Тимофеев Н.П. Потенциал экдистероид синтезирующих растений для фитобиотиков (Обзор) // International Agricultural Journal, 2021. Том 64. № 6. С. 46-112. DOI: 10.24412/2588-0209-2021-10384.
Potentiality of Ecdysteroid Synthesizing Plants for Feed Additives (Review)

Научная статья

Original article

УДК: 58:615.4+547.92+636.084+636.085.16+615.015.11+636.08.003

DOI:10.24412/2588-0209-2021-10384

ПОТЕНЦИАЛ ЭКДИСТЕРОИД СИНТЕЗИРУЮЩИХ РАСТЕНИЙ ДЛЯ ФИТОБИОТИКОВ (ОБЗОР)

POTENTIALITY OF ECDYSTEROID SYNTHESIZING PLANTS FOR FEED ADDITIVES (REVIEW)

Тимофеев Николай Петрович, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией интродукции и биосинтеза экдистероидов, КХ БИО (Научно-производственное предприятие) (165650 Россия, Архангельская область, г. Коряжма, пр. Ленина, д. 47-А), ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4565-7260, sciens@leuzea.ru)

Nikolay P. Timofeev, candidate of agricultural sciences, associate professor, head of laboratory of ecdysteroids introduction and biosynthesis, Farm “BIO” (Scientific and Production Enterprise (47-A Lenin Avenue, Koryazhma, Arkhangelsk region, 165650 Russia), https://orcid.org/0000-0003-4565-7260, sciens@leuzea.ru)

Аннотация. В обзоре рассмотрены достигнутые успехи и тенденции в использовании биологически активных веществ, синтезируемых растениями, в рационе сельскохозяйственных животных с целью оздоровления и стимулирования роста. Персонализированы видовой состав и действующие вещества, а также

ограничения, токсичность и безопасность при производственном применении. Предложены новые и нетрадиционные виды растений и перспективные их компоненты в качестве негормональных анаболических средств для увеличения синтеза животного белка при производстве кормовых добавок с улучшенными качествами.

Выделено и подробно проанализировано новое направление – внедрение в практическое животноводство субстанций из экдистероид синтезирующих растений, содержащих в качестве главного биоактивного компонента экдистерон (20-гидроксиэкдизон). Рассмотрены свойства экдистероидов (анаболический, антистресовый и терапевтические эффекты), а также характеристики промышленных источников для производства кормовых добавок с фитоэкдистероидами и требования к ним.

Показано, что экдистерон содержащие фитобиотики являются альтернативными субстанциями в сравнении с запрещенными синтетическими андрогенными и эстрогенными стимуляторами гормонального действия. При этом они имеют прямой анаболический и антистрессовый эффект, экономически выгодны для производителя продукции, свободны от недостатков химически синтезированных гормональных средств и транквилизаторов, не имеют проблем с безопасностью и токсичностью.

В качестве положительного примера внедрения в животноводство в статье анализируются характеристики и приведены результаты опытно-промышленных испытаний двух экдистерон синтезирующих растений – *Rhaponticum carthamoides* (рапонтикум или левзея сафлоровидная) и *Serratula coronata* (серпуха венценосная). Эти виды прошли длительный этап интродукции; фундаментально изучены биохимический состав и кормовые достоинства; реализована оптимизация длительного культивирования в условиях агроценоза и на 2021 год признаны на международном уровне важнейшими источниками фитогенно происходящих анаболических и антистрессовых субстанций.

Abstract. The review considers the progress and trends in the use of biologically active substances synthesized by plants in the diet of farm animals in order to improve their health and stimulate growth. The species composition and active ingredients, as well as restrictions, toxicity and safety in industrial use, have been personalized. New and non-traditional plant species and their promising components as non-hormonal anabolic agents to increase animal protein synthesis in the production of feed additives with improved qualities are proposed.

A new trend has been singled out and analyzed in details - introduction of ecdysteroid-synthesizing plant substances containing ecdysterone (20-hydroxyecdysone) as the main bioactive component into practical animal breeding. The properties of ecdysteroids (anabolic, anti-stress and therapeutic effects), as well as characteristics of industrial sources for the production of feed additives with phytoecdysteroids and requirements for them are considered.

It has been shown that ecdysterone-containing phytobiotics are alternative substances in comparison with banned synthetic androgenic and estrogenic hormonal stimulants. At the same time, they have a direct anabolic and anti-stress effect, are economically beneficial for the producer, are free from the drawbacks of chemically synthesized hormones and tranquilizers, and have no safety and toxicity problems.

