Реальные заменители анаболических стероидов // Качай мускулы. – 1997, № 7.
 39. Постников Б.А. Маралий корень и основы введения его в культуру. – Новосибирск, СО РАСХН, 1995. – 276 с.
 40. Постников Б.А. Биотехнологические аспекты создания промышленных плантаций маральего корня // Эколого-популяционный анализ кормовых растений естественной флоры, интродукция и использование. Материалы IX Международного симпозиума по новым кормовым растениям. – Сыктывкар, 1999. – С. 156-157.
 41. Пшунетлева Е.А. Синтез ацильных производных 20-гидроксиэкдизона и липосомы на их основе: Автореф. канд...хим. наук. – М., 2000. – 22 с.
 42. Рабинович А.М. Лекарственные растения на приусадебном участке: Возделывание и применение в медицине и ветеринарии. – М.: Изд. Дом МСП, 2000. – 329 с.
 43. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Т.7. Сем. Asteraceae. – СПб.: Наука, 1993. – С. 161-163.
 44. Сахибов А.Д., Сыров В.Н., Усманова А.С., Абакумова О.Ю. Экспериментальный анализ иммуотропического действия фитоэкдистероидов // Доклады Академии Наук Узбекской ССР, 1989. – С. 55-57.
 45. Seyfulla R.D. Use of drugs by healthy people // *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. – 1994. N. 4. – P. 3-6.
 46. Соболевская К.А. Интродукция растений в Сибири. – Новосибирск, Наука, 1991. – 184 с.
 47. Странски К., Немец В., Слама К. Липидный состав семян у содержащего эдкдистероиды вида растений *Leuzea carthamoides* (Willd.) Iljin DC (Asteraceae) // Физиология растений. – 1998. Т. 45. № 3. – С. 390-396.
 48. Сыров В.Н. Фитоэкдистероиды: биологические эффекты в организме высших животных и перспективы использования в медицине // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1994, № 5. – С. 61-66.
 49. Syrov V.N., Kurmukov A.G. To the anabolic activity rate of phytoecdysone-ecdysterone isolated from *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin // *Pharmakologiya i toksikologiya*, 1976; N. 6. – P. 690-693.
 50. Сыров В.Н., Набиев А.Н., Султанов М.В. Действие фитоэкдистероидов на желчеотделительные функции печени в норме и при экспериментальном гепатите // Фармакология и токсикология, 1986, № 3. – С. 100-103.
 51. Сыров В.Н., Назирова С.С., Кушбактова З.А. Результаты экспериментального изучения фитоэкдистероидов в качестве стимуляторов электропоза у лабораторных животных // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1997, № 3. – С.41-44.
 52. Timofeev N.P., Ivanovskiy A.A. The anabolic effect of *Rhaponticum* preparations small doses // Abstracts to the international meeting on ecdysteroids. – Syktyvkar, 1996a. – P. 133.
 53. Timofeev N.P., Volodin V.V., Frolov Yu.M. Single aspects on production of ecdysteroid-containing raw material from the *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin overground shoots // Abstracts to the international meeting on ecdysteroids. – Syktyvkar, Komi SC UrD RAS, 1996b. – P. 90.
 54. Тимофеев Н.П. Устойчивость *Rhaponticum carthamoides* в агроценозе // Интродукция рас-

