

Аграрная наука Евро-Северо-Востока, № 4(15), 2009 г.

УДК 619 : 616-0973

Экдистероиды и их роль в живой природе (Обзор)

А.А. Ивановский, доктор биол. наук, зав. отделом,

Е.Ю. Тимкина, кандидат с.-х. наук, научный сотрудник

Зональный НИИСХ Северо-Востока им. Н.В. Рудницкого, г. Киров, Россия

З.К. Перминова, аспирант ВГСХА, **Н.П. Тимофеев**, канд. биол. наук, КХ "Био"

E-mail: niish-sv@mail.ru

В статье представлен обзорный материал, посвященный биологически активным веществам - экдистероидам. Описаны некоторые экдистероиды, источники их получения, механизм действия на животных, перспективы дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *экдистероиды, левзея, фармпрепараты, кровь, растения, биотехнология, иммунитет*

Экдистероиды - биологически активные вещества, синтезируемые некоторыми видами растений и насекомых. Экдистероиды обладают способностью изменять гомеостаз организма, воздействуя на рост, дифференциацию и запрограммированную смерть клеток, выработку специфических продуктов их метаболизма. Препараты, содержащие экдистероиды, используются для предупреждения болезней и поддержания иммунного статуса у здорового человека, занимают важное место в спортивной, космической и военной медицине, применяются в ветеринарии. Молекулы экдистероидов, представляющие собой группу липофильных полигидроксилированных стероидов, участвуют в жизнедеятельности практически всех классов организмов, выполняя множественные функции. Вопрос об их роли в живой природе до сих пор остается открытым. Длительным известно лишь то, что один из главных представителей экдистероидов, *20-hydroxyecdysone*, является истинным гормоном линьки для членистоногих [насекомых и ракообразных]. В отношении млекопитающих, включая человека, эти вещества выполняют некоторую универсальную гормоноподобную роль, но не являются гормонами [1, 2].

Механизмы взаимодействия экдистероидов с мембранными рецепторами в качестве сигнальных молекул, активизирующих вторичные мессенджеры, только еще начинают изучаться, но этот факт не препятствует широкому практическому использованию содержащих экдистероиды препаратов при нарушениях сердечно-сосудистой, центральной нервной и репродуктивной систем,

гомеостаза организма [3, 4]. Поэтому сегодня востребованы такие источники экдистероидных молекул или субстанций на их основе, которые бы характеризовались минимальными дозами, высокой активностью, атоксичностью, устойчивостью к распаду, быстрым выводом из организма, малой стоимостью и возможностью широкого производства [5].

В целом, присутствие экдистероидов обнаружено не только в высших цветковых растениях, но и голоосеменных, папоротниках, грибах, водорослях и мхах, а также насекомых, ракообразных и нематодах. Последними исследованиями установлено, что практически все наземные и водные высшие растения имеют гены синтеза экдистероидов. В настоящее время изучена химическая структура большого количества экдистероидов. Наибольшее разнообразие по составу экдистероидов наблюдается среди покрытосеменных растений. У насекомых обнаружено около 50 структурных аналогов экдистероидов [6, 7]. Из всего многообразия экдистероидов в организме млекопитающих наиболее активны три - *ponasterone A*, *muristerone A* и *ecdysterone*. Структурные формулы их различаются только количеством и расположением гидроксильных групп. Первые два экдистероида не характерны для высших цветковых растений. *Ponasterone* встречается у отдельных представителей папоротникообразных (в т.ч. папоротник-орляк), грибов семейства *Paxillaceae* (*P. atrotomentosus* - свинушка толстая), выделен из реликтовых растений семейства подокарповых - *Podocarpaceae* и тисовых - *Taxaceae* *Muristerone A* характерен для р.

Ipomoea (вьюнок пурпурный) сем. *Convolvulaceae*. *Ecdysterone*, хотя и менее активен, но повсеместно распространен среди цветковых растений [8].