As a positive example of introduction into animal husbandry, the article analyzes the characteristics and presents the results of pilot tests of two ecdysterone-synthesizing plants - *Rhaponticum carthamoides (Leuzea carthamoides)* and *Serratula coronata*. These species have passed a long stage of introduction; biochemical composition and nutritional value have been studied fundamentally; optimization of long-term cultivation in agrocenosis conditions has been realized and for 2021 they are recognized at the international level as the most important sources of phytogenic anabolic and anti-stress substances

Ключевые слова: кормовые добавки, фитобиотики, экдистероиды, экдистерон, 20-гидроксиэкдизон, анаболическая активность, антистрессовый эффект

Keywords: feed additives, phytobiotics, ecdysteroids, ecdysterone, 20-hydroxyecdysone, anabolic activity, anti-stress effect

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Цель исследований

Материалы и методы исследований

Результаты и их обсуждение

I. Фитобиотики и их предназначение, отличие от лекарственных препаратов

Используемые растения, действующие вещества и ограничения для существующих фитобиотиков

Новые и перспективные биоактивные компоненты в составе фитобиотиков

II. Экдистероиды и основные их свойства

Результаты исследований биологической активности экдистероид синтезирующих растений

Анаболический эффект экдистерон содержащих субстанций

Токсичность и безопасность

III. Промышленные источники фитоэкдистероидов (ФЭС) и требования к ним

IV. Перспективные виды ФЭС-растений для производства фитобиотиков

Заключение

Литература

Введение

Основой высокой продуктивности животных является сбалансированное нормированное кормление, удовлетворяющее потребность животных в элементах питания (белки, жиры, углеводы, аминокислоты, витамины, макро и микроэлементы), на фоне благополучного санитарно-гигиенического их содержания. Одновременно, рост и продуктивность животных тесно связана с функциональной активностью иммунной системы организма, интегрированной с

другими физиологическими системами (взаимодействием нервной, иммунной и эндокринной систем).

При промышленном содержании стрессы и иммунодефициты предшествуют многим заболеваниям и непосредственно вызывают патологические состояния различной тяжести, снижая количество и качество продукции животноводства, и часто доля поголовья со вторичными иммунодефицитами достигает 80% [1]. Кроме того, загрязненность микрофлоры желудка патогенными микроорганизмами, а корма синтетическими и природными токсикантами комплексно влияют на здоровье животного, его иммунитет и сильно ограничивают реализацию генетического потенциала в практическом животноводстве.

Для борьбы с бактериальными инфекциями в животноводстве с начала 1950-х годов в корм были внедрены антибиотики; в 60-80-е годы для защиты от стресса начали применять транквилизаторы (психотропные препараты со снотворным и успокаивающим эффектом) [2]. Тогда же (в 50-80-е годы прошлого столетия) для ускоренного роста мышечной массы животных в Великобритании, Канаде, Австралии, Новой Зеландии и ряде других стран Европы использовали гормональные средства на основе синтетических аналогов женских и мужских половых гормонов (эстрогенов, прогестеронов, андрогенов), а также тиреоидных (тироксин) и гипогликемических (инсулин) гормональных средств [3, 4].

В то время ошибочно считалось, что введение гормональных субстанций синтетического происхождения не представляет опасности, поэтому анаболические стероиды применяли различными способами, например, при выращивании телят путем имплантации в подкожный слой в течение 125 суток, а затем извлекали за 70-90 дней до убоя [4]. В целом, результирующие эффекты таких средств включают усиление синтеза белка в мышечных клетках, повышенную чувствительность к инсулину и улучшенное использование глюкозы и липидов при одновременном снижении деградации белка.

К числу гормонов и их аналогов, которые обладают выраженным анаболическим действием и повышают мясную продуктивность животных,

относили: эстрогены – эстрадиол и их синтетические аналоги (зеранол, гексоэстрол, синэстрол и др.; андрогены — тестостерон и их синтетические аналоги (тестостерон, тренобол-ацетат, метилтестостерон, дианабол и др.). В число гормональных средств входит также прогестерон и его синтетические аналоги (ацетат мегестрола и др.), тиреоидные – изменяющие функцию щитовидной железы (тироксин, бетазин и др.); гипогликемические – инсулин и пептидный инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и др. У женских особей применяли мужские гормоны (андрогенные), у мужских – женские (эстрогенные). Сочетание двух гормональных средств давало лучший результат (в 1,5 раза выше одинарного применения). Эффект прибавки в сравнении с контролем (анаболический эффект) достигал от 8-12 % до 23% [3].

Применение гормональных препаратов для стимуляции роста и продуктивности сельскохозяйственных животных в наше время запрещено опасениями возможной задержки этих препаратов в организме животных и попадания их остаточных количеств в мясо, молоко и другие пищевые продукты, в связи с чем они могут оказывать весьма вредное воздействие на здоровье человека. Побочные эффекты, возникающие в результате неправильного использования гормональных стероидов не по назначению, включают: изменение уровней липидов в крови и факторов свертывания крови, связанных с различными тяжелыми сердечно-сосудистыми событиями, такими как инсульт, эмболия, кардиомиопатия, гипертрофия миокарда, гепатотоксичность, нефротоксичность и дерматологические расстройства, а также эффекты, связанные с центральными заболеваниями нервной системы, депрессия и общие изменения в поведении. Возникают и специфические побочные эффекты на половых органах – это вирилизация у женщин, связанная с изменениями оволосения на теле, огрубением голоса, увеличением клитора и гинекомастией у мужчин. Изменения половой функции и бесплодие также связаны с анаболическими средствами. У подростков отмечается ускоренное созревание костей и закрытие эпифизарных зон с задержкой роста [5].