- тений на Европейском Северо-Востоке. – Сыктывкар, 1997а. – С. 103-109. (Тр. Коми науч. центра УрО Российской АН; № 150).
55. Тимофеев Н.П. Технология и экономика возделывания *Rhaponticum carthamoides* в качестве сырьевого источника 20-гидроксиэкдизона // II Международный симпозиум “Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования”. – Пушино, 1997б. Т. 5. – С. 880-882.
 56. Timofeev N.P., Volodin V.V., Frolov Yu.M. 20-hydroxyecdysone distribution in biomass structure of the *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin overground shoots // *Rastitel'nye resursy*. – 1998. V. 38. Is. 3. – P. 63-69.
 57. Тимофеев Н.П. Новая технология и производственная эффективность высококачественного растительного сырья рапонтика сафлоровидного // III Международный симпозиум «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования». Т. 3. – Пушино, 1999а. – С. 465-467.
 58. Тимофеев Н.П. Фитоэктистероиды: Физиологическое воздействие на *Stachys S.* Перспективы практического использования в растениеводстве // III Международный симпозиум «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования». Т. 1. – Пушино, 1999б. – С. 381-382.
 59. Timofeev N.P. New preparations development from *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin (“Bioinfusin” and “BCL-PHYTO”) // *Innovatsionnye tekhnologii i produkty*. Collected proceedings. Is. 4. – Novosibirsk, “ARIS”, 2000. – P. 26-36.
 60. Тимофеев Н.П. Биологические основы введения в культуру *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin в подзоне средней тайги европейского Северо-Востока России: Автореф. дис. канд...биол. наук. – Сыктывкар, 2000б. – 27 с.
 61. Тимофеев Н.П. Накопление и сохранность 20-гидроксиэкдизона в лекарственном сырье левзеи // Материалы I Российской научно-практической конференции “Актуальные проблемы инноваций в создании фитопродуктов на основе нетрадиционных растительных ресурсов и их использование в фитотерапии. – М., 2001.
 62. Трулевич Н.В. Эколого-фитоценотические основы интродукции растений. – М.: Наука, 1991. – 216 с.
 63. Флора Сибири. В 14 т. Т. 13: Asteraceae (Compositae).– Новосибирск: Наука, Сибирское предприятие РАН, 1997. – 472 с.
 64. Чабанный В.Н., Левитский Е.Л., Губский Ю.И., Холодова Ю.Д., Вистунова И.Е., Будмаска М.И. Генопротективный эффект препаратов на основе эктистероидов при отравлении крыс тетрахлорметаном и хлорофосом // Украинский биохимический журнал. – 1994. Т. 66. № 5. – С. 66-77.
 65. Черник В.Ф. Биологические особенности развития семян травянистых интродуцентов: Автореф. дис...канд. биол. наук. – М., 1983. – 22 с.
 66. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция. – Л.: Наука, 1990. – 238 с.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Golbraikh A., Bonchev D., Tropsha A. Novel chirality descriptors derived from molecular topology // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2000, 41 (1). – P. 147-158.
 70. Hobbs, Christopher. Adaptogens – Herbal Gems to Help Us Adapt. – L.: Let's Live Magazine, 1996.
 71. Koudela K., Tenora J., Bajer J., Mathova A., Slama K. Simulation of growth and development in Japanese guails after oral administration of ecdysteroid-containing diet // *Eur. J. Entomol.* – 1995. Vol. 92. – P. 349-354.
 72. Kren J., Opletal L., Sovova M. The green tea preparation “Maralan” from *Leuzea carthamoides* // *Proceedings of the CADISO (Section A)*. – Pharmaceutical Faculty of KU, Hradec Kralove, 1992. – P. 112-113.
 73. Lafont R., Girault J.P., Kerb U. Excretion and metabolism of injected ecdysone in the white

