Тимофеев Н.П. Исследования по экдистероидам: Использование в медицине, Интернет-ресурсы, источники и биологическая активность [Электронный ресурс]. URL: http://www.ivtn.ru/2003/biomedchem/enter/r_pdf/dok_63.pdf (дата публ.: 16.04.2003) / Электронное издание. Изд-во: Библиотека ИВТН.ru. 22 стр. Объем 0,9 Mb.

Issledovaniya po ekdisteroidam: Ispol'zovaniye v meditsine, internet-resursy, istochniki i biologicheskaya aktivnost'.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЭКДИСТЕРОИДАМ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ, ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ, ИСТОЧНИКИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Н.П.Тимофеев

КХ “БИО”; г. Коряжма, Россия

timfbio@atnet.ru

Имеются различные возможности использования экдистероидов: 1) интеграция с современными компьютерными технологиями – в молекулярных системах переключения генов; 2) в качестве адаптогенных и иммуно-модулирующих средств. Химически изолированные экдистероиды востребованы главным образом в наукоемких исследованиях. В фармацевтической промышленности перспективны сложные составы Rhaponticum carthamoides, биологическая активность которых на 3-4 порядка выше изолированных экдистероидов (0,5-10 мкг/кг против 5-50 мг/кг).

1. Значение в медицине
2. Важнейшие экдистероиды
3. Интернет-ресурсы
3.1. Научные исследования
Зарубежные ресурсы
Российские ресурсы
3.2. Коммерческие предложения
4. Источники получения экдистероидов
4.1. Растительные объекты
4.2. Методы биотехнологии
5. Активность
5.1. Химически изолированные экдистероиды
5.2. Неочищенные составы *Rhaponticum carthamoides*
Заключение
Литература

1. ЗНАЧЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Одним из самых значительных достижений науки последнего времени является разработка технологий использования экдистероидов, синтезируемых растениями, в управлении процессами роста и развития различных организмов. Последнее открытие, добавляя новое содержимое к широко известным адаптогенным и иммуно-модулирующим эффектам экдистероид содержащих препаратов в классической, народной и нетрадиционной медицине (http://www.sciteclibrary.com/rus/catalog/pages/1502.html), еще более поднимает значимость и актуальность его для здоровья человека.

Являясь лигандами для внутриклеточных и мембранных рецепторов, их управляющими элементами, экдистероиды обладают способностью изменять гомеостаз организма, воздействуя на рост, дифференциацию и запрограммированную смерть клеток [29], выработку специфических продуктов их метаболизма. Роль экдистероидов как лигандов состоит в переключении между двумя состояниями транскрипционного механизма генов по принципу включено-выключено, и/или в трансмембранной передаче сигналов внутриклеточным мишеням через каскад вторичных мессенджеров. В практической медицине экдистероид содержащие составы ис-

пользуются для предупреждения болезней и поддержания иммунного статуса у здорового человека, занимают важное место в спортивной, космической и военной медицине, применяются при трансплантации человеческих органов и кожи.

Молекулы экдистероидов (рис. 1), представляющие собой группу липофильных полигидроксилированных стероидов, участвуют в жизнедеятельности практически всех классов организмов, выполняя множественные функции. Вопрос о роли их в живой природе до сих пор остается открытым. Доподлинно 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 ими. Они скорее регулируют баланс гормонов и занимают место в иерархии биологически активных веществ область выше, чем последние.

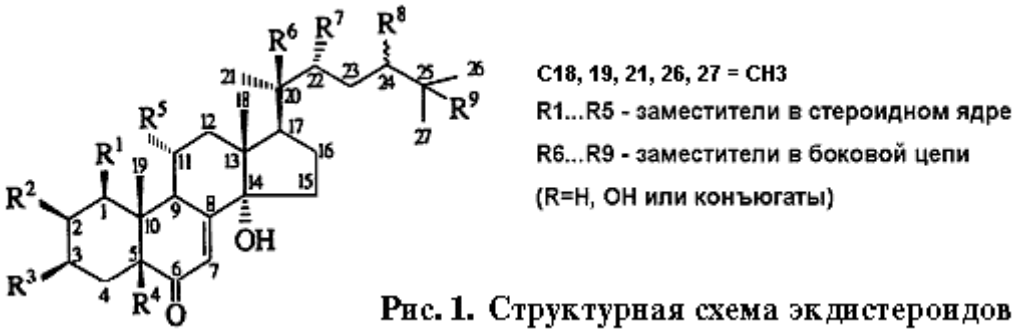

Рис. 1. Структурная схема экдистероидов

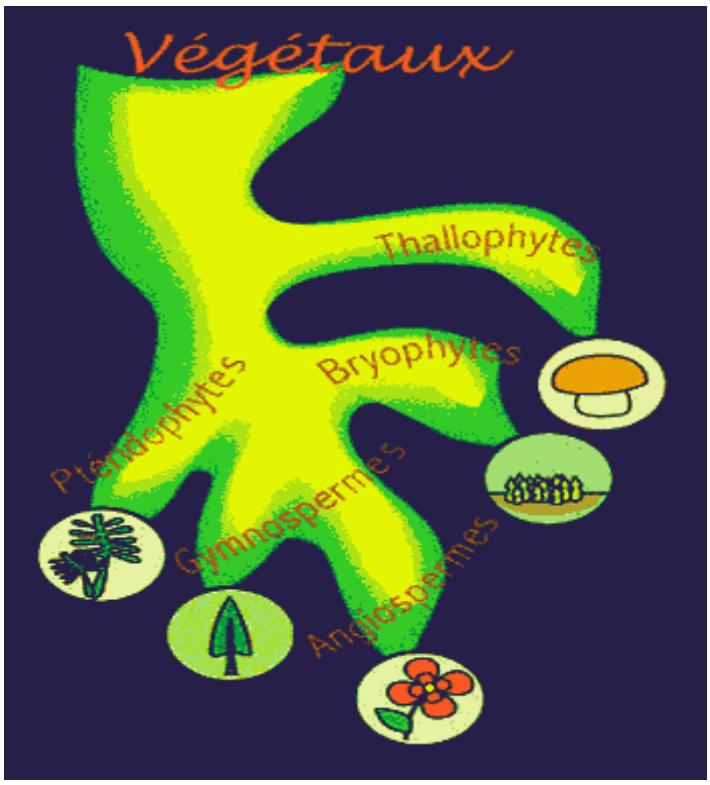

Рис. 2. Источники экдистероидов (по http://www.quasimodo.versailles.inra.fr/ecdyzone)

Возникнув очень давно, еще несколько сот миллионов лет назад, экдистероиды приняли участие в сложном коэволюционном пути развития экосистем и адаптации их к окружающей

среде. Присутствие экдистероидов характерно, наряду с цветковыми растениями, для таких древних организмов, как папоротники, грибы, мхи, водоросли, голосеменные растения (рис. 2). Считается, что появившиеся в сравнении с растениями на более поздних этапах эволюции насекомые стали использовать их в качестве гормонального фактора развития. Так как действие экдистероидов в качестве гормональных сущностей проявляется в чрезвычайно низких концентрациях (10^{-8}…10^{-9} М), предполагается, что повышенный синтез их у древних папоротников и голосеменных растений первоначально представлял защитный механизм от поедания насекомыми-фитофагами.

В свое время (60-е годы XX-го века.) открытие присутствия громадных количеств гормонов линьки в растениях (в миллионы раз превышающей концентрацию их в насекомых) было большой научной сенсацией. Предполагалось, что это открытие позволит найти экологически безопасный и весьма эффективный метод управления численностью насекомых-вредителей. Однако, как выяснилось при детальных исследованиях, большинство насекомых невосприимчивы (http://www.sciteclibrary.ru/rus/catalog/pages/4723.html), или научились детоксировать фитоэкдистероиды [59], поступающие через ротовой аппарат и стали взамен синтезировать зооэкдистероиды собственного производства (экдизоны) – по другим метаболическим путям, отличных от растений.

Тем не менее, 20-летние исследования в области клеточной и молекулярной биологии, экологической генетики и физиологических наук привели к еще более значительному открытию:

– что экдистероиды являются естественными и абсолютно безопасными лигандами в молекулярных системах переключения генов [8, 24, 43, 53];

– что механизмы экдизон- (экдистероид) индуцированных систем экспрессии генов, подобные в клетках насекомых, применимы и к млекопитающим, включая человека [2, 11, 41];

– что такие системы можно искусственно конструировать, модифицировать и клонировать, создавая рекомбинатные белки-рецепторы и активаторы транскрипции на основе стероидных, тироидных, ретиноидных рецепторов насекомых и млекопитающих, ретро- и альфа-вирусов, бактериофагов и шоковых белков [1, 25, 36, 46, 47].

Значимость последнего открытия чрезвычайно актуальна в постгеномную эру медицины и ожидаются большие объемы инвестиционных вложений в освоение методов молекулярной и генной терапии [26]. С завершением расшифровки геномной библиотеки человека предполагается, что с помощью генных переключателей можно будет выключить клетки, продуцирующие ущербные для организма структуры и остановить развитие болезни, не поддающееся лечению обычными мерами [29, 54]. Аналогично, можно осуществлять встраивание и точечное включение отсутствующих в клетках организма-хозяина генов, ответственных за выработку целевых терапевтических агентов, а также запустить в работу факторы регенерации поврежденных тканей [38].

Экдизон-индуцированные системы могли бы использоваться для исследования групповых функций генов как в естественных, так и искусственных системах. При интеграции таких систем с современными компьютерными технологиями появляется возможность диагностики свойств любого вещества или биологического объекта, располагая чрезвычайно малыми количествами последних – в пределах 1 нг [3]. Считывая, например, лазерным лучом флуоресцентное излучение таких систем как результат экспрессии группы сцепленных генов в ответ на введение лекарственного препарата, и сравнивания с известным профилем, можно заранее предсказать его мутагенность или цитотоксичность [13].

Какими бы фантастическими не казались новые направления использования экдистероидов, тем не менее, экдизон-индуцированные системы не только созданы и запатентованы, но и реализуются в коммерческих масштабах (http://www.invitrogen.com). Кроме того, для экдистероидов важными аспектами клинического применения являются участие в многочисленных негеномных эффектах. Механизмы взаимодействия экдистероидов с мембранными рецепторами в качестве сигнальных молекул, активизирующих вторичные мессенджеры, только еще начинают изучаться [9, 54], но этот факт не препятствует широкому практическому использованию экдистероид содержащих препаратов при нарушениях сердечно-сосудистой, централь-

ной нервной и репродуктивной системы, общего гомеостаза организма [12, 73].

Поэтому сегодня истребованы такие источники экдистероидных молекул или субстанций на их основе, которые бы характеризовались минимальными дозами, высокой активностью, нетоксичностью, устойчивостью к распаду, быстрым выводом из организма, малой стоимостью и масштабируемостью производства [40, 41].