Многие синтетические анаболические стероиды вызывают заболевания печени, такие как гепатит и рак печени. Повреждение печени (гепатотоксичность) включают пелиозный (пурпурный) гепатит (заболевание печени), доброкачественные или злокачественные новообразования (рак), холестат (нарушение выработки желчи) и нефропатию (поражение почек) [6].

Анаболические стероиды искусственного происхождения классифицированы как вещества III класса опасности. Их хранение, производство, распространение или выдача без рецепта законодательно запрещено, за исключением случаев, когда они предназначены для строгих медицинских целей, таких как устранение дефицита андрогенов, при редких формах анемии и для противодействия катаболическим состояниям распада белка (саркопения, кахексия, травмы, ВИЧ). В 2009 году FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) выпустило консультативное предупреждение для общественного здравоохранения о том, что стероиды или стероидоподобные вещества, продаваемые для увеличения мышечной массы, являются незаконными и потенциально опасными. В 2014 году принят Закон о контроле над анаболическими стероидами, ложно маркирующих свои анаболические стероидные продукты [7]. Подобные законы и ограничения в отношении незаконного производства и применения синтетических анаболических средств существуют в странах Европы и в России.

Аналогично, с 1 января 2006 г. все виды кормовых антибиотиков в странах ЕС были полностью запрещены, кроме как рецептурно предписанных ветеринарными врачами [8]. В США использование антибиотиков запрещено с 1 января 2017 года в результате принятия новой Директивы Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) по ветеринарным кормам [9]. Аналогичным образом, ограничения на использование антибиотиков также были введены в странах Азии, таких как Корея, Вьетнам и Китай, а также в Австралии и в странах Латинской Америки [10]. В других же странах применение кормовых антибиотиков пока еще не запрещено, но собираются это сделать в ближайшем

будущем путем замены средствами растительного происхождения.

Таким образом, в настоящее время все синтетические средства стимулирования роста и продуктивности животных (гормональные, транквилизаторы, антибиотики) в большинстве стран мира запрещены или же находятся в стадии запрета. Считается также, что многие кормовые антиоксиданты синтетического происхождения, используемые для нивелирования окислительного стресса, могут угнетать иммунную систему, что в свою очередь, ведет к подавлению механизма защиты от патогенной микрофлоры, и поэтому запрещены во многих странах [11].

Чтобы свести к минимуму количество инфекций у сельскохозяйственных животных, необходимо прилагать усилия для улучшения состояния здоровья животных, а также предупреждать заболевания благодаря применению профилактических мер и средств, переходя на использование фитобиотиков (альтернативные растительные противомикробные средства) [8, 12]. Одновременно существует потребность в растительных субстанциях, которые бы имели прямой анаболический и антистрессовый эффект, являясь экономически выгодными для производителя продукции, но при этом были бы свободны от недостатков химически синтезированных гормональных средств и транквилизаторов, не имея проблем с безопасностью и токсичностью.

Цель исследований – систематизация данных научной литературы о природных биологически активных веществах в составе кормовых добавок и их источниках, главным образом о фитоэкдистероидах; по критериям анаболического, антистрессового и фармакотерапевтического эффекта и проблем безопасности при их применении в зоотехнии и ветеринарной медицине.

Материалы и методы исследований

Поиск источников проводили в библиографических базах данных, в научных электронных библиотеках с поисковыми системами: Ecdybase (https://ecdybase.org); Viley Online Library (https://onlinelibrary.wiley.com); Springer

(https://www.springer.com); Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov); eLIBRARY.RU (https://www.elibrary.ru); ЦНСХБ (http://www.cnshb.ru); Web of Science (http://www.webofscience.com).

Собирали информацию о состоянии вопроса из разных стран, систематизировали и сравнивали информацию из различных источников; изучали характеристики экдистероид синтезирующих растений и свойств их главного компонента экдистерона; устанавливали тенденции и перспективы практического применения фитоэкдистероидов в животноводстве.

В качестве источников литературы использовали научные статьи на английском и русском языках по состоянию на конец 1-го полугодия 2021 г. В качестве основных ключевых слов служили: кормовые добавки, фитобиотики, экдистероиды, экдистерон, экдистен, 20-гидроксиэкдизон, экдизон, анаболики, антистресс, feed additives, phytobiotics, ecdysteroids, ecdysterone, ecdysten, 20-hydroxyecdysone, ecdysone, anabolics, anti-stress и т.д. Названия растений и их действующие вещества рассматривали на латинском, русском и английском языках. Были исключены материалы, не имеющие доказательной базы – статьи в научно-популярных и нерецензируемых изданиях. Изучены Регламент Европейского Парламента и ЕС по фитобиотикам; Руководства по ботаническим (синтезируемым растениями) токсическим и ядовитым веществам Европы, США и России.