Некоторые эндемичные и редкие, а также произрастающие в специфических эколого-географических условиях виды растений, содержат экистероиды необычного или аномального строения, нехарактерные для большинства исследованных объектов.

В Китае в 90-е годы 20-го века из гриба-трутовика (*Polyporus umbellatus*, Eichhase) выявлены экистероиды с новыми структурами (*polyporusterone A u G*), в количестве 0,1-3,0 мг/кг. Из грибов *Tapinella panuoides* и *Paxillus atrotomentosus* в этот же период получены новые эргостановые экистероиды - *paxillosterone*, *atrotosterone*, *malakosterone* и их производные. Ни в одном из видов млекопитающих экистероиды не обнаружены. Искусственный химический синтез возможен только в отношении вторичных, биологически неактивных или малоактивных продуктов, путем химической трансформации основных экистероидов. Чаще всего для этих целей используют *ecdysterone*. Совсем недавно открыта возможность искусственной фотохимической трансформации, при этом образуются структуры, нехарактерные для химической трансформации, в частности димеры [9].

Исходя из происхождения, источники получения экистероидов принято подразделять на фито-, зоо- и микоэкистероиды [т.е. растения, насекомые с ракообразными и нематодами, грибы]. Зооэкистероиды, в виду чрезвычайно низких уровней содержания в членистоногих, не могут служить источниками промышленного получения. Ценность того или иного вида растения или гриба определяется его уникальностью, складывающейся из таких показателей, как биологическая активность, целевое предназначение, концентрация в биомассе, доступность и экономическая целесообразность.

К числу важнейших растений содержащих экистероиды относятся левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides*) и серпуха венценосная (*Serratula coronata*). На эти виды возлагаются большие надежды в

разработке новых классов фармпрепаратов и биологически активных добавок, а также экологически безопасных средств борьбы с насекомыми-вредителями. Среди покрытосеменных растений имеется незначительное число других видов с повышенным содержанием экистероидов в отдельных их частях, представляющих интерес для научных изысканий. Исследования, проведенные в зоне Северо-Востока России, показывают, что в целом распределение экистероидсодержащих растений соответствует аналогичному распределению в других регионах. Обнаружено присутствие их в подавляющем числе видов, но лишь от 4 до 6 % обладали положительным ответом в биотесте на радиоиммунную активность, куда относятся виды с высоким и умеренным содержанием экистероидов [7, 8].

Виды вторичного значения во флоре России, в плане содержания экистероидов, следующие: некоторые разновидности *Silene* – смолевки и *Lychnis* – зорьки; *Coronaria flos-cuculi* L. – горичвет кукушкин; *Helleborus purpurascens* – морозник красноватый и *Helleborus caucasicus* – морозник кавказский; *Paris quadrifolia* L. – вороний глаз обыкновенный; *Ajuga reptans* – живучка ползучая; *Sagina procumbens* L. – мшанка лежачая; *Potamogeton natans* – рдест плавающий и *Potamogeton perfoliatus* – рдест пронзеннолистный; *Pulmonaria officinalis* – медуница лекарственная; *Butomus umbellatus* – сусак зонтичный; *Androsace filiformis* – проломник нитевидный и т.д. [7].

К сожалению, все эти растения обладают рядом отрицательных моментов, не позволяющих использовать их в промышленном производстве. Главный сдерживающий фактор – они труднодоступны, встречаются рассеянно или одиночно, только в дикорастущем виде и не культивируются. Довольно часто это мелкорослые, ползучие, розеточные, лесные, луговые или водные растения, ядовитые или слаботоксичные. Места произрастания таких растений приурочены к припойменным зарослям луговых кустарников, лесным опушкам и вырубкам, заболоченным торфяникам, пустырям, обочинам дорог и канавам, берегам озер, рек и ручьев

или же к подножиям скал на высокогорных участках. Жизненная стратегия данных растений построена на совместном произрастании с другими видами под пологом лесных насаждений, в составе лугов или в качестве сорняков в культурных посевах. Интродукция в абсолютном большинстве случаев не проводится, так как представляет серьезные трудности [3].