Справочно. *Потребительский рынок экдистероидсодержащих препаратов не ограничивается только медициной, им являются сегменты рынка, ориентированные на:*

1. *Здоровье человека (антидепрессанты, иммуно- и секс-стимуляторы, сжигатели жира, противошоковые, антиболевые и ранозаживляющие средства).*
2. *Физическую культуру и спорт (профессиональный и любительский, культуризм).*
3. *Наукоемкие отрасли биотехнологии, генетической инженерии и микробиологии (культура клеток и тканей, программируемые включатели и выключатели гена, системы клонирования наследственной информации, плазмидные вектора).*
4. *Косметические и парфюмерные изделия.*
5. *Использование в качестве спецсредств (эликсиры бесстрашия, концентраторы физической силы и психической энергии, антигипнотические и противоснотворные средства).*
6. *Отрасли, связанные с производством животноводческой продукции (мясное и молочное скотоводство, пушное звероводство, шелководство), конный спорт.*
7. *Промышленное разведение пресноводных и морских ракообразных (омары, лангусты, креветки, дафнии).*
8. *Защиту урожая растениеводческой продукции от насекомых-вредителей (плодовое садоводство, лесная и амбарная энтомология).*
9. *Увеличение силы и продуктивности пчелиной семьи.*
10. *Применение в качестве антипаразитарных (антигельминтных) средств.*
11. *Использование в качестве регуляторов роста и развития сельскохозяйственных и декоративных культур, управления признаком, устойчивостью и продуктивностью трансгенных растений.*

2. ВАЖНЕЙШИЕ ЭКДИСТЕРОИДЫ

Первые исследования по экдизонам с целью выделить гормоны насекомых были начаты в начале 30-х годов немецкими учеными. В 1954 году им удалось изолировать 25 мг слабоочищенного вещества из 500 кг куколок тутового шелкопряда (*Bombix mori)* и кристаллизовать его [4]. В 1963 году установлена общая структура, которая позволила отнести *α-ecdysone* (экдизон) к стероидам (с молекулярной массой M=464). В 1965 году произошла расшифровка строения молекулы рентгеноструктурным методом, где в сравнении с *β-ecdysterone* отсутствует ОН-группа при углеродном атоме C_{20} [21, 27]; (рис. 3). Сами по себе эти работы были известны лишь узкому кругу специалистов и возможно, оставались бы такими еще долгое время, если бы не стечение обстоятельств, вызвавшее бурный рост интереса и вложение крупных инвестиций в работы, связанные со скринингом мировой флоры и изучением свойств новых молекул.

Открытие экдизонов из растений было случайным фактом, когда чехословакский ученый Карел Слама выехал для научной работы в США и культивировал там на фильтровальной бумаге припочвенного насекомого, красноклопа бескрылого (*Pyrrhocoris apterus* L.). Здесь его поджидал сюрприз – метаморфоз насекомого нарушался, и он не мог добиться окукливания на последней личиночной стадии. Секрет заключался в происхождении фильтровальной бумаги. В данном случае она была изготовлена из пихты бальзамической (*Abies balsamea*). С другими бумагами метаморфоз протекал нормально. В процессе экстракции был выделен структурный аналог ювенильного гормона ювабион, избирательно действующий именно на этого насекомого. При тестировании других, взятых наугад растений, было установлено наличие в них множества соединений с гормональной активностью насекомых.

Метод биотестирования в дальнейшем был модифицирован в B_{II}-биотест и в настоящее время широко используется для первичного скрининга экдистероидов из растительной флоры в сочетании с радиоимунным анализом (РИА).

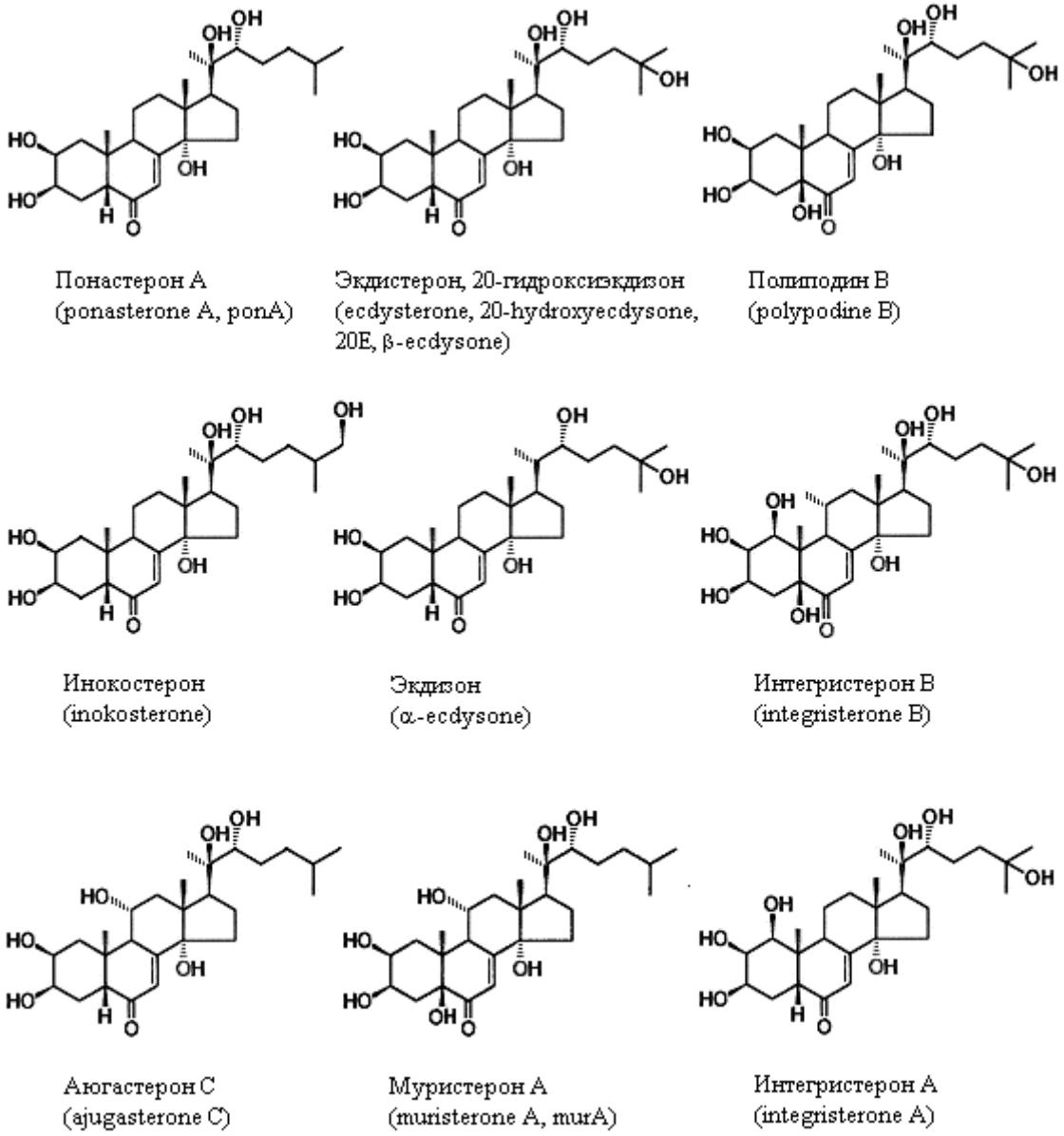

Рис. 3. Представители экдистероидов

Учитывая экономическую и биологическую важность фитоэкдизонов, за последние три десятилетия были приложены значительные усилия по скринингу мировой флоры с целью выявления видов-сверхпродуцентов, идентификации наиболее активных составов и по изучению практических возможностей использования их в различных областях биологии и медицины.

Ponasterone (понастерон) был первым фитоэкдистероидом, выделенным и охарактеризованным в 1966 году японскими учеными из хвойного дерева *Podocarpus nakaii* [35]. В дальнейшем он был обнаружен в родственных видах – *Podocarpus macrophyllus, Podocarpus reichei,* с концентрацией около 100 мг/кг [22, 44], а также в тисовых – *Taxus canadasis, T. chinensis, T. cuspidata* (50-80 мг/кг). В конце 70-х и в начале 80-х годов было открыто присут-

ствие *ponasterone* в ракообразных [30, 33], а в 1995 году в грибах из семейства свинушковых – *Paxillaceae*, при концентрации до 50 мг/кг [49].

Ecdysterone (β-ecdysterone, 20-hydroxyecdysone, 20E; экдистерон, 20-гидроксиэкдизон) в 1966 году вначале был изолирован из ракообразного *Jasus calandei*, в количестве 2 мг из 1 тонны, и поэтому был назван *crustedysone* [15]. Затем найден в насекомых: тутовом шелкопряде – *Bombix mori* и *Antharea pernyi,* в количестве 200 мг из 31 кг куколок [19]. После установления структуры в том же году выделен из хвойных и папоротников: сначала в количестве 50 мг из 1 кг *Podocarpus elatus* [20], а затем из корневищ *Polipodium vulgare*, с концентрацией до 10 г/кг [18].

В последующие годы установлено, что *ecdysterone* содержится в абсолютном большинстве растений [10], включая злаковые (кукурузу – *Zea mays*) и крестоцветные культуры *(Arabidopsis thaliana).* Различие в концентрации достигает от 100 миллионов до 1 миллиарда раз (от 20-300 нг до 20-30 г/кг). Главными отечественными источниками выделения *ecdysterone* в промышленных масштабах являются многолетние растения рапонтикум сафлоровидный – *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin и серпуха венценосная – *Serratula coronata* L., интродуцированные в различных регионах России.

Muristerone A (муристерон), самый активный, редкий и чрезвычайно дорогой экдистероид из ныне известных, обнаружен в 1972 году немецкими учеными в семенах эндемичных растений из рода *Ipomoea* [5], произрастающих на южных склонах Гималайских гор. *Ipomoea* – самый загадочный, окутанный тайной источник. С момента обнаружения опубликовано около 1,5 тысяч работ, связанных с *muristerone A,* и только в самых первых нескольких упоминается источник выделения [5, 6, 7]. Сложность здесь заключается в том, что номенклатура рода *Ipomoea* чрезвычайно запутана, под этими наименованиями могут подразумеваться совершенно разные растения, во многих случаях эндемичные. Лишь через 30 лет исканий появились неподтвержденные новые сообщения об извлечении *muristerone* из секвойи (http://www.sequoiasciences.com).

3. ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ

Изучение экдистероидов – направление биологии, открывающее широкий простор для фундаментальных исследований и прикладных разработок. Наука по экдистероидам широко представлена в Интернете, включает исследования как проблем генетики, клеточной и молекулярной биологии, физиологии человека, животных и растений, так и коммерческие предложения, направленные на решение реальных задач в области химии, биотехнологии, фармакологии, медицины, энтомологии и ряда областей сельского хозяйства.

3.1. Научные исследования

Зарубежные ресурсы. Поисковый научный сервер *Scirus* по ключевому слову *ecdysteroids* выводит более 2,5 тысяч документов, классифицируя результаты поиска по 15 разделам. Результаты научных исследований последних 35 лет систематизированы и представлены в виде описаний статей из печатных изданий (abstract) на таких крупных серверах, как *Ingenta (ingenta.com), NCBI (ncbi.nlm.nih.gov), Synergy (blackwell-synergy.com), PubMed, Medline, BioMedNet (bmn.com).* На сервер *BioMedNet* можно выйти через российское отделение *BioMail (molbiol.edu.ru/cgi-bin/biomail), Medline* через *РФФИ (intra.ru).* Доступ требует небольших процедур, ограничение касается лишь полных текстовых версий (платная услуга).

Российские авторы в зарубежных библиотеках представлены единичными публикациями. Полные тексты ряда статей приведены на *PubMedCentral (pubmedcentral.nih.gov),* свободный доступ к журнальным статьям организован на *HighWire.* Существует специальный сайт *(quasimodo.versailles.inra.fr/ecdyzone),* посвященный экдистероидам насекомых – *EcdyZone.* Доступ к патентным источникам возможен через *US Patent & Trademark Office.*

Российские ресурсы. Поисковые системы *Yandex, Aport, Rambler* по ключевым словам выводят от нескольких до сотни источников. В последнее время наметилась тенденция к более широкому охвату сетевых источников по вводимым запросам. Из электронных каталогов российских библиотек достаточно много материала сосредоточено на сервере *ЦНСХБ (Центральная научная сельскохозяйственная библиотека; cnsxb.ru)* – по разделам общей биологии, биохимии, физиологии растений, биотехнологии, ботанике, ветеринарии.

Самая удобная, мощная и быстробрабатываемая база данных (в т. ч. патентная) до недавнего времени была сосредоточена на *Интегрум-Техно (integrum.com).* Недостаток, как и у других российских ресурсов – в отсутствии краткого описания материала и коммерческая составляющая доступа. В режиме поиска присутствуют только названия публикаций, что явно недостаточно для определения важности и значимости материала. После специального запроса и разрешения администрации можно получить пробный доступ, позволяющий ознакомится с ограниченным объемом информации (до 1 Мб) бесплатно.

В РФФИ (Российский фонд фундаментальных исследований; elibrary.ru) тема представлена весьма ограниченно, электронная библиотека практически не содержит ссылок по русскоязычным источникам, нет доступа к полным версиям документов. На сервере *ЦНМБ (Центральная научная медицинская библиотека; scsml.rssi.ru)* в режиме поиска не удалось найти источников по экдистероидам. База данных экдистероид содержащих растений, произрастающих во флоре Европейского Северо-Востока России, приведена на сервере Института биологии Коми НЦ УрО РАН, где описана примерно третья часть от видового разнообразия региона (http://ib.komisc.ru/biochem/ecdysteroids).

Главные недостатки российских Интернет-ресурсов – низкая скорость обработки запроса, отсутствие краткого описания материала, всеобщая коммерциализация доступа к полным версиям документов (если таковые имеются). Для зарубежных ресурсов характерно глобальное сетевое объединение источников от ведущих организаций. Сервера характеризуются высокой скоростью обработки информации, оптимизацией аппаратного и программного обслуживания. Скорость получения данных многократно (порой в десятки раз) превышает таковую из российских источников. Проблемы можно свести к формам представления графических и табличных данных, которые не оптимизированы для доступа по медленным линиям связи. На самых быстрозагружаемых базах данных представлены только текстовые составляющие публикаций, а графические элементы скачиваются в альтернативном режиме.

3.2. Коммерческие предложения

При поиске по ключевым словам масштабностью охвата выделяется метапоисковая система *AltaVista* – каждый запрос выдает до полутысячи ссылок. В основной массе это сведения по WEB-страницам отдельных авторов и научных организаций. *On-line* рынок широко представлен индивидуальными высокоочищенными экдистероидами (табл. 1), извлеченными из растительных источников (корпорации *Aldrich-Sigma, Latoxan, Invitrogen, российская компания Northen Biochemical Company и т.д.*). Особое место занимают коммерческие фирмы, предлагающие ряд экдистероид содержащих препаратов из натуральных источников (фирмы *Gero Vita, LifeScience Technologies, Natural Elixir, Cytodyne Technologies; российская Mirra* и т.д.).

Существует более десятка компаний, предлагающих биодобавки из порошкообразного (таблетированного) *ecdysterone* для снятия стресса и психологической усталости, повышения физической выносливости, наращивания мышц и усовершенствования тела (бодибилдинг, фитнесс). Интересная закономерность: в основе большинства клонов биопрепаратов, различающихся лишь небольшими изменениями в формуле, до недавнего времени лежал *20-hydroxyecdysone,* извлеченный из корней *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin. Поставлялся он еще с конца 80-х годов из России, вначале под названием *экдистен (ecdysten, ecdystenum),* а в последнее время высокоочищенные формы предлагаются под названиями *ecdypure и ecdybol*.

В конце 90-х годов на пике рекламной компании на Западе было выпущено множество разновидностей пищевых добавок на основе *ecdysterone (Russ Olimpic, Triboxin, Cytodyn ZM,*

FirmEase и т.д.). Когда возник дефицит растительного сырья *Rhaponticum carthamoides*, взамен стал использоваться *20-hydroxyecdysone,* извлеченный из других экдистероид содержащих растений *(Pfaffia paniculata, Polypodium vulgare и P. decumanum и т.д.)*. С этого же момента произошел спад массового спроса на препараты на основе химически чистых экдистероидов. Потребители стали жаловаться на непостоянство их биологической активности. Появились ряд критических статей, например “The Truth about Ecdysteroids” (“Правда об экдистероидах”), где утверждается, что синтетические экдистероиды никакого физиологического эффекта не оказывают, активность во многих случаях кажущаяся и обусловлена психологическим воздействием рекламы.

Таблица 1

ЭКДИСТЕРОИДЫ В КАТАЛОГЕ КОМПАНИИ “*BIOCHEMICALS.NET*”

20-Hydroxyecdysone	**Prod.# H-1094**
b-Ecdysone, $C_{27}H_{44}O_7$, CAS [5289-74-7], M.W. 480.6; Purity: >95%, White to Off-White Powder, Soluble in Water 10 mg $80.00 50 mg $320.00 Bulk Inquire *Most widely occurring ecdysteroid in both plant and animal species.*	
Muristerone A	**Prod.# M-1060**
$C_{27}H_{44}O_8$, CAS [38778-30-2], M.W. 496.6; Purity: >95%, White Solid 0.5 mg $70.00 1 mg $120.00 Bulk Inquire *Muristerone A regulates the metamorphosis of Drosophila melanogaster and is used to induce expression of the gene of interest from any of the ecdysone-inducible system expression vectors.*	
Ponasterone A	**Prod.# P-1083**
25-Deoxyecdysterone, 25-Deoxy-20-hydroxyecdysone, 2b,3b,14a,20R,22R-Pentahydroxy-5b-cholest-7-en-6-one, C27H44O6, CAS [13408-56-5], M.W. 464.6; Purity: >99%, White Solid, Soluble in Methanol, Ethanol, Acetic Acid, DMSO 1 mg $35.00 5 mg $140.00 100 mg Inquire *Insect steroid hormone involved in regulating metamorphosis.* *Suitable as an inducer of ecdysone-inducible mammalian expression system.*	
STORAGE & HANDLING: -20°C. Store in Tightly Sealed Vial.	

4. ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКДИСТЕРОИДОВ

4.1. Растительные объекты

В целом присутствие экдистероидов обнаружено не только в высших цветковых растениях, но и голосеменных, 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 [10, 50, 63].

Сегодня известно строение около 300 молекул экдистероидов. Наибольшее разнообразие по составу наблюдается среди покрытосеменных. У насекомых обнаружено около 50 структурных аналогов [48]. Из всего многообразия экдистероидных молекул в организмах млекопитающих наиболее активны три – *ponasterone A, muristerone A* и *ecdysterone*. Структурные формулы их различаются только количеством и расположением гидроксильных ОН-групп. Первые два экдистероида не характерны для высших цветковых растений. *Ponasterone* встречается у отдельных представителей папоротникообразных (в т.ч. папоротник-орляк), грибов семейства *Paxillaceae* (свинушка толстая), а также выделен из реликтовых растений семейства подокарповых – *Podocarpaceae* и тисовых – *Taxaceae (рис. 4). Muristerone A* характерен для р. *Ipomoea* (вьюнок пурпурный) сем. *Conovolvulaceae* (рис. 5). *Ecdysterone,* хотя и несколько менее активен, но распространен массово среди цветковых растений.

Dacridium

Podocarpus elatus

Podocarpus nakaii

Taxus baccata

Рис. 4. Источники получения *ponasterone A* (хвоя *Podocarpaceae* и *Taxaceae*)

Пути биосинтеза у растений и насекомых, возможно и у грибов, различны. Предшественниками экдистероидов выступают – ацетат, мевалонат, холестерин, кетол, кетодиол, *ecdysone, ponasterone, 2,22-deoxyecdysone, 22,25-deoxyecdysone* [39, 63]. Биосинтез может быть рассмотрен как образование на первичных стадиях *α-ecdysone* и *ponasterone A*. *Ecdysterone (β-ecdysone)* – как результат окисления этих молекул, который далее может трансформироваться до других структур [56]. В результате ферментативных преобразований получаются цис- и транс-изомеры сочленений колец А и В, эпимеры (соединения с α, β конфигурацией ОН групп). В растениях экдистероиды присутствуют в виде хорошо растворимых в воде конъюгатов: с неорганическими кислотами – сульфаты, фосфаты; органическими (карбоновыми, жирными и фенольными) кислотами – ацетаты, бензоаты, кумараты; сахарами – глюкозиды, галактозиды, ксилозиды; с ацетоном и т.д.