Результаты и их обсуждение

I. Фитобиотики и их предназначение, отличие от лекарственных препаратов

Фитобиотики или фитогенные кормовые добавки – это продукты растительного происхождения, используемые в кормлении животных для оздоровления, стимулирования роста и продуктивности. Первичный механизм действия, способствующих росту, является результатом стабилизации гигиены корма и благотворного воздействия на экосистему желудочно-кишечной

микрофлоры путем контроля потенциальных патогенов. Другие механизмы действия включают в основе своем изменения в кишечной микробиоте, способствующие повышенной перевариваемости и всасыванию питательных веществ, улучшенный иммунный ответ, индукцию или ингибирование метаболических ферментов.

Важное значение имеет антиоксидантный эффект некоторых фитогенных соединений для защиты качества кормов, а также продукции, полученных от животных, которых кормили этими биологически активными веществами. Поскольку избыточное количество свободных радикалов крайне неблагоприятно сказывается на здоровье животных, устойчивости к заболеваниям. Наиболее высокая корреляция снижения системы антиоксидантной защиты наблюдается в связи со стрессовыми факторами, сопутствующими выращиванию (отъем, транспортировка, формирование групп и перегруппировка, резкая смена рациона и качества самих кормов) [1, 13].

Считается, что действующие вещества фитобиотиков в качестве антиоксидантов не имеют негативных последствий и способствуют защите кормовых липидов от пагубного воздействия реакций автоокисления. Включение полифенольных растительных субстанций в рационы свиней, кроликов и жвачных животных может улучшить качество продуктов (включая органолептические характеристики и профиль жирных кислот), окислительную стабильность и сроки хранения. В туше животных после убоя из-за подавления процессов неблагоприятного окисления не происходит накопления неблагоприятных запахов и потери цвета. Травы и специи могут защитить и сам корм от окислительного разрушения при хранении; замедляя скорость окисления липидов, минимизируется прогорклость и образование токсичных веществ [14].

Многие эфиромасличные растения и специи, применяемые сегодня как фитобиотики, на протяжении всей истории использовались в этноветеринарной практике для управления здоровьем животных (в гигиенических и лечебных целях). Видовой состав трав и эфирных масел, наиболее часто используемых в традиционной

ветеринарии стран Европы, в большинстве случаев тот же самый, что используется сегодня в качестве фитобиотиков, но в гораздо меньших (субтерапевтических) концентрациях и без стандартизации действующих веществ [15].

По этой причине необходимо юридически проводить различие между лекарствами (фармацевтическими препаратами) и кормовыми добавками, предназначенными для повышения продуктивности животных. Ветеринарное использование отличается от использования в кормовых добавках и применяется в виде готовых препаратов для профилактики и лечения диагностированных проблем со здоровьем; под контролем ветеринара, в течение ограниченного периода времени, и часто связано с периодом ожидания после употребления.

Фитобиотическое применение в кормовых добавках регулируется следующими правилами [8]:

1. Фитобиотики являются продуктами, применяемыми без ограничений фермерами или другими пользователями в отношении здоровых животных в рационах питания на постоянной основе (т.е. в течение всего периода производства соответствующего вида и категории);

2. Кормовые добавки должны демонстрировать идентичность всей линии коммерческого продукта, эффективность заявленных эффектов.

3. Фитобиотики и их действующие вещества заранее должны быть испытаны и быть безопасными как для животных, так и пользователю – фермеру, работнику комбикормового завода, а также потребителю продуктов животного происхождения и окружающей среде.

Используемые виды растений, действующие вещества и ограничения для существующих фитобиотиков

Фитобиотики, основанные на травах и экстрагированные из них растительные соединения содержат большое количество биоактивных ингредиентов. За последние 15 лет произошло расширение их номенклатуры из-за ограничений по антибиотикам, запрета синтетических анаболиков и транквилизаторов. Видовой

ассортимент действующих веществ фитобиотиков в странах Европы и стран Азии – это широкий спектр трав, специй и продуктов с эфирными маслами, полученных из растений, обладающих запахом и другими характерными свойствами, используемые в производстве пищи, парфюмерии, ароматизаторов и фармацевтических препаратов. Ряд эфирных масел обладают различной степенью антимикробной активности и, как полагают, обладают противовирусными, нематоцидными, противогрибковыми, инсектицидными и антиоксидантными свойствами [16, 17]. Фитогенные соединения эфиромасличных трав, по аналогии использования их в пище человека, способствуют усилению аппетита и выработке кишечной слизи, обладают способностью влиять на микрофлору. Обычно используют травы и специи, богатых флавоноидами, витамином С, каротиноидами; терпеноиды и полифенолы представляют собой наиболее биологически активные классы их химических компонентов.