Кроме экдистероидов, имеются еще две группы растительных стероидов, которые могут быть классифицированы соответственно их биологическому действию:

– brassinosteroids, влияющие на рост и развитие растений;

– специфичные защитные субстанции (репелленты, антифиданты, яды). Из этих субстанций такие вещества как кукурбитацины, карденолиды, буфадиенолиды, сапогенины, витанолиды и стероидные алкалоиды токсичны для травоядных животных и паразитических грибов. Наиболее близки к экдистероидам brassinosteroids, которые чаще всего продуцируют папоротники. В опытах с высокоочищенными составами, когда исключалась возможность действия остаточных количеств других веществ и ферментов, влияние brassinosteroids на экдистероидотзывчивые системы не было обнаружено. Также, экдистероиды не обладали никакой активностью в тестах с brassinosteroid чувствительными растениями [10].

Активность воздействия экдистероидов на организм, по сравнению с результатами биотестирования на клеточных культурах, значительно различается, так как любые дозы являются тканеспецифичными. Что же касается конкретно *ecdysterone*, то в тестах с клетками насекомых биоактивность его довольно высока и составляет около 10^{-8} М, тогда как в экдизон-индуцированных системах снижена на 2-3 порядка [5].

Наиболее перспективным растением для получения экдистероидов является левзея сафлоровидная. В последние годы разработаны научные основы создания агропопуляций левзеи в качестве промышленно возделываемого лекарственного растения. Установлены особенности жизненного цикла, факторы устойчивости в агробиоценозе,

структура биомассы и динамика накопления экдистероидов в отдельных органах и тканях; определены оптимальные сроки и методы заготовки, режимы переработки растительного материала; экономические составляющие производства [3, 11].

Рентабельность производства левзеи сафлоровидной основывается на изначально высокой биологической активности лекарственного сырья, которая позволяет обходиться меньшими ее дозами и многократно снижать производственные издержки. Все это открывает возможности для разработки новых, обладающих высочайшей активностью, дешевых препаратов из левзеи. В настоящее время учеными ведутся исследования в области создания фармпрепаратов, содержащих экдистероиды, характеризующихся, прежде всего, низкими дозами действующего вещества. В результате проведенной в НИИСХ Северо-Востока научной работы созданы два препарата нового поколения: Биоинфузин и БЦЛ-Фито.

“Биоинфузин” применяется путем внутримышечных или внутривенных инъекций. Рекомендуются для повышения общей резистентности организма в период патологических состояний различной этиологии, профилактики желудочно-кишечных и респираторных заболеваний телят. Препарат оказывает иммуностимулирующий эффект на животных, о чем свидетельствует рост таких показателей крови, как общий белок и его фракции, лизоцимная, бактерицидная и фагоцитарная активность на 15...30%. Анаболический эффект, установленный в опытах на белых мышах, при однократном использовании биоинфузина равен 10...12%. Дозы препарата телятам составляют 0,02...0,05 мл/кг. Кратность, при внутривенном введении, 1 раз в сутки, длительность курса 5-7 дней. Суточные дозы по *20-hydroxyecdysone*, содержащемуся в биоинфузине, соответствуют 0,1...0,5 мкг/кг (10^{-12} ... $2 \cdot 10^{-13}$ М). ЛД₅₀ биоинфузина, в опытах на белых мышах, равняется 9,5 г/кг, что свидетельствует о полной безопасности препарата [12].