- mouse // Biochemical Pharmacology, 1988. V. 36 (6). – P. 1177-1180.
74. Lamer-Zarawska E., Serafinowicz W., Gasiorowski K., Brokos B. Immunomodulatory activity of polysaccharide-rich fraction from *Rhaponticum carthamoides* leaves // Fitoterapia, 1996.
 75. Matsuda H., Kawaba T., Yamamoto Y. Pharmacological studies of insect metamorphosing steroids from *Achyranthis radix*. Folia Phamac. Jap. – 1970. V. 66. – P. 551-563.
 76. 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.
 77. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions [see comments] // Arch. Intern. Med., 1998. V. 158 (20). – P. 2200-2211.
 78. Mosharrof A.H. Effect of extract from *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin (Leuzea) on learning and memory in rats // Acta Physiologia et Pharmacologia Bulgarica, 1987. V. 3. – С. 37-42.
 79. Ogawa S., Nishimoto N., Matsuda H. Pharmacology of ecdysones in Vertebrates // Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophyly. – Springer-Verlag, Berlin, 1974. – P. 341-344.
 80. Opletal L., Sovova M., Dittrich M., Solich P., Dvorak J., Kratky F., Cerovsky J., Hofbauer J. Phytotherapeutic aspects of diseases of the circulatory system. 6. *Leuzea carthamoides* (WILLD.) DC: the status of research and possible use of the taxon [Review] // Ceska a Slovenska Farmacie, 1997. V. 46 (6). – P. 247-55.
 81. Otaka T. et all. Stimulation of protein synthesis in mouse liver by ecdysone // Chem. Pharm. Bull., 1969. V. 17 (1). – P. 75-81.
 82. Red Book of Mongolia, 1987.
 83. Rege N.N., Thatte U.M., Dahanukar S.A. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine // Phytother Res., 1999. V. 13 (4). – P. 275-291
 84. Ryosuke Hanaya, Masashi Sasa, Kumatoshi Ishihara, Tomohide Akimitsu, Koji Iida, Taku Amano, Tadao Serikawa, Kazunori Arita and Kaoru Kurisu. Antiepileptic effects of 20-hydroxyecdysone on convulsive seizures in spontaneously epileptic rats // Jpn. J. Pharmacol., 1997. V. 74 (4). – P. 331-335.
 85. Selepcova L. Jalc D. Javorsky P., Baran M. Influence of *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) on the growth of ruminal bacteria in vitro and on fermentation in an artificial rumen (Rusitec) // Arch Tierernahr. 1993; V. 43 (2). – P. 147-156.
 86. Selepcova L., Sommer A., Vargova M. Effect of feeding on a diet containing varying amounts of *Rhaponticum carthamoides* hay meall on selected morphological parametrs // Eur. J. Entomol. – 1995. V. 92. – P. 391-397.
 87. Slama K. Ecdysteroids: insect hormones, plant defensive factors, or human medicine ? // Phytoparastica. – 1993. Vol. 21. – P. 3-8.
 88. Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathova A. Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in Japanese quail // Experientia, 1996, V. 52 (7). – P. 702-706.
 89. Takahashi H., Nishimoto N. Antidiabetic agents containing ecdysterone or inokosterone. – J. Patent, 1992. N 04,125,135.
 90. Trenin S., Volodin V.V. 20-hydroxyecdysone as a human lymphocyte and neutrophil modulator: in vitro evaluation // Archives of Insect Biochemistry and Physiology, 1999. V.41. – P. 156-161.
 91. Tsuji et al. Blood flow amount-improving agent comprising steroid derivative and cosmetic using same. – US Patent 5,976,515. – November 2, 1999.
 92. Uchiyama M., Yoshida T. Effect of ecdysterone on carbohydrate and lipid metabolism // Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophyly. – Springer-Verlag.: Berlin, 1974. – P. 401-416.

Приложение 1
(из прайс-листа фирмы Sigma)

20-Hydroxyecdysone



Brand	Catalog#	Quantity	Package Size	Unit Price	Ext'd Price
Sigma	H5142	<input type="text"/>	5MG	193.10	193.10
Sigma	H5142	<input type="text"/>	10MG	353.80	353.80

20-Hydroxyecdysone

Synonyms: Ecdysterone

2beta,3beta,14alpha,20beta,22,25-Hexahydroxy-7-cholesten-6-one

Insect moulting hormone

Polypodine A

Molecular Formula: C₂₇H₄₄O₇

Molecular Weight: 480.6

CAS: 5289-74-7

Purity Grade: Minimum 95% (HPLC)

Form/Aspect: White powder

Assay: Minimum 95% (HPLC)

Comments: An ecdysteroid hormone that plays a key role insect development, cell proliferaton, growth and apoptosis by controlling gene expression involved in molting and metamorphosis. It acts through a heterodimeric receptor comprising the Ecdysone Receptor and the Ultraspiracle proteins (USP).