Используемые на практике растения обычно принадлежат к следующим ботаническим семействам: губоцветные *(Labiatae);* зонтичные *(Umbelliferae, Apiaceae);* сложноцветные *(Asteraceae, Compositae);* паслёновые *(Solanaceae),* имбирные *(Zingiberaceae);* капустные *Brassicaceae).* Видовой состав важнейших растений в составе фитобиотиков стран Европы: анис *(Pimpinella anisum);* базилик душистый *(Ocimum basilīcum);* гвоздика *(Syzygium aromaticum);* горчица *(Brassica nigra);* имбирь *(Zingiber officinalis),* кориандр *(Coriandrum sativum);* корица *(Cinnamomum zeylanicum);* майоран *(Origanum majorana);* мята перечная *(Mentha piperita);* пажитник *(Trigonella foenum-graecum);* перец стручковый *(Capsicum annuum);* перец черный *(Píper nígrum);* петрушка *(Petroselinum crispum);* розмарин лекарственный *(Rosmarinus officinalis);* сельдерей *(Apium graveolens);* тмин *(Thymus vulgaris);* тимьян обыкновенный *(Thymus vulgaris);* хрен *(Armoracia rusticana);* чеснок *(Allium sativum)* и т.д. [12, 16, 18].

В ассортименте сырьевых источников для фитобиотиков присутствуют также такие лекарственные растения, как как эхинацея пурпурная *(Echinacea purpurea),* солодка голая *(Glycyrrhiza glabra)* [19]. Рассматривается возможность

использования сапонин содержащих растений: люцерны посевной *(Medicago sativa)* и маклеи сердцевидной *(Macleaya cordata),* исходя из предположения, что сапонины могут стимулировать иммунную систему слизистых оболочек кишечника к формированию неспецифических иммунных ответов, в частности для снижения уровня продуцирования противовоспалительных цитокинов [20].

Действующими веществами фитобиотиков являются терпеноиды (моно- и сесквитерпены), альдегиды, кетоны, сложные эфиры, простые эфиры, лактоны, гликозиды, полифенольные соединения, танины (дубильные вещества), алкалоиды и т.д. [21]. Наиболее активные вторичные метаболиты фитобиотиков относятся к классу терпеноидов, флавоноидов и глюкозинолатов, а также стероидов и сапонинов. Эффекты – противомикробное, противовоспалительное, антиоксидантное, антипаразитарное и противовирусное действие; увеличение потребления корма, повышение усвояемости питательных веществ. Поликонденсированные фенолы (танины) связывают белки, полисахариды и другие биополимеры и предохраняют их от разложения микрофлорой желудка, имеют терпкий вяжущий вкус и подавляют рост патогенных микроорганизмов. Некоторые полифенольные соединения метаболизируются в желудочно-кишечном тракте при посредничестве бактериальных ферментов, что играет важную роль в биодоступности фенольных гликозидов [22].

Антиоксидантный потенциал лекарственных, пряных и эфиромасличных растений прежде всего связан с концентрацией следующих веществ: флавоноидов (кверцетин, мирицетин, морин, катехин, эпигаллокатехина галлат, цианидин, мальвидин, дигидрокверцетин, рутин и т.д.); гидролизуемых дубильных веществ, проантоцианидинов, фенольных кислот (бензойные, коричные, производные кумарина); фенольных терпенов (различные летучие эфирные масла); витаминов (А, С и Е) и каротиноидов. Сравнительное суммарное количество антиоксидантов в разных специях (по влиянию на степень окисления стандартного вещества кверцетина) составляет от 1-3 % (корица, куркума, базилик, перец красный, зелень петрушки, пажитник, гвоздика) до 0,2-0,3 % (кориандр, фенхель, тмин) [23, 24].

Выявлено преимущество синергического действия неочищенных экстрактов в сравнении с индивидуальными компонентами эфирных масел, изолированных из тех же растений [15]. Еще больше положительных результатов в отношении продуктивности животных сообщается при использовании смесей из нескольких трав. Наибольший синергический антимикробный эффект из действующих веществ оказывают фенолы, которые в основном присутствуют в смесях в наибольшем процентном соотношении; за ними следуют спирты, альдегиды, кетоны и простые эфиры, в то время как антибактериальный эффект углеводородов незначителен. Несмотря на то, что антимикробный эффект в основном объясняется фенолами, не следует игнорировать влияние компонентов, присутствующих в следовых количествах, из-за их потенциального взаимодействия, которое может повлиять на комплексную антимикробную активность. Другими словами, антимикробная активность эфирных масел в составе фитобиотиков является результатом взаимодействий между различными классами соединений, присутствующих в них [25].