“БЦЛ-ФИТО” назначается для лечебно-профилактического использования в ветеринарной практике при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у телят и поросят. Представляет собой смесь пробиотика БЦЛ

с левзеей сафлоровидной, содержит 0,005% 20-гидроксиэктидиона. Препарат обладает иммуностимулирующим эффектом, не оказывает негативного влияния на качество получаемой продукции, не вызывает осложнений, являясь при этом экологически чистым продуктом. С профилактической целью препарат применяют 1-2 раза в сутки (с кормом или питьем), из расчета 0.1 г/кг массы, независимо от возраста. Суточная доза по *20-hydroxyecdysone* равна 5...10 мкг/кг ($1...2 \cdot 10^{-11}$ М). Продолжительность курса от 3-5 до 30 дней. При диарее дозу препарата увеличивают до 1 г/кг и после растворения в теплой воде дают 1 раз в сутки в течение 3-5 дней [13].

Особенность механизма действия эктистероидов содержащих препаратов – стимулирующая активность малых и ингибирующее действие больших доз на пролиферативные процессы в организме. Установлено, что их однократное введение способно вызвать существенный анаболический и иммуностимулирующий эффект. Например, эффективные дозы препарата “Биоинфузин” составляют всего 0,5-10,0 мкг/кг биомассы по *ecdysterone*, или $10^{-12}...2 \cdot 10^{-13}$ М. Это не ошибка и не опечатка, потому что средняя суточная доза химически чистого *20-hydroxyecdysone* и препаратов на его основе равна 5-50 мг/кг веса тела [3,12,14, 15,16].

При 7-и дневном курсе применения биоинфузина достигается значительный иммуностимулирующий эффект, который сохраняется на высоком уровне в течение 30 дней. Немаловажен и тот факт, что неочищенные эктистероиды содержащие составы показывают стойкий эффект даже при массовом использовании в производственных условиях [12].

Исследования по эктистероидам затрагивают такие научные направления как генетика, молекулярная биология, физиология человека, животных и растений, биотехнология, фармакология, энтомология и других. Эктистероидами занимаются крупнейшие лаборатории мира. Существуют два способа использования эктистероидов: в качестве изолированных от сопутствующих веществ индивидуальных соединений, или же в каче-

стве неочищенных и слабо очищенных от первичных источников сложных составов.

Высокая стоимость и низкая биологическая активность высокоочищенных эктистероидов делают неперспективным использование их в масштабируемом производстве. Ряд экспериментально полученных в последнее время данных позволяет предполагать, что ключевую роль в способности стимулировать биологическую активность эктистероидов играют дополнительные факторы. При массовом использовании эктистероидов в фармацевтической промышленности перспективно использование неочищенных или слабоочищенных растительных составов из видов-сверхпродуцентов, не обладающих токсичностью и не требующих высокотехнологичных технологий переработки. Основным продуцентом эктистероидов - *Rhaponticum carthamoides*, предоставляет возможность обойтись без трудоемких, многостадийных и длительных процессов экстракции, очистки и изоляции индивидуальных соединений, являясь основой промышленного источника получения нового класса эктистероидов содержащих фармпрепаратов [1].

Биологическая активность экстрактов из наземной биомассы *Rhaponticum carthamoides*, выращиваемого по особой технологии, примерно на 3-4 порядка выше, чем активность высокоочищенных эктистероидов. Устойчивые результаты сопоставимых доз получены в экспериментах по биотестам, опытах с лабораторными животными и в условиях широкомасштабных производственных испытаний. Ключевую роль в необычно высокой активности *Rhaponticum carthamoides* следует искать в сложном химическом составе растения, обуславливающего комплексную биологическую активность эктистероидов с другими метаболитами. Таким образом, изучение эктистероидов – направление биологии, открывающее широкий простор фундаментальным научным и прикладным разработкам [17].

Литература

1. Ахрем А.А., Ковганко В.В. Эктистероиды: химия и биологическая активность. Минск: Наука и техника, 1989. 327 с.
2. Kucharova S., Farkas R. Hormone nuclear receptors and their ligands: role in pro-

grammed cell death [review] // *Endocr. Regul.*, 2002. V. 36; № 1. P. 37-60.