C_{27} экдистероиды свойственны для высших представителей растительного мира, для грибов и голосеменных характерны C_{28} аналоги, а для папоротников – соединения со структурой C_{29}. Очень редко, но встречаются C_{30} экдистероиды. В качестве продуктов распада основных экдистероидов (C_{27}…C_{29}) могут быть вторичные C_{21}…C_{24} структурные аналоги. Наиболее распространенным экдистероидом является *ecdysterone,* в качестве дополнительного мажорного компонента в цветковых растениях находят *polypodine B* (полиподин В) и

ecdysone; у членистоногих – *ecdysone;* в папоротниках и голосеменных – *ponasterone A, pterosterone (птеростерон)* и *taxisterone (таксистерон).*

Рис. 5. Источник *muristerone A (семена Ipomoea)*

Polyporous umbellatus ***Tapinella (Paxillus) panuoides***

Рис. 6. Грибы – источники микоэкдистероидов

Кроме основных, все исследуемые объекты содержат в следовых количествах другие структурные аналоги и их производные (так называемые минорные экдистероиды), число которых может достигать до 30-40 и более единиц. Некоторые эндемичные и редкие, а также произрастающие в специфических эколого-географических условиях виды содержат экдистероиды необычного или аномального строения, нехарактерные для большинства исследованных объектов. В 90-е годы из китайского гриба-трутовика (*Polyporous umbellatus*, Eichhase) выявлены экдистероиды с новыми структурами *(polyporusterone A…G),* в количестве 0,1-3,0 мг/кг [23, 37]. Из грибов *Tapinella panuoides* и *Paxillus atrotomentosus* (свинушка

толстая) в этот же период получены новый тип эргостановых экдистероидов (*paxillosterone, atrotosterone, malakosterone)* и их производные [50, 51]; (рис. 6).

Ни в одном из млекопитающих видов экдистероиды не обнаружены. Искусственный химический синтез возможен только в отношении вторичных, биологически неактивных или малоактивных продуктов, путем химической трансформации основных экдистероидов. 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 [17].

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

Важнейшими источниками выделения в промышленных масштабах являются растительные источники, которые по способности к биосинтезу экдистероидов условно можно классифицировать на следующие группы:

1. 1-30 г/кг (0,1-3,0 %) – виды-сверконцентраторы;
2. 0,1-1 г/кг (0,01-0,1 %) – виды с высоким содержанием;
3. 10-100 мг/кг (0,001-0,01 %) – растения с умеренным содержанием;
4. 0,5-10 мг/кг (0,00005-0,001 %) – растения с низким содержанием;
5. 0,1-0,5 мг/кг и ниже – виды со следовыми концентрациями.

В целом различия в уровнях концентрации экдистероидов в растениях достигают огромных величин – 8-9 порядков (от 20-300 нг/кг до 20-30 г/кг). Обычное содержание составляет очень малую величину – тысячные и сотые доли процента от сухого веса. Но встречаются растения, у которых отдельные органы в узком возрастном и вегетационном диапазоне могут концентрировать значительные количества экдистероидов. В среднем один вид-сверхконцентратор приходится на несколько тысяч других видов. К числу важнейших экдистероид содержащих растений, являющихся видами-сверхконцентраторами и служащими промышленными источниками получения экдистероидов, относятся *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin (рис. 7) и *Serratula coronata* L. (рис. 8). На эти виды возлагаются большие надежды в разработке новых классов фармпрепаратов и биологически активных добавок к пище, а также экологически безопасных средств борьбы с насекомыми-вредителями.

Среди покрытосеменных растений имеется незначительное число других видов с повышенным содержанием экдистероидов в отдельных органах, главным образом *ecdysterone,* представляющие интерес для научных изысканий. Детальные исследования, проведенные во флоре Европейского Северо-Востока [52], показывают, что в целом распределение экдистероид содержащих растений по таксонам соответствует аналогичному распределению в других регионах. Обнаружено присутствие их в подавляющем числе видов, но лишь 4 % обладали положительным ответом в биотесте на радиоиммунную активность, куда относятся виды с высоким и умеренным содержанием Эти данные согласуются с работами других исследователей, показывающих, что значимые концентрации экдистероидов характерны для 5-6 % растений [48].

Виды вторичного значения во флоре России: некоторые разновидности *Silene* – смолевки и *Lychnis* – зорьки; *Coronaria flos-cuculi* L. – горицвет кукушкин; *Helleborus purpurascens* – морозник красноватый и *Helleborus caucasicus* – морозник кавказский; *Paris guadrifolia* 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 filiforms* – проломник нитевидный и т.д. [52].

Рис. 7. Агропопуляция *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin

Рис. 8. *Serratula coronata* L. – источник *ecdysterone (20-hydroxyecdysone, 20E)*

К сожалению, все эти растения обладают рядом отрицательных моментов, не позволяющих использовать их в промышленных масштабах. Главный сдерживающий фактор – они труднодоступны, встречаются рассеянно или одиночно, только в дикорастущем виде и не известны в культуре. Довольно часто это мелкорослые, ползучие, розеточные, лесные, луговые или водные растения; ядовитые или слаботоксичные. Места их произрастания приурочены к припойменным зарослям луговых кустарников, лесным опушкам и вырубкам, заболоченным торфяникам, пустырям, обочинам дорог и канавам, берегам озер, рек и речек или же подножиям скал на высокогорных участках. Жизненная стратегия этих растений строится на совместном произрастании с другими видами под пологом лесных насаждений, в составе лугов или качестве сорняков в культурных посевах. Интродукция в абсолютном большинстве случаев не проводилась или представляет серьезные трудности.

4.2. Методы биотехнологии

В виду сложности выделения и очистки экдистероидов из растительной биомассы, высокой себестоимости конечных продуктов разработаны технологии получения экдистероидов биотехнологическими методами (культуры клеток, тканей, трансформированных корней). Так как гены биосинтеза экдистероидов присутствуют во всех органах растений, каллусные культуры, размножающиеся на искусственной питательной среде, могут быть получены из любой быстрорастущей ткани – семядолей, гипокотиля, листьев, побега, почек, корней. В культуре клеток может синтезироваться *ecdysterone* и некоторые другие компоненты вторичного значения у родов *Ajuga, Serratula, Rhaponticum, Pteridium, Polypodium.* Однако наиболее активные экдистероиды – *muristerone* и *ponasterone,* в искусственных условиях не синтезируются.

Первые работы с каллусными и суспензионными культурами *Rhaponticum carthamoides* в России были начаты около 10 лет назад [64]. Синтез экдистероидов в каллусных культурах было исчезающе малым. У других видов переход к культивированию растительных клеток также сопровождался резким снижением биосинтетического потенциала. В целом содержание экдистероидов в культуре клеток на порядок ниже, чем в природе. При продолжительном культивировании снижается общее содержание и изменяется долевое соотношение между индивидуальными соединениями. Кроме того, синтезируются неидентифицированные экдистероиды. Содержание ecdysterone в культуре клеток по разным видам составляет: *Rhaponticum carthamoides* – 0,001-0,01; *Serratula coronata* – 0,02-0,09; *Ajuga reptans* – 0,015-0,1 [57]. Более успешные результаты получены в Японии с культурами клеток из заростков *Polypodium vulgare,* производящими до 0,7 % *ecdysterone* [39].

Технология культуры тканей из проростков *Rhaponticum carthamoides* предусматривает помещение асептически вырезанных эксплантов в питательную среду, где при продолжительном культивировании достигается получение активно размножающихся однородных паренхимных и меристемных тканей, не регенерирующиеся в органы растений [67]. Структура каллусной ткани, скорость ее роста зависят от комбинирования факторов питания и освещенности. В целом биосинтез экдистероидов в суспензионных культурах несколько выше, чем в культуре клеток, но уровень нестабилен и нарастание концентрации *ecdysterone* происходит очень медленно [63].

Наиболее перспективным методом биотехнологии является культура трансформированных корней (hairy roots). При инокулировании стерильных проростков штаммами *Agrobacterium rhizogenes* происходит инфекция и агробактериальная трансформация корневой системы в виде бородчатых корней. У *Rhaponticum carthamoides* через месяц после заражения наблюдается образование корней или опухолей, из которых начинается спонтанная регенерация модифицированных растений. За 4 недели масса бородчатых корней увеличивается в 4-6 раз. Состав экдистероидов, в сумме составляющая 0,02-0,03 %, различен в сравнении с корневищами природных растений [65]. Технология бородчатых корней позволяет довести биосинтез ecdysterone у *Ajuga reptans* до 0,12 %, *Serratula tinctoria* – 0,1-0,2 % [63].

Метод получения экдистероидов через культуру бородчатых корней имеет как преимущества, так и значительные недостатки. Преимущество технологии в сравнении с полевой культурой проявляется в виде непрерывного источника воспроизводства, быстрого роста и частоты регенерации особей; не требуются внешние гормоны роста, как в случае с культурой клеток и тканей. Источником питания является сахароза. Технология осуществима на многих культурах, модифицированные корни характеризуются высокой скоростью роста и генетической стабильностью, высокими уровнями вторичных метаболитов, сопоставимых с неповрежденным растением. Кроме фитоэкдистероидов, вторичными метаболитами бородчатых корней являются алкалоиды, полиацетиленовые соединения, гликозиды, полифенолы, таннины, флавоноиды, сапонины и т.д.

Однако коммерческое применение таких систем ограничено значительными недостатками, которые подробно рассмотрены в специальном обзоре [14]. Главные ограничения – необходимость в специально разработанных моделях биореакторов с автоматизированными моделями управления, позволяющих свободное вертикальное развитие культур; требуется

тщательный подбор оптимальной питательной среды, температуры и освещения. Важнейший параметр – оптимальная морфология корней, от которого зависит плотность и аэрация особей, трудно реализуется, так как существующее большое число разнообразных морфологий связано с различными штаммами плазмид. Возникают трудности с обеспечением равномерной аэрации и перемешивания, последствиями которых является развитие застойных зон и брожение, омертвление тканей и потеря жизнеспособности особей. Накопление конечного продукта тормозится насыщением его концентрации. Требуется постоянная фильтрация и обновление жидкой среды. Возникают трудности в сборе и обработке урожая, необходимость частичного удаления корней в резервуаре и т.п.

В целом методы биотехнологии не получили широкой реализации при получении экдистероидов. Измененный химический состав вторичных метаболитов, полученных методами биотехнологии, ведет к потере биологической активности, свойственной природным растениям. Поэтому такие системы используются только для получения химически чистых экдистероидов. Кроме того, как показывает мировой опыт, мало иметь экдистероид, необходимо обеспечить его высокую активность, причем в минимальных концентрациях, как *у muristerone A* и *ponasterone A*. В противном случае химически чистые вещества не находят массового сбыта. Показателен в этом плане пример Китая, буквально за несколько лет сумевший наладить выпуск *ecdysterone* из генетически модифицированных корней *Rhaponticum carthamoides,* тысячекратно превышающим производство его в России (*Canfo Chemicals CO, Ltd*; http://www.alibaba.com). В результате создалось перепроизводство вещества, цены на мировом рынке резко упали, технология стала невыгодной.