Ограничения и недостатки у существующих на рынке фитобиотиков заключаются в следующем:

Слабый анаболический эффект. В целом фитобиотики являются равноценной заменой антибиотическим средствам. Если при использовании в рационах антибиотиков, стимулирующих рост, эффективность может быть повышена в среднем на 2-5% [26], то эффект стимулирования фитобиотиками среднесуточного прироста животных ограничен теми же самыми цифрами. Согласно зарубежным данным [10, 21], увеличение среднесуточного прироста в птицеводстве от применения фитобиотиков обычно составляет +1…+3%, в ряде случае был получен нулевой результат, или же уменьшение прироста на -2…-3 %.

Аналогичные результаты эффективности были получены и в свиноводстве. Из 26 опытов положительные результаты в половине случаев (+1…+5%), в других случаях фиксировались отрицательные приросты (-1…-7%). Дозировки в корме составляли: от 0,1 г/кг (0,01%) до 2-5 г/кг (0,2-0,5%). У свиней улучшение

продуктивности выражалось в среднем на 2 % по показателю среднесуточного прироста и на 3 % по эффективности преобразования корма; в диапазоне от -5 % до + 9 % по изменению массы тела. Эти цифры сопоставимы с потенциалом «обычных» стимуляторов роста (антибиотики, пробиотики), где преимущества примерно до 4 % описаны в соответствующей литературе [10].

Ограничения в условиях стресса. Фенольные соединения (флавоноиды и терпеноиды эфирных масел) являются основными биологически активными компонентами фитобиотиков. Наибольший интерес в Европе вызвало использование местных растений средиземноморской флоры из семейства губоцветных *Labiatae*, среди которых наиболее популярными представителями являются тимьян, орегано (душица) и шалфей [21].

Однако классические фитобиотики на основе полифенолов (терпеноидов и флавоноидов) в качестве главных действующих веществ перестают работать в условиях стресса и не имеют прямого анаболического действия (масса тела в экспериментах значимо не превышает вариант контроля). Эффект среднесуточного прироста не постоянен, и зачастую, наблюдается обратный эффект. Отрицательные показатели обычно проявляются в условиях действия сильнодействующих стрессовых ситуаций [10].

Неэффективными или слабоэффективными являются компоненты существующих фитобиотиков при температурном стрессе. У кур-несушек, выращенных в условиях низких температур (6-8 °C) и получавших комбинацию эфирного масла перечной мяты и тимьяна, улучшились продуктивность (увеличение яйценоскости, массы и качество яйца) по сравнению с контрольными вариантами [27]. И наоборот, куры при умеренном тепловом стрессе (24 °C), получавшие смесь эфирных масел из орегано, лавра, шалфея, семян фенхеля, мирта и кожуры цитрусовых, не показали улучшения производственных показателей или качества яиц. Точно так же, включение эфирного масла фенхеля в рацион кур-несушек, находящихся в условиях высокого теплового стресса (34 °C), не повлияло на параметры продуктивности по сравнению с курами, содержащимися при

температуре 24 °С.

Изменчивость и непостоянство состава фитобиотиков. Дополнительные сложности возникают из-за того, что фитогенные кормовые добавки могут широко варьироваться в зависимости от ботанического происхождения, состава веществ и технологической обработки, поэтому они:

1. Сложны для количественной оценки и стандартизации ввиду непостоянного и неидентифицированного ботанического и химического состава.

2. Местоположение, тип почвы, сезон выращивания растения, условия окружающей среды, время и технология сбора урожая могут влиять на химический состав наиболее важных компонентов растений.

3. Метод и продолжительность консервации и хранения, способ экстракции растений, а также возможные синергические или антагонистические эффекты действующих веществ, примеси антипитательных веществ или микробное загрязнение являются факторами, которые могут существенно повлиять на эффективность фитогенных кормовых добавок.

Токсичность и безопасность**.** Все кормовые добавки, включая растительные субстанции и их действующие вещества, должны соответствовать правилам безопасности. Помимо эффективности, применение фитогенных кормовых добавок должно быть безопасным для животного, пользователя, потребителя продукта животного происхождения и окружающей среды [8]. Нельзя исключить также неблагоприятное воздействие на здоровье в случае передозировки. К примеру, уровень включения ароматических растений в рацион, необходимый для значимой стимуляции положительного влияния на антиоксидантный статус и продуктивность кур-несушек, достаточно большой – 0,9-1,0 (0,5-2,5) % [27], и может создать проблемы с безопасностью.

Для доступных на рынке фитодобавок часто отсутствуют подробные данные о химическом составе главных действующих веществ. Эта недостающая информация затрудняет токсикологические прогнозы, поскольку некоторые компоненты эфирных масел могут быть токсичными даже в относительно

небольших количествах и проявляться в виде расстройства дыхания, раздражения слизистых оболочек, острой токсичности, репродуктивной токсичности и токсичности отдельных органов, вследствие биоаккумуляции в их тканях определенных веществ [28].

