

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И АКТИВНОСТЬ ЭКДИСТЕРОИДОВ ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ ИЗ ПОДЗЕМНЫХ И НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ: МИНИ-ОБЗОР

Н.П. Тимофеев

КХ БИО, Коряжма, 165650, Россия; timfbio@atnet.ru

Значимость вида для фармакопеи. Экдистероиды необходимы организму человека для поддержания его силы и здоровья, однако не синтезируются животными, микроорганизмами или химическим путем, и поэтому должны поступать из растительных источников.

В настоящее время нигде в мире экдистероид синтезирующие растения не возделывают в масштабах, удовлетворяющих нужды фармацевтической промышленности. Многочисленные исследования за последние полвека показали, что для расширения сырьевой базы наиболее перспективны два растения – левзея сафлоровидная *Rhaponticum carthamoides* и серпуха венценосная *Serratula coronata* (Тимофеев, 2007). *R. carthamoides* (Willd.) Pjin – крупнотравное многолетнее растение, образует куст диаметром 50-110 и высотой 90-150 (иногда до 250) см. В научной литературе вид относят к трем родам – *Rhaponticum*, *Leuzea* и *Stemmacantha*: рапонтникум – в ботанических описаниях, левзея – в медицине, от названия *Stemmacantha* в современной систематике предложено отказаться (Тимофеев, 2007).

В настоящий момент *R. carthamoides* является единственным растением, включенным в отечественную фармакопею в качестве источника лекарственного сырья, содержащего экдистероиды (Куркин, 2000). Потребность вида для медицины ранее в СССР оценивалась 90-120 т в год (Постников, 1995). В отличие от других адаптогенов из группы женьшеня, вид не имеет ограничений, выраженных противопоказаний и побочных явлений даже при длительных и высоких дозах применения в практике медицины и спорта (Соколов, 2000, Тимофеев, 2016). Корни левзеи *R.carthamoides rhizoma cum radicibus* введены в фармакопею с 1961 года (ГФ IX-X, ст. 415, 582). Лист левзеи *Leuzea leaf* – с 2007 года (ГФ РБ, 2007, стр. 368-369).

Начиная с 2008 г., разрешено использовать любые части левзеи (листья, корни, корневища) и для производства биологически активных добавок к пище (СанПиН 2.3.2.2868-11; прил. 5Б, п. 9, п. 1). Нормируемым действующим веществом левзеи и в листьях, и в корнях, являются фитоэкдистероиды (ФЭС) – 0.1 % в расчете на экдистерон (синонимы: 20-hydroxycydysone, 20E) по сухой массе сырья (ФС 42-2707-99; ГФ РБ, 2007; с. 367-368).

Активность ФЭС. На 2017 г. известно о 503 аналогах экдистерона в живой природе (фито-, мико- и зоо- экдистероиды; <http://ecdysbase.org>); в т.ч. из 324 тыс. видов растительных источников описаны 356 ФЭС (Phytoecdysteroids, 2013). Активность отдельных экдистероидов различается в широких пределах: от 10^{-4} до 10^{-10} М. Комплексная же активность препаратов из сырья зависит от соотношения суммы высокоактивных ФЭС к слабоактивным. Поскольку вещество с низкой активностью может заблокировать экдистероид высокой активности, конкурентно заменяя его в качестве лиганда-агониста рецептора (Экдистероиды, 2012).

Из экспериментальных данных и литературного анализа следует (Тимофеев, 2009), что блокировка физиологического действия более активных соединений у *R. carthamoides* наступает при следующем коэффициенте соотношения концентраций (ecdysterone/ecdysone): а) высокая активность 100-1000 : 1; б) слабая активность – сужение до 20-6 : 1, в) резкое снижение активности при К = 3-4 : 1. У серпухи *S. coronata* аналогичная зависимость, активность снижена при соотношении К = 20 : 1, она еще меньше при К = 9-6 : 1. У бразильского женьшеня *Pfaffia irsinoides* блокирование активности при К = 19 : 1 (20E / rubrosterone + pterosterone).

Компонентный состав ФЭС *R. carthamoides*. Экдистероиды содержатся во всех органах растений левзеи в виде конъюгатов с другими химическими соединениями, хорошо растворимых в клеточном соке – сахарами, органическими и фенольными кислотами и т.д. (Лафон, 1998). Для ФЭС присуща закономерность – после биосинтеза они транспортируются от зрелых и старых к молодым и развивающимся органам (Тимофеев и др., 1998). Наивысший уровень ФЭС в семенах (0.57-1.5%), однако экдистерон там деактивирован жирными кислотами (Тимофеев, 2009). Молодые листья левзеи являются концентратором ФЭС в сырье.

Завершившие вегетацию и зимующие многолетние корни выполняют прежде всего якорную функцию в почве, а не развития, поэтому объяснимо низкое содержание экдистероидов в заготавливаемых корнях левзеи, составляющий в среднем около 0.05 % от сухого веса сырья. Это в 10-30 раз ниже концентрации ФЭС в молодых листьях и семенах. Согласно публикациям из разных стран (СССР, Чехия, Узбекистан), выход экдистерона из корней левзеи составляет: 0.013% (Girault, 1998); 0.036% (Pis и др., 1994); 0.05% (Маматханов и др., 1980), 0.075% (Балтаев и Абубакиров, 1987); 0.101% (Vokac, 2002; Budesinsky, 2008).