5. АКТИВНОСТЬ

5.1. Химически изолированные экдистероиды

Активность изолированных экдистероидов определяется путем биотестирования с клетками насекомых, содержащих естественные экдистероидные рецепторы. Наиболее активны и нашли широкое практическое применение *ponasterone A, muristerone A* и *ecdysterone*. В зависимости от специфики объекта, положенного в основу биотестирования, может проявляться преимущество их с теми или иными рецепторами, но в целом первоначальная активность примерно одинакова и составляет 10^{-9} (10^{-8}-10^{-10}) М [16]. Имеются и другие экдистероиды с 5, 6, 7 или даже 8 ОН-группами, но все они сравнительно менее активны в изолированном виде. В работе [53] получен следующий убывающий ряд активности: *muristerone A, ponasterone A, polypodine B, 20E, 22-acetat 20E, 2-deohy-20E.*

Активность экдистероидов в реальном организме по сравнению с результатами биотестирования на клеточных культурах значительно различается, дозы являются тканеспецифичными. В экдизон-индуцированных системах эффективные дозы *muristerone A* и *ponasterone A* в качестве одиночных лигандов на трансгенных мышах равны 10^{-5}…10^{-7} М (рис. 9а). Несмотря на редкость и дороговизну ($120-135 за 1 мг), предпочтение в научных экспериментах часто отдается *muristerone*. Проблемы при использовании *ponasterone* заключаются в неустойчивости во времени – через 3 часа рецепторный комплекс с его участием распадается на 50 % в буферном растворе, в то время как с *muristerone* только на 5 % [31].

Что же касается *ecdysterone,* если в биотестах с клетками насекомых биоактивность его довольно высока и составляет около 10^{-8} М [53], то в экдизон-индуцированных системах активность снижена на 2-3 порядка. Активность других экдистероидов – *polypodine B, ecdysterone, inokosterone, makisterone* еще ниже, а у *α-ecdysone, 2-deoxyecdysone, 2-deoxyecdysterone, 22-acetat-ecdysterone* отсутствует [41].

В клетках млекопитающих ни один из членов суперсемейства стероидных рецепторов, кроме как EcR, не способен к взаимодействию с изолированными экдистероидами в качестве лигандов [11, 32]. Этот факт является весьма положительным, так как позволяет избежать от-

рицательных побочных и непредвиденных эффектов при использовании экдистероидов в качестве генных переключателей в экдизон-индуцированных системах.

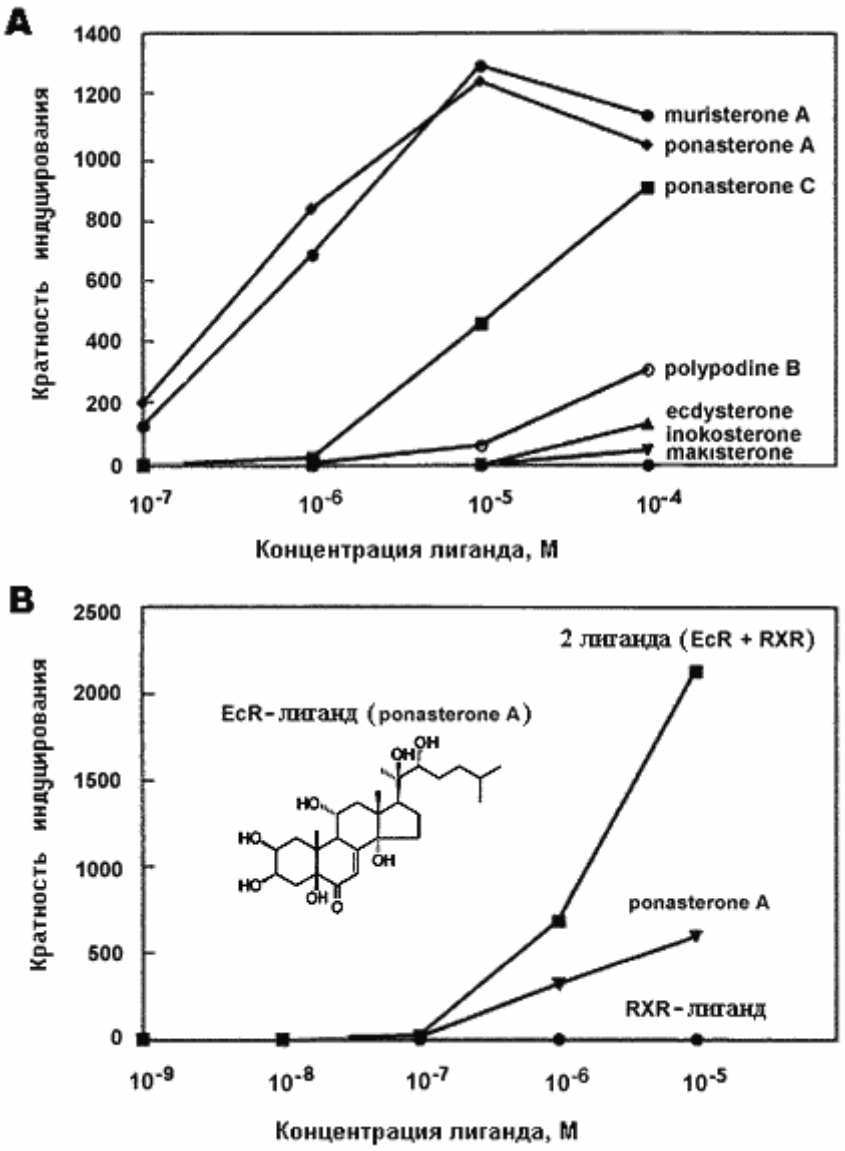

Рис. 9. Активность изолированных экдистероидов (по [41] с изменениями):
А – в качестве одиночного лиганда с DmEcR;
В – синергический эффект 2-х лигандов с EcR/RXR.

Результаты экспериментов по ингибированию или стимулированию синтеза белка, анаболической активности экдистероидов относятся: а) к веществам недостаточно высокой степени очистки (95 % и ниже); б) изолированных из растения-продуцента *Rhaponticum carthamoides;* в) через невыясненные механизмы активации через вторичные посредники [42, 68, 69, 74]. В многочисленных экспериментах в области клеточной и молекулярной биологии, при работе с индивидуальными соединениями высокой степени очистки (99 %), а также с другими источниками выделения, например с *Serratula coronata* [66], анаболический эффект *ecdysterone, muristerone* и *ponasterone* без участия посредников не зафиксирован.

Для активизации транскрипции генов применяются гибридные экдистероид/ретиноидные рецепторы (EcR/RxR) и их модификации с другими ядерными рецепторами, где присутствие RxR-партнера необходимо для стабилизации гетеродимерного комплекса и закрепления к элементам ответа, предшествующего активизации механизмов генной экс-

прессии. В реальном организме могут быть взаимодействованы не только агонисты экдистероидов, но и лиганды второго партнера гетеродимерного комплекса (ретиноидного рецептора), что значительно расширяет диапазон их биологической активности (рис. 9б). Кроме того, эффективные дозы снижаются до 10^{-9}-10^{-10} М, если происходит целевое локальное воздействие на орган-мишень [2].

Вышесказанное справедливо только по отношению к высокоочищенным (свыше 98-99 %), изолированных от первичных источников составам. Искусственно созданные системы на их основе чрезвычайно дороги и используются большей частью в научных исследованиях. При массовом использовании экдистероидов в фармацевтической промышленности перспективно использование неочищенных или слабоочищенных растительных составов из видов-сверхпродуцентов, не обладающих токсичностью и не требующих высокозатратных технологий переработки.

5.2. Неочищенные составы *Rhaponticum carthamoides*

Химически изолированная фракция экдистероидов (91 %, в т. ч. включающая 75 % *20-hydroxyecdysone*), выделенная из надземной части *Serratula coronata*, в биотесте на реакцию спонтанного Е-розеткообразования обладала сложной и неоднозначной модуляционной активностью “доза-эффект” (названной двухфазным действием), в диапазоне концентраций 10^{-4}…10^{-12} М [75]. Эффективная иммуно-модуляторная активность CD^{2+}-розеткообразования с человеческими Т-лимфоцитами достигалась при концентрации 1 μМ (10^{-6} М); с индексом стимуляции, равным 1,132 [45].

Естественные экдистероид содержащие субстанции могут обладать значительно более высокой активностью, чем химически изолированные соединения (рис. 10). Культивирование популяций лимфоцитов *in vitro* в присутствии экстракта *Rhaponticum carthamoides* способно вызвать пролиферацию клеток селезенки в концентрации 10^{-13}…10^{-14} М (в расчете на *ecdysterone*). На фоне неспецифически активизирующих агентов ConA (Т-митоген) и LPS (В-митоген) пролиферация стимулируется вплоть до 10^{-15} М [60].

В настоящее время ведутся разработки нового класса экдистероид содержащих фармпрепаратов, характеризующихся прежде всего сверхнизкими дозами действующих веществ (http://www.kstu.ru/jchem&cs/russian/n5/1vr29/29.htm). Новые препараты вырабатывают из надземной части *Rhaponticum carthamoides*, выращиваемого по особой технологии в условиях агропопуляций [71, 72]; (http://homepages.atnet.ru/timfbio/randser.htm). Лекарственное сырье, употребляемое при их изготовлении, позволяет многократно снизить используемые в настоящее время дозы – на 3-4 порядка в расчете на *20-hydroxyecdysone.*

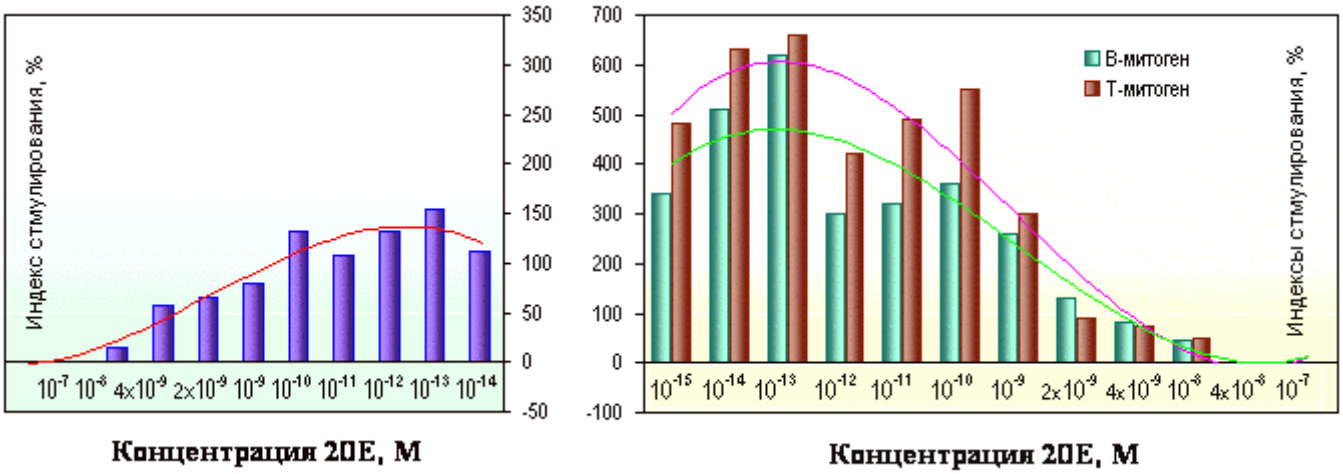

Рис. 10. Стимулирование пролиферации клеток экстрактом *Rhaponticum carthamoides:* слева – спонтанная, справа – индуцированная (по [60] с изменениями)

Например, эффективные дозы фармпрепарата “Биоинфузин” составляют 0,5-10,0 мкг/кг биомассы по *ecdysterone,* или 10^{-12}...$2{\cdot}10^{-13}$ М [61, 73]. 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 [28, 34, 55, 58, 62, 66, 68, 74].