3. Тимофеев Н.П. Левзея сафлоровидная: Проблемы интродукции и перспективы использования в качестве биологически активных добавок // *Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты*. Сб. трудов. Вып. 5. М., РАЕН, 2001б. С. 108-134.

4. Wolter S., Mushinski J.F., Saboori A.M., Resch K., Kracht M. Inducible expression of a constitutively active mutant of mitogen-activated protein kinase kinase 7 specifically activates c-JUN NH2-terminal protein kinase, alters expression of at least nine genes, and inhibits cell proliferation // *J. Biol. Chem.*, 2002. V. 277; Is. 5. P. 3576-3584.

5. Saez E., Nelson M. C., Eshelman B., Banayo E., Koder A., Cho G. J., Evans R. M. Identification of ligands and coligands for the ecdysone-regulated gene switch // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2000; № 97. P. 14512-14517.

6. Dinan L., Savchenko T., Whiting P. On the distribution of phytoecdysteroids in plants // *Cellular and Molecular Life Sci.*, 2001. V. 58; № 8. P. 1121-1132.

7. Volodin V., Chadin I., Whiting P., Dinan L. Screening plants of European North-East Russia for ecdysteroids // *Biochemical Systematics and Ecology*, 2002. V. 30; Is. 6. P. 525-578.

8. Тимофеев Н.П. Промышленные источники получения экдистероидов. Ч. I. Ponasterone и muristerone. // *Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты*. Сб. трудов. Вып. 7. М., РАЕН, 2003.

9. Harmatha J, Dinan L, Lafont R. Biological activities of a specific ecdysteroid dimer and of selected monomeric structural analogues in the B [III] bioassay // *Insect Biochem Mol Biol*, 2002. V. 32; № 2. P. 181-185.

10. Voigt B., Whiting P., Dinan L. The ecdysteroid agonist/antagonist and brassinosteroid-like activities of synthetic brassinosteroid/ ecdysteroid hybrid molecules // *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2001. V. 58; №. 8. P. 1133-1140.

11. Тимофеев Н.П., Ивановский А.А. Анаболический эффект малых доз препаратов рапонтика // *Тез. докл. международного совещания по фитоэкдистероидам*. – Сыктывкар, 1996а. С. 133.

12. Ивановский А.А. Влияние биоинфузина на некоторые показатели иммунитета // *Ветеринария*, 2000; № 9. С. 43-46.

13. Тимофеев Н.П. Разработка новых фармпрепаратов из левзеи сафлоровидной

["Биоинфузин" и "БЦЛ-ФИТО"] // *Инновационные технологии и продукты*. Сб. трудов. Вып. 4. Новосибирск: НТФ "АРИС", 2000а. - С. 26-36.

14. 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.

15. Тимофеев Н.П. Протеиновая ценность новых культур в условиях Севера [теоретическое обоснование и практическая реализация] // *Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты*. Сб. научн. тр. Вып. 6. М.: РАЕН, 2002. С. 115-139.

16. Пчеленко Л.Д., Метелкина Л.Г., Володина С.О. Адаптогенный эффект экдистероидсодержащей фракции *Serratula coronata* L. // *Химия растительного сырья*, 2002; № 1. – С.69-80.

17. Балтаев У.А. Фитоэкдистероиды – структура, источники и пути биосинтеза в растениях // *Биоорганическая химия*, 2000. Т. 26; № 12. С. 892-925.

Ecdisteroids and its role in live nature

Ivanovsky A., Timkina E., Perminova Z., Timofeev N.

In article represent review material comparatively bioactivity substance – ecdisteroids. Describe anything ecdisteroids, source production, influence on animals, perspective researches.

Key words: *ecdisteroids, leusea, pharmpreparation, blood, plants, biotechnology, immunology*