Новые и перспективные биоактивные компоненты в составе фитобиотиков

В последнее время, из-за слабой эффективности фитобиотиков в условиях стрессовых ситуаций, в исследования начали привлекать растения, содержащие сильнодействующие вещества. Среди них маклея сердцевидная маклея сердцевидная *(Macleya cordata),* содержащая изохинолиновые алкалоиды 2-го класса опасности. Результаты такого рода исследований были проведены на свиноматках (стресс опороса) и поросятах (стресс отъема) и показали, что в низких дозах они могут регулировать стрессовую реакцию [20]. Действительно, изохинолиновые алкалоиды обладают седативными, психотропными, обезболивающими свойствами и проявляют противомикробное и противовоспалительное действие. Это самая большая группа среди алкалоидов, в настоящее время известно около таких 2500 соединений, которые в основном синтезируются растениями семейств маковые *(Papaveraceae),* барбарисовые *(Berberidaceae),* лютиковые *(Ranunculaceae),* луносемянниковые из подрода лютиковых *(Menispermaceae),* дымянковые *(Fumariaceae)*.

Однако алкалоиды изохинолинового ряда и растения, их содержащие (любые части), отнесены к токсичным веществам естественного происхождения Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов, так как могут представлять серьезную опасность для здоровья человека и животных [29].

Другие следующие растения с сапонинами и алкалоидами стали использоваться для модуляции иммунных реакций в составе фитобиотиков и при их передозировке также могут быть проблемы со здоровьем – это: люцерна посевная *(Medicago sativa)*, эхинацея пурпурная *(Echinacea purpurea),* юкка *(Yucca*

spp.), солодка голая *(Glycyrrhiza glabra),* гинкко двулопастное *(Ginkgo biloba)* [10].

Сапонины – вещества гликозидной природы, хорошо растворяются в воде и при попадании в кровь вызывают гемолитическое отравление. В 5-томном обзоре США по токсичным растениям указывается, что эхинацея и люцерна могут привести к почечной недостаточности и почечному ацидозу. Эхинацея может также вызывать аллергические реакции, сыпь или усугублять астму [6, 7]. Солодка содержит глицирризиновую кислоту, тритерпеновые сапонины, гидроксикумарины и может вызывать опасные для жизни сердечные аритмии из-за возникновения гипокалиемии (подобно алоэ и ягодам крушины). А также цирроз печени, отек легких, электролитные и почечные аномалии [30]. Гинкго двулопастное *(G. biloba)* – имеет канцерогенную активность, экстракт листьев может вызвать рак печени, аденому щитовидной железы и лейкемию [31].

Специфические виды растений, используемых в России как фитогеники: хвойная мука (пихта, ель, сосна), топинамбур, свекла, морковь, тыква, люцерны, облепиха [32]. Следует заметить, что большинство видов из списка применялось в качестве кормовых добавок еще во времена СССР – витаминно-травяная мука из люцерны, хвойная мука, топинамбур, свекла и морковь, различные жомы и жмыхи из фруктово-ягодных, пряно-ароматических и эфиромасличных растений [2, 4]. Незначительные масштабы использования фитобиотиков в российском животноводстве обусловлены неразвитостью рынка отечественных фитобиотиков, дороговизной импортных фитогеников и отсутствием запрета на кормовые антибиотики в России [32], а также недостаточной развитостью передовых научных исследований по привлечению новых и нетерадиционных видов растений из флоры России в качестве анаболических и антистрессовых субстанций.

Между тем в России имеются свои уникальные растительные источники, отсутствующие за рубежом и содержащие в качестве биологически активных компонентов экдистероиды. Отличительные положительные свойства фитоэкдистероидов (ФЭС) и основного их биологически активного представителя экдистерона (20-гидроксиэкдизона), недоступные в массово применяющихся в

настоящее время фитобиотиках: ФЭС-препараты и добавки с ними снимают сильный стресс – чего не могут делать обычные фитобиотики; имеют прямой анаболический эффект влияния за счет взаимодействия с рецепторами эстрогенов; оказывают плейотропный (множественный) эффект действия за счет влияния на важные гены; их применение в животноводстве не вызывает опасений, так как они относятся к безопасным веществам [33, 34, 35, 36, 37].

Возможно сочетание различных водорастворимых источников ФЭС-субстанций с другими фитогенными компонентами, носителями повышенных количеств эфирных масел, полифенолов и флавоноидов, ранее доказавших свои свойства в качестве противомикробных агентов – с целью улучшения биодоступности и пролонгации действия экдистерона и их аналогов, исключив их разрушение бактериальной флорой желудочно-кишечного тракта с/х животных.

II. Экдистероиды и основные их свойства

Экдистероиды составляют самое распространенное и многочисленное семейство стероидных соединений в биосфере; они участвуют в жизнедеятельности практически всех классов организмов, выполняя множественные функции. Присутствие экдистероидов характерно как для растительного, так и животного мира (насекомые, ракообразные). Ни одним из видов млекопитающих экдистероиды не синтезируются, в организм человека и других теплокровных они поступают от растений, где осуществляется их биосинтез, вместе с растительной пищей.