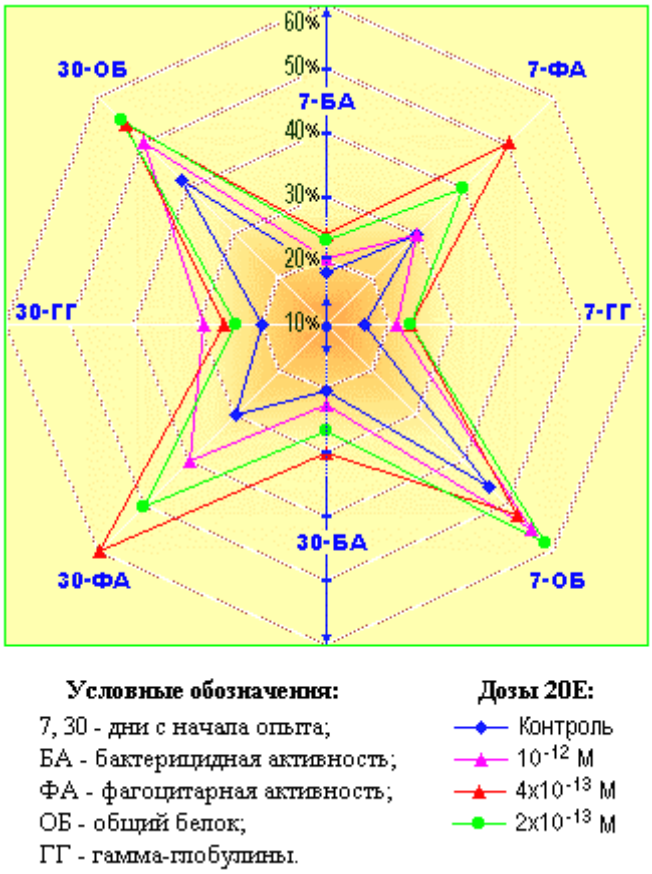

Рис. 11. Иммуно-модуляторный эффект препарата “Биоинфузин" (курс – 7-кратное введение; по [61])

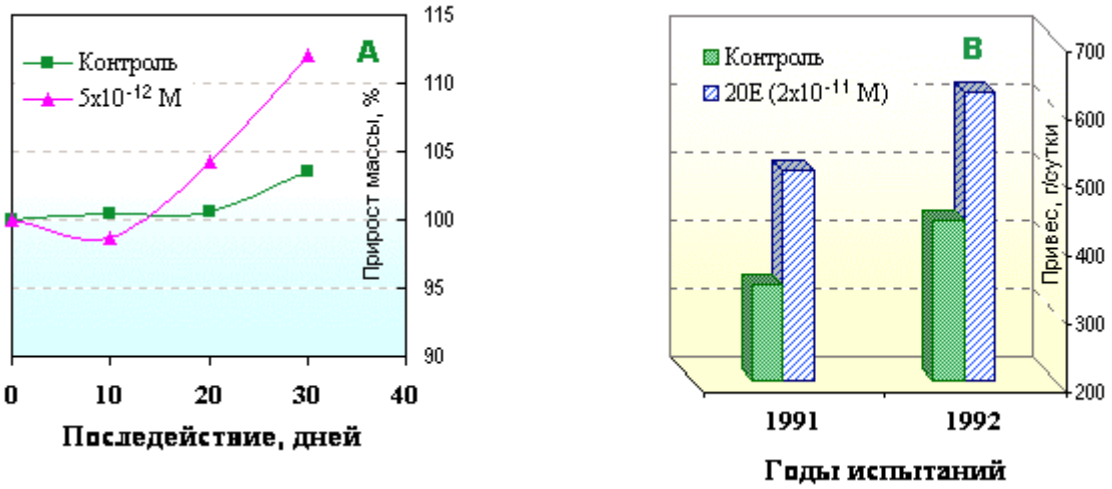

Рис. 12. Анаболический эффект малых доз экдистероидов:
А – 1-кратное внутримышечное введение (по [61])
В – производственные испытания в течение 3-х месяцев (по [70])

Особенность механизма действия новых фармпрепаратов – стимулирующая активность малых и ингибирующее действие больших доз на пролиферативные процессы в организме. Даже однократное введение их способно вызвать существенный анаболический и иммуностимулирующий эффект на клеточном и гуморальном уровне [61]. При 7-и дневном курсе применения достигается значительный иммуно-стимулирующий эффект последействия, который сохраняется на высоком уровне в течение 30 дней (рис. 11). Немаловажен и тот факт, что неочищенные экдистероид содержащие составы показывают стойкий производственный эффект даже при массовом производственном использовании (рис. 12).

1. ***Препарат 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. *Биоинфузин* обладает достаточно высокой степенью иммунологической активности, вызывая увеличение в сыворотке крови гамма-глобулинов на 30 % и на 20 % повышая фагоцитарную активность лейкоцитов.

   Суточные дозы *Биоинфузина* по 20-гидроксиэкдизону составляют: 0,1-0,5 мкг/кг (10^{-12}...$2\cdot10^{-13}$ М). $ЛД_{50}$ в опытах на острую токсичность равнялась 9,5 г/кг по препарату, что свидетельствует о полной безопасности препарата.

2. ***Препарат БЦЛ-ФИТО*** предназначен для лечебно-профилактического использования в ветеринарной практике, применяется при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у различных видов домашних и общественных животных. 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 у животных осложнений. С успехом заменяет целый комплекс антимикробных лекарственных средств: антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов, являясь при этом экологически чистым продуктом. Противопоказаний к применению не установлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение экдистероидов – направление биологии, открывающее широкий простор фундаментальным научным и прикладным разработкам. Познание роли и механизмов биологической активности экдистероидов открывает путь к реальному осуществлению самых фантастических проектов человечества – научиться управлять жизнедеятельностью различных организмов, целенаправленно манипулируя состоянием активности определенных генов по принципу включено-выключено. В практическом плане это могло бы помочь избавиться от ряда неизлечимых болезней и перейти от химического к экологически чистому, биологическому синтезу многих важных веществ.

Наука по экдистероидам широко представлена в Интернете, включает исследования как проблем генетики, клеточной и молекулярной биологии, физиологии человека, животных и растений, так и коммерческие предложения, направленные на решение реальных задач в области химии, биотехнологии, фармакологии, медицины, энтомологии и ряда областей сельского хозяйства. Экдистероидами занимаются крупнейшие лаборатории мира. Различные государства в качестве их источника предлагают местные виды растений из папоротниковых, вьюнковых, хвойных, тисовых и амарантовых.

Для России экономически оправдано культивирование растений из родов *Rhaponticum* и *Serratula,* являющихся видами-сверхконцентраторами. Базисная концентрация *ecdysterone* у левзеи или рапонтикума сафлоровидного (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin) составляет 0,12-0,57 %, у серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) – 0,31-1,15 %. Для первого из них разработана промышленная технология возделывания и открыта возможность создания нового класса высокоактивных фармпрепаратов из надземных органов. Второй вид проходит интродукционное изучение в различных регионах России.

При массовом использовании экдистероидов в фармацевтической промышленности перспективно использование неочищенных или слабоочищенных растительных составов из видов-сверхпродуцентов, не обладающих токсичностью и не требующих высокозатратных технологий переработки. Эффективная биологическая активность экстрактов *Rhaponticum carthamoides,* выращиваемого по особой технологии в условиях агропопуляций, составляет 10^{-11}…10^{-13} М. Это примерно на 3-4 порядка выше, чем активность высокоочищенных индивидуальных экдистероидов. Устойчивые результаты сопоставимых доз получены в экспериментах по биотестам, опытах с лабораторными животными и в условиях широкомасштабных производственных условий. Ключевую роль в необычно высокой активности *Rhaponticum carthamoides* следует искать в сложном химическом составе растения, обуславливающего комплексную биологическую активность экдистероидов с другими метаболитами (http://www.sciteclibrary.ru/rus/catalog/pages/4723.html).

ЛИТЕРАТУРА

1. Aarnisalo P., Kim C-H., Lee J. W., Perlmann T. Defining requirements for heterodimerization between the retinoid X receptor and the orphan nuclear receptor Nurr1 // J. Biol. Chem., 2002. – V. 277; Is. 38. – P. 35118-35123.
2. Albanese C., Reutens A. T., Bouzahzah B., Fu M., D'Amico M., Link T., Nicholson R., Depinho R. A., Pestel R. G. Sustained mammary gland-directed, ponasterone A-inducible expression in transgenic mice // FASEB J., 2000; N. 14. – P. 877-884.
3. Bassett J., Douglas K., Buskirk S., Bondarenko A. Method and system for analyzing biological response signal data. – US Patent 6,453,241. September 17, 2002.
4. Butenandt A., Karlson P. Über die isolierung eines metamorphose-hormones der insekten in kristallisierten form // Z. Naturforsch, 1954; N. 9b. – P. 389-391.
5. Canonica L., Danieli B., Weisz-Vincze G., Ferrari G. Structure of muristerone A, a new phytoecdysone // Chem. Commun., 1972. – P. 1060-1061.
6. Canonica L. Danieli B., Ferrari G., Krepinsky J., Weisz-Vincze I. A novel method of isolation of phytoecdysones from kaladana seeds // Phytochemistry, 1975; N. 14. – P. 525-527.
7. Canonica, L., Danieli B., Ferrari G., Krepinsky J., Haimova M. New phytoecdysones from kaladana. I. Structure of muristerone A and kaladasterone // Gazzetta Chimica Italiana, 1977; N. 107. – P. 123-130.
8. Carlson G. R., Cress D. E., Dhadialla T. S., Hormann R. E., Le D. P. Ligands for modulating the expression of exogenous genes via an ecdysone receptor complex. – US Patent 6,258,603. July 10, 2001.
9. Constantino, S., Santos, R., Gisselbrecht, S., Gouilleux, F. The ecdysone inducible gene expression system: unexpected effects of muristerone A and ponasterone A on cytokine signaling in mammalian cells // European Cytokine Network, 2001. – V. 12; N. 2. – P. 365-367.
10. Dinan L., Savchenko T., Whiting P. On the distribution of phytoecdysteroids in plants // Celluar and Molecular Life Sci., 2001. – V. 58; N. 8. – P. 1121-1132.
11. Evans R.M., Saez E. Formulations useful for modulating expression of exogenous genes in mammalian systems, and products related thereto. – US Patent 6,333,318. December 25, 2001.
12. Falkenstein E., Tillmann H.C., Christ M., Feuring M., Wehling M. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects // Pharmacol. Rev., 2000. – V. 52; N. 4. – P. 513-56.
13. Friend S. H., Stoughton R. Methods of determining protein activity levels using gene expression profiles. – US Patent 6,324,479. November 27, 2001.
14. Giri A., Narasu L.M. Transgenic hairy roots: recent trends and applications // Biotechnology Advances, 2000; V. 18. – P. 1-22.