Soluble in alcohol.

Storage Temp: Store below 0°C.

Literature References: Buszczak, M., and Segraves, W.A., *Drosophila metamorphosis: the only way is USP?* *Curr. Biol.*, **8**, R879-R882 (1998).

Champlin, D.T., and Truman, J.W., *Ecdysteroid control of cell proliferation during optic lobe neurogenesis in the moth Manduca sexta.* *Development*, **125**, 269-277 (1998).

Kraft, R., et al., *The steroid hormone 20-hydroxyecdysone enhances neurite growth of Drosophila mushroom body neurons isolated during metamorphosis.* *J. Neurosci.*, **18**, 8886-8899 (1998).

Hodin, J., and Riddiford, L.M., *The ecdysone receptor and ultraspiracle regulate the timing and progression of ovarian morphogenesis during Drosophila metamorphosis.* *Dev. Genes Evol.*, **208**, 304-317 (1998).

Jiang, C., et al., *Steroid regulated programmed cell death during Drosophila metamorphosis.* *Development*, **124**, 4673-4683 (1997).

Baehrecke, E.H., *Ecdysone signaling cascade and regulation of Drosophila metamorphosis.* *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, **33**, 231-244 (1996).

Приложение 2

Таблица 1

**Биохимические показатели крови
при введении фармпрепарата “Биоинфузин”
от респираторных заболеваний, % (курс – 5 дней, осень)**

Показатели	Контроль			“Биоинфузин”		
	0 дней	12 дней	19 дней	0 дней	12 дней	19 дней
Эритроциты, млн/мкл	100	89.1	78.2	100	117.0	119.2
Гемоглобин, г/%	100	96.1	95.1	100	104.7	103.8
Фагоцитарная активность, %	100	95.3	90.6	100	112.6	119.7

Таблица 2

**Анаболическая активность препарата “Биоинфузин”
при однократном внутримышечном введении, %
(опыты на белых мышах)**

Доза левзеи в расчете на 20Е, мкг/кг	Время последствия, дней				Условная суточная доза
	0	10	20	30	
контроль	100.0	100.4	100.4	103.4	–
387	100.0	89.6	92.2	110.0	$2.7 \cdot 10^{-11}$ М
35	100.0	98.7	104.3	112.0	$2.4 \cdot 10^{-12}$ М

Таблица 3

**Анаболический эффект левзеи в условиях производства
(1635 единиц свиноголовья)**

Показатель	Ед-ца изм-я	Длительность кормления					
		30 дней		60 дней		90 дней	
		контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Привес валовый	т	9.8	13.9	11.2	15.2	10.8	15.3

Таблица 4

**Анаболический эффект левзеи в промышленном птицеводстве
 (цеха с численностью 45-61 тысяч поголовья)**

Показатели	Ед-ца изм-я	Живая масса цыплят по возрастам, дней							
		01	10	20	30	40	50	60	70
<i>Курочки:</i>									
... контроль	г	36	73	137	206	314	434	568	744
... левзея	г	36	73	166	280	430	590	720	850
<i>Петушки:</i>									
... контроль	г	36	81	153	240	350	540	710	900
... левзея	г	36	95	200	325	490	650	820	1040

Таблица 5

**Прямое иммунно-резистентное действие левзеи на птицах
 (уровень падежа в цехах)**

Показатели	Ед-ца изм-я	Курочки	Петушки	Инфекционная болезнь птиц
Контроль	%	3.25	3.73	13.42
Левзея	%	2.08	2.5	5.84

Таблица 6

**Эффект иммуно-стимулирующего последствия левзеи
 в условиях производства (смертность молодняка свиней, %)**

Показатели	Ед-ца изм-я	Время года					
		март	апрель	май	июнь	июль	август
Контроль	%	26.2	23.1	27.6	26.2	33.3	24.1
Левзея	%	22.6	12.5	12.1	13.1	8.1	8.7