Число разных ФЭС, выделенных из рода *Rhaponticum*, в обзорах варьирует от 50 (Чехия) до 55 (Узбекистан), и даже 80 компонентов (Китай). При этом разные виды рода имеют схожий состав: из исследованных 7 видов рода 50 ФЭС (из 55) описаны у *R. carthamoides* + 5 ФЭС у близкого вида *R. uniflorum*. 4 описанных ФЭС у *R. inegrifolium*, *R. nanum*, *R. lyratum*, *R. pulchrum*, *R. scariosum* идентичны ФЭС у *R. carthamoides* (Phytoecdysteroids, 2013).

Нам удалось обнаружить сведения о 65 ФЭС *Rhaponticum* из первоисточников мировой литературы за последние 40 лет. Исходя единой базы данных экдистероидов (ecdibase.org), известно про активность половины из них (32 ФЭС из левзеи). Остальные, в виду чрезвычайно низких концентраций, не выделены в достаточных количествах для тестирования.

7 ФЭС высокой активности – rapisterone D и polypodine B (активность в биотестах 1.0×10^{-9} М, что в 8 раз выше экдистерона); dachryhainansterone и makisterone A 24(28)-dehydro (активность обоих в 2 раза выше экдистерона); 20-hydroxyecdysone или ecdysterone (активность 7.5×10^{-9} М); makisterone A и taxisterone (активность около 2 раз слабее экдистерона).

10 ФЭС средней активности ($0.6-2.3 \times 10^{-7}$ М, что в 12-25 раз слабее экдистерона) – ajugasterone C; viticosterone E; inokosterone; makisterone C; ecdysterone 3-epi; ecdysterone 2,3-monoacetone; integristerone A; ecdysterone dimer; makisterone A 24-epi; rapisterone B.

10 ФЭС слабой активности ($0.4-1.3 \times 10^{-6}$ М, что в 50-170 раз слабее экдистерона) – rapisterone C; ecdysterone 2-acetate; ecdysterone 3-acetate; carthamosterone; amarasterone A; amarasterone B, 24(241)[Z]-dehydro; ecdysterone 2-deoxy; punisterone, ecdysone, turkesterone.

5 ФЭС следовой активности ($0.3 \times 10^{-5} \dots 10^{-4}$ М, что 500-13000 раз слабее экдистерона) – ecdysterone 5 α -epi; poststerone; ecdysterone 3 β -D-glucoside; rubrosterone; rubrosterone dihydro.

Соотношение концентраций высокоактивных ФЭС к слабоактивным: 1) выход 2 ФЭС из 25 кг соцветий *R. integrifolium* 0.222%, соотношение 65 : 1 (Балтаев и др., 1978); 2) выход 8 ФЭС из 22 кг сухих корней *R. carthamoides* 0.076%; соотношение 330 : 1 (Балтаев и Абубакиров, 1987); 3) выход 9 ФЭС из 7,96 кг сухих корней *R. carthamoides* 0.037%; соотношение 29:1 (Pis и др., 1994); 4) выход 7 ФЭС из 5.5 кг сухих корней *R. carthamoides* 0.014%; соотношение 1000 : 1 (Girault, 1998); 5) выход 37 ФЭС из 1000 кг сухих корней с корневищами *R. carthamoides* 0.102 %; соотношение 19950 : 1 (Vokac и др., 2002, Budesinsky и др., 2008).

Заключение. В целом лекарственное растительное сырье левзеи сафлоровидной характеризуется накоплением высокоактивных 7 экдистероидов (до 99.74% долевого участия из суммы ФЭС). Слабоактивные 15 ФЭС синтезируются и накапливаются от следовых (0,005%) до незначительных количеств (3,1%). Варьирование биосинтеза и накопления экдистероидов различной активности в растительном сырье левзеи зависит от возраста популяции в онтогенезе, фазы развития, а также экологических условий жизнедеятельности особей в агроценозе.

Литература

1. R.Lafont, J.Harmatha, F.Marion-Poll, L.Dinan, I.D.Wilson. *The Ecdysone Handbook*. 3rd ed. 2017. on-line, <http://ecdibase.org>
2. *Phytoecdysteroids: Plant Sources, Structure and Properties*. Ed. Shakhnoza S. Azimova. Springer Sci. Business Media, New York, 2013, 308 p.
3. А.А.Ивановский, Н.П.Тимофеев, С.Н.Копылов. *Экдистероиды: Учебное пособие*. Киров, Изд-во ФГУ ВСХА, 2012, 45 с.
4. Н.П.Тимофеев, В.В.Володин, Ю.М.Фролов. *Растит. ресур.* 1998, 34 (3), 63-69.
5. Н.П.Тимофеев. *Сибир. экологич. журн.* 2009, 16 (6), 829-842.