15. Hampshire F., Horn D.H.S. Structure of crustecdysone, a crustacean moulting hormone // J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1966. – P. 37-38.
16. Harmata J., Dinan L. Biologocal activity of natural and synthetic ecdysteroids in the B_{II} bioassy // Archives of Insect Biochemistry and Physiology, 1997; V. 35. – P. 219-225.
17. Harmatha J., Dinan L., Lafont R. Biological activities of a specific ecdysteroid dimer and of selected monomeric structural analogues in the B (II) bioassay // Insect Biochem. Mol. Biol., 2002. – V. 32; N. 2. – P. 181-185.
18. Heinrich G., Hoffmeister H. Ecdyson als begleitsubstanz des ecdysterons in *Polypodium vulgare* L. // Experientia, 1967; V. 23. – P. 995.
19. Hocks P., Wiechert R. 20-Hydroxyecdyson, isoliert aus insekten // Tetrahedron Lett., 1966; V. 26. – P. 2989-2993.
20. Hoffmeister H, Grutzmacher H.F. Zur chemie des ecdysterons // Tetrahedron Lett., 1966; V. 33. – P. 4017-4023.
21. Huber R., Hoppe W. Zur chemie des ecdysons. VII. Die kristall- und molekül-strukturanalyse des insektenverpuppung hormons ecdyson mit der automatisierten falt-molekülmethode // Chem. Ber., 1965; V. 98. – P. 2403-2424.
22. Imai S., Fujioka S., Nakanishi K., Koreeda M., Karokawa T. Extraction of ponasterone A and ecdysterone from *Podocarpaceae* and related plants // Steroids, 1967; V. 10. – P. 557-565.
23. Ishida H., Inaoka Y., Shibatani J., Fukushima M., Tsuji K. Studies of the active substances in herbs used for hair treatment. II. Isolation of hair regrowth substances, acetosyringone and polyporusterone A and B, from *Polyporus umbellatus* Fries // Biol. Pharm. Bull., 1999. – V. 22; N. 11. – P. 1189-1192.
24. Jepson I., Martinez A., Greenland A. J. Gene switch. – US Patent 6,379,945. April 30, 2002.
25. Jessee J., Ciccarone V.C. Regulated expression of recombinant proteins using RNA viruses. – US Patent 6,451,579. September 17, 2002.
26. Juliano R.L., Astriab-Fisher A., Falke D. Macromolecular therapeutics: Emerging strategies for drug discovery in the postgenome era // Molecular Interventions, 2001; N. 1. – P. 40-53.
27. Karlson P., Hoffmeister H., Hummel H., Hocks P., Spiteller G. Zur chemie des ecdysons. VI. Reaktionen des ecdysonmoleküls // Chem. Ber., 1965; N. 98. – P. 2394-2402.
28. 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.
29. Kucharova S., Farkas R. Hormone nuclear receptors and their ligands: role in programmed cell death (review) // Endocr. Regul., 2002. – V. 36; N. 1. – P. 37-60.
30. Lachaise F., Goudeau M., Hetru C., Kappler C., Hoffman J.A. Ecdysteroids and ovarian development in the shore crab, *Carcinus maenas* Hoppe-Seyler's // Z. Physiol. Chem., 1981; N. 362. – P. 521-529.
31. Landon T.M., Sage B.A., Seeler B.J., O'Connor J.D. Characterization and partial purification of the *Drosophila* Kc cell ecdysteroid receptor // J. Biol. Chem., 1988. – V. 263; Is. 10. – P. 4693-4697.
32. Mak P., Karathanasis S.K. Mechanism based screen for retinoid X receptor agonists and antagonists. – US Patent 5,700,682. – December 23, 1997.
33. McCartny J.F. Ponasterone A: a new ecdysteroid from the embryos and serum of brachyuran crustaceans // Steroids, 1979; N. 34. – P. 799-806.
34. Meybeck A., Bonte F., Redziniak, G. 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.
35. Nakanishi K., Koreeda M., Sasaki S., Chang M.L., Hsu H.Y. Insect hormones. The structure of ponasterone A, an insect-moulting hormone from the leaves of *Podocarpus nakaii* Hay // J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1966; V. 24. – P. 915-917.
36. Natesan S., Gilman M.Z. Compositions and methods for regulation of transcription. – US Patent 6,117,680. September 12, 2000.
37. Ohsawa T., Yukawa M., Takao C., Muruyama M., Bando H. Studies on constituents of fruit body of *Polyporus umbellatus* and their cytotoxic activity // Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1992. – V. 40; N. 1. – P. 143-147.
38. Patrick C.W., Zheng B., Wu X., Gurtner G., Barlow M., Koutz C., Chang D., Schmidt M., Evans G.R. Muristerone A induced nerve growth factor release from genetically engineered human dermal fibroblasts for peripheral nerve tissue engineering // J Tissue Eng., B, 2001. – V. 7; N. 3. – P. 303-311.
39. Reixach N., Lafont R., Camps F., Casas J. Biotransformations of putative phytoecdysteroid biosynthetic

precursors in tissue cultures of *Polypodium vulgare* // Eur. J. Biochem., 1999; N 266. – P. 608-615.
40. Rossant J., McMahon A. Meeting reviw "Cre"-ating mouse mutants a meeting review on conditional mouse genetics // Genes & development, 1999. – V. 13; N. 2. – P. 142-145.
41. 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; N. 97. – P. 14512-14517.
42. Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathova A. Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in *Japanese quail* // Experientia, 1996. – V. 52; N. 7. – P. 702-706.
43. Suhr S.T., Gil E.B., Senut M-C., Gage F.H. High level transactivation by a modified *Bombyx* ecdysone receptor in mammalian cells without exogenous retinoid X receptor // PNAS, 1998; V. 95. – P. 7999-8004.
44. Takemoto T., Hikino Y., Yin H., Hikino H. Isolation of ponasterone A from *Taxus cuspidata* var. nana // Yakugaku Zasshi, 1968; N. 88. – P. 359.
45. 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.
46. Vegeto E., McDonnell D. P., O'Malley B. W., Schrader W. T., Tsai M.J. Mutated steroid hormone receptors, methods for their use and molecular switch for gene therapy. – US Patent 5,935,934. August 10, 1999.
47. Vogtli M., Elke C., Imhof M.O. Lezzi M. High level transactivation by the ecdysone receptor complex at the core recognition motif // Nucleic Acids Research, 1998. – V. 26; N. 10. – P. 2407-2414.
48. Voigt B., Whiting P., Dinan L. The ecdysteroid agonist/antagonist and brassinosteroid-like activities of synthetic brassinosteroid/ecdysteroid hybrid molecules // Celluar and Molecular Life Sciences, 2001. – V. 58; N. 8. – P. 1133-1140.
49. Vokac K., Budesinsky M., Harmata J. New ecdysteroids from mushrooms / Communication presented at the 16th Conference on isoprenoids, 1995; Sept 17-23.
50. Vokac K., Budesinsky M., Harmatha J., Pis J. New ergostane type ecdysteroids from fungi. Ecdysteroid constituents of mushroom *Paxillus atrotomentosus* // Tetrahedron, 1998a. – V. 54; N. 8. – P. 1657-1666.
51. Vokac K., Budesnsky M., Harmatha J., Kohoutova J. Ecdysteroid constituents of the mushroom *Tapinella panuoides* // Phytochemistry, 1998b. – V. 49; N. 7. – P. 2109-2114.
52. 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.
53. Wang S.F, Ayer S, Segraves W.A, Williams D.R, Raikhel A.S. Molecular determinants of differential ligand sensitivities of insect ecdysteroid receptors // Mol. Cell. Biol., 2000; N. 20. – P. 3870-3879.
54. 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.
55. Ахрем А.А., Ковганко В.В. Экдистероиды: химия и биологическая активность. – Минск: Наука и техника, 1989. – 327 с.
56. Балтаев У.А. Фитоэкдистероиды – структура, источники и пути биосинтеза в растениях // Биоорганическая химия, 2000. – Т. 26; № 12. – С. 892-925.
57. Володин В.В. Экдистероиды в интактных растениях и клеточных культурах. Автореф. дис. канд....биол. наук. – М., 1999. – 49 с.
58. 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.
59. Дайнен Л. Стратегия оценки роли фитоэкдистероидов как детеррентов по отношению к беспозвоночным-фитофагам // Физиология растений, 1998; № 3. – С. 347-359.
60. Зеленков В.Н., Тимофеев Н.П., Колесникова О.П., Кудаева О.Т. Выявление биологической активности для водных экстрактов листовой части левзеи сафлоровидной на модели in vitro // Матлы I Рос. науч.-практич. конф. “Актуальные проблемы инноваций в создании фитопродуктов на основе нетрадиционных растительных ресурсов и их использование в фитотерапии. – М., РАЕН, 2001. – С. 59-62.
61. Ивановский А.А. Влияние биоинфузина на некоторые показатели иммунитета // Ветеринария, 2000; N 9. – С. 43-46.
62. Куракина И.О., Булаев В.М. Экдистен – тонизирующее средство в таблетках по 0,005 г // Новые лекарственные препараты. – 1990, Вып. 6. – С. 16-18.
63. Лафон Р. Фитоэкдистероиды и мировая флора: Разнообразие, распространение, биосинтез и эволюция // Физиология растений, 1998; № 3. – С. 326-346.

64. Орлова И.В.; Носов А.М.; Лукша В.Г.; Володин В.В. Синтез экдистероидов в растениях и культурах клеток *Rhaponticum carthamoides* Willd. (Iljin) // Физиология растений, 1994. – Т.41; N 6. - С. 907-912.
65. Орлова И.В., Захарченко Н.С., Семенюк Е.Г., Носов А.М., Володин В.В., Бурьянов Я.И. Получение культуры трансформированных корней *Rhaponticum carthamoides* // Физиология растений, 1998. – Т. 45; № 3. – С. 397-400.
66. Пчеленко Л.Д., Метелкина Л.Г., Володина С.О. Адаптогенный эффект экдистероидсодержащей фракции *Serratula coronata* L. // Химия растительного сырья, 2002; № 1. – С.69-80.
67. Репях С.М., Юшкова Е.В., Величко Н.А. Влияние химических и физических факторов на рост и развитие каллусных тканей левзеи сафлоровидной // Биотехнология, 1996; № 8. – С. 45-49.
68. Сыров В.Н., Айзиков М.И., Курмуков А.Г. Влияние экдистерона на содержание белка, гликогена и жира в печени, сердце и мышце белых крыс // Доклады Академии наук УзССР, 1975; № 8. – С. 37-38.
69. Сыров В.Н., Курмуков А.Г. Об анаболической активности фитоэкдизона-экдистерона, выделенного из *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin // Фармакология и токсикология, 1976; № 6. – С. 690-693.
70. Тимофеев Н.П. Результаты практического внедрения в свиноводство рапонтика сафлоровидного в качестве экдистероидного сырья // Мат-лы III Междунар. конф. по селекции, технологии возделывания и переработки нетрадиционных растений. – Симферополь, 1994. – С. 166-167.
71. Тимофеев Н.П., Володин В.В., Фролов Ю.М. Некоторые аспекты производства экдистероидсодержащего сырья из надземной части *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin // Тез. докл. междунар. совещания по фитоэкдистероидам. – Сыктывкар, Коми НЦ УрО РАН, 1996. – С. 90.
72. Тимофеев Н.П. Разработка новых фармпрепаратов из левзеи сафлоровидной ("Биоинфузин" и "БЦЛ-ФИТО") // Инновационные технологии и продукты. Сб. трудов. Вып. 4. Новосибирск, НТФ "АРИС", 2000. - С. 26-36.
73. 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, 2001. – С. 108-134.
74. Тодоров И.Н., Митрохин Ю.И., Ефремова О.И., Сидоренко Л.И. Влияние экдистерона на биосинтез белков и нуклеиновых кислот в органах мышей // Химико-фармацевтический журнал, 2000. – Т. 34; № 9. – С. 3-5.
75. Тренин Д.С., Володин В.В., Бейкин Я.Б., Шлыкова А.Б. Экдистероидная фракция надземной части *Serratula coronata* L. в реакции спонтанного Е-розеткообразования и агаромиграционном тесте in vitro // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1996, № 1. – С. 55-57.

Библиотека ИВТН-2003

Вернуться назад

SSE-программа расчета квазиупругих взаимодействий в молекулярной динамике	Пестряев Е.М.	Расширенный доклад	Тезисы
WEBQC: ВЕБ-ИНТЕРФЕЙС ДЛЯ ПРОГРАММ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ	Московский А.А., Вановский В.В., Фирсов Д.А., Асратян А.Н., Немухин А.В	Расширенный доклад	Тезисы
www.jcbi.ru - новый информационный ресурс по компьютерной биологии и биоинформатике	Назипова Н.Н., Тюльбашева Г.Э., Конторщиков М.С., Устинин М.Н.		Тезисы
Автоматизированный учет потерь белка на стадиях производственного процесса получения альбумина	Букова В.Н.		Тезисы
Азольные ингибиторы цитохрома P450 51A (Mycobacterium tuberculosis): моделирование комплексов и предсказание параметров связывания	Скворцов В.С., Карузина И.И., Иванов А.С., Арчаков А.И.	Расширенный доклад	Тезисы
Анализ поверхности потенциальной энергии оксониевого иона, образованного при протонировании 1,3-диоксана	Кузнецов В.В., Мазитова Е.Г.	Расширенный доклад	Тезисы
Аналитическое описание зашумленных данных и нахождение их производных	Куликова Л.И., Дедус Ф.Ф., Махортых С.А.		Тезисы
База данных природных и трансгенных светящихся микроорганизмов: "BIOLUMBASE"	Медведева С.Е., Бояндин А.Н., Ланкин Ю.П., Котов Д.А., Каргатова Т.В., Родичева Э.К., Попова Л.Ю.	Расширенный доклад	Тезисы
Биологически инспирированные информационные технологии, системная биология и конкурентоспособность России	Калмыков В.Л., Калмыков А.Л., Корнилов В.В.	Расширенный доклад	Тезисы
Взаимосвязь структурных и спектральных характеристик (O-Si)хелатных и цвиттер-ионных комплексов кремния с координационным узлом ClSiC3O по данным ab initio и DFT расчётов	Белоголова Е.Ф., Белоголов М.А., Сидоркин В.Ф., Пестунович В.А.		Тезисы
Виртуальная трехмерная модель мозгового черепа человека	Еремеев А.В., Зайченко А.А.		Тезисы
Влияние точечных мутаций на термостабильность белковой молекулы	Полянский А.А., Косинский Ю.А., Ефремов Р.Г.		Тезисы
Выбор квантово-химических методов для моделирования электронной аффинности аминокислот	Романова Т.А., Аврамов П.В.	Расширенный доклад	Тезисы
Генетический алгоритм молекулярного 3d дизайна биологически активных соединений	Потёмкин В.А., Гришина М.А., Пожиленкова Г.В., Микушина К.М.	Расширенный доклад	Тезисы
Геометрические и энергетические параметры молекулярного комплекса (CH3)2 NH Ч H2S	Просочкина Т.Р., Токарь М.С., Кантор Е.А., Тарасов Д.А.		Тезисы
Геометрические и энергетические параметры молекулярного комплекса H2S Ч NH-(C2H4OH)2	Просочкина Т.Р., Токарь М.С., Кантор Е.А., Тарасов Д.А.		Тезисы
Геометрические и энергетические параметры молекулярного комплекса H2S Ч NH(C2H5)2	Просочкина Т.Р., Токарь М.С., Кантор Е.А., Тарасов Д.А.		Тезисы
Геометрические и энергетические параметры молекулярного комплекса C6H6 • N=C-C4H3O	Просочкина Т.Р., Костин М.А., Шамсутдинова М.В., Кантор Е.А.		Тезисы
	Степанчикова А.В., Соболев Б.Н., Колесанова	Расширенный доклад	Тезисы

Гепатит С: молекулярно-биологические и медико-социальные аспекты проблемы. Общедоступный ресурс в Интернете	Е.Ф., Оленина Л.В., Лагунин А. А., Николаева Л.И., Поройков В.В.		
Гидратационный микроскоп. интернет-ресурс для визуализации микроскопической структуры гидратации макромолекул	Тихонов Д.А., Павлышев С.В Павлов А.Н.	Расширенный доклад	
Интеграция информационных и вычислительных ресурсов в центре компьютерного обеспечения химических исследований ИОХ РАН	Кузьминский М.Б., Аникин Н.А., Мускатин А.Ю., Мендкович А.С.		Тезисы
Интернет-система: анализ работы и создание электронной конференции	Садым А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А.	Расширенный доклад	Тезисы
Информационная система для обработки, накопления и статистического анализа изображений кровеносных сосудов	Миронов С.В., Дудкин К.Н., Шуваева В.Н.	Расширенный доклад	Тезисы
Информационно-вычислительные технологии в химии и химическом образовании. Принципы построения обучающих программ по квантовой химии	Зеленцов С.В.	Расширенный доклад	Тезисы
Использование искусственных нейронных сетей в цитогенетических исследованиях	Руанет В.В., Хетагурова А.К., Бадаева Е.Д.	Расширенный доклад	Тезисы
Исследование гидратации малых пептидов методами интегральных уравнений теории жидкостей. База данных по расчетам гидратации пептидов	Тихонов Д.А., Павлов А.Н., Тюльбашева Г.Э., Устинин М.Н., Лахно В.Д.	Расширенный доклад	
Исследование комплексообразования в системе медь(II) . аминокислоты методом анализа полной формы линии спектра ЭПР	Болотин С.Н., Крюкова Н.П., Стаценко О.В., Колечко Д.В., Панюшкин В.Т.	Расширенный доклад	Тезисы
Исследования по экдистероидам: использование в медицине, Интернет-ресурсы, источники и биологическая активность	Тимофеев Н.П.	Расширенный доклад	Тезисы
К вопросу применения ВТ-методов при выработке рекомендаций для облегчения реальной реструктуризации предприятий	Семенова Д.А., Вовк О.С.		Тезисы
К основам кодирования в молекулярной биологии	Эйнгорин М.Я.	Расширенный доклад	Тезисы
Квантовохимическое исследование процесса адсорбции 2-бутин-1,4-диола на цинке	Макрушин Н.А., Медведев Г.И., Дубенков А.Н., Ларин Е.А., Ермаков А.И.	Расширенный доклад	
Квантовохимическое моделирование хемилюминесцентного термолиза диоксетанов и тетроксидов. Надежность полуэмпирических и неэмпирических расчетов	Васильев Р.Ф.	Расширенный доклад	Тезисы
Классификация алкалоидов с использованием геометрических и электронных параметров молекул	Погребняк А.В., Глушко А.А., Богдашев Н.Н.	Расширенный доклад	Тезисы
Комбинированный метод прогнозирования биологической активности на основе сравнительного анализа молекулярного поля и метода потенциальных функций (MSpace)	Погребняк А.В., Глушко А.А.	Расширенный доклад	Тезисы
Комбинированный подход к анализубиологической активности соединений	Гришина М.А., Потемкин В.А., Микушина К.М., Пожиленкова Г.В.	Расширенный доклад	Тезисы
Компьютерная цейтраферная видеосъемка фракции изолированных вакуолей	Нурминский В.Н., Корзун А.М., Розинов С.В., Саляев Р.К.	Расширенный доклад	Тезисы
Компьютерное моделирование монослоёв ненасыщенных липидов	Корнилов В.В., Рабинович А.Л., Балабаев Н.К.		Тезисы
Компьютерное моделирование пространственной структуры цитохрома P450 2B4 и анализ ключевых остатков во взаимодействии с редокс партнерами.	Сеченых А.А., Скворцов В.С., Иванов А.С.	Расширенный доклад	Тезисы
Компьютерное моделирование трехмерной структуры биологических тканей	Савостьянов Г.А., Воробьев А.В.		Тезисы
Компьютерные методы определения состава сложных гетерогенных систем по данным ЯМ-релаксации	Панюшкин А.В.		Тезисы
Компьютерные технологии в познании механизмов деятельности мозга: как нервная		Расширенный доклад	Тезисы