Первичный химический синтез экдистероидов в искусственных условиях не осуществляется, как правило, из более активных природных соединений методом химической трансформации могут быть получены малоактивные продукты вторичного значения. Аналогичные проблемы возникают при использовании методов биотехнологии – биосинтез в условиях культуры тканей, клеток или модифицированных корней сопровождается накоплением неидентифицированных или неактивных соединений; через несколько циклов репродукции штаммы теряют

способность к синтезу [37, 38].

Фитоэкдистероиды содержатся практически во всех растительных объектах, но различия в уровнях концентрации достигают огромных величин – 8-9 порядков [39]. Присутствие повышенных их количеств характерно, наряду с отдельными родами цветковых растений, для таких древних организмов, как папоротники, грибы, мхи, водоросли, голосеменные растения [40]. Обычное их содержание составляет очень малую величину – менее 0.00001%; примерно у 4-5% растений – сотые и тысячные доли от сухого веса; лишь у незначительного числа видов мировой флоры концентрация может достигать в некоторых частях 0.5-1.5-3.0% (10^{-2} … 10^{-3} М) в расчете на сухую фитомассу [41].

В растениях они открыты в 1965 году и с тех пор ведется постоянный скрининг их присутствия в мировой флоре и изучается биологическая активность каждого соединения. В 1992 году (через 38 лет исследований после открытия в 1954 году) были известны данные о 170 природных экдистероидах. На октябрь 2021 года уже известно о 537 веществах; обладающих общим структурным строением (рис. 1). За последние 20 лет, в период с 1999 по 2019 год, открыты 212 новых фитоэкдистероида из 17 семейств растений; в том числе зарегистрировано 50 новых ФЭС из семейства сложноцветных *Asteraceae*, что составляет 24%. Все новые 50 ФЭС из родов *Rhaponticum* (2 вида) *и Serratula* (5 видов) [42].

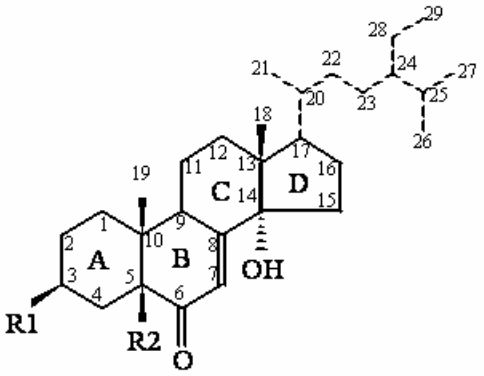

Рис. 1. Общее структурное строение экдистероидов, по [41]

В чистом виде в природе экдистероиды никогда не встречаются, у растений после биосинтеза в корнях или листьях они водорастворимы и перераспределяются

с потоком ассимилятов через флоэму от взрослых органов к молодым и развивающимся органам и тканям (апикальные части, почки, семена). Присутствие широкого спектра экдистероидных молекул в растениях сопровождается конъюгацией их с другими, хорошо растворимыми в воде продуктами вторичного обмена веществ: неорганическими (сульфаты, фосфаты) и органическими кислотами (ацетаты, бензоаты, циннаматы), сахарами (глюкозиды, галактозиды, ксилозиды) и т.д. Присутствуют также отклонения от стандартных структур в форме стереоизомеров, дополнительных двойных связей, псевдо-молекулярных отрицательных ионов, окси-групп и гидроксильных группировок в различных положениях стероидного ядра и боковых цепях В результате ферментативных преобразований образуются цис- и транс-изомеры сочленений колец А и В, эпимеры и т.д. [40, 41].

Предполагается, что множество перестановок среди этих различных функциональных групп могут привести к тысячам различных аналогов экдистероидов, смеси и соотношения которых способны предопределять уникальную биологическую активность неочищенных экстрактов. Комплексная активность экдистероидной субстанции каждого растения будет зависеть от синергического, антагонистического, или конкурируюшего друг с другом действия отдельных соединений, набор которых индивидуален для конкретного вида-носителя. Состав минорных экдистероидов видоспецифичен, что является одной из причин неоднозначного проявления биологической активности таких составов на млекопитающих. Наиболее важным среди экдистероидов, исходя из практической значимости, доступности и биологической активности, является экдистерон (рис. 2).

Экдистерон – вещество стероидной структуры, играющая важную роль для роста, размножения и иммунитета всех классов живых существ. Химическая формула $C_{27}H_{44}O_7$; M=480. Синонимы: 20-hydroxyecdysone, ecdysterone, beta-ecdysone, crustecdysone, commisterone, polypodine A, 20-OH ecdysone, 20E. Биологическая роль экдистерона: сигнальная молекула, молекулярный

мессенджер, мембранный стабилизатор, энергетический ресурс, хранитель энергии, анаболический агент, витамин D1.

Технические характеристики экдистерона (97% чистоты в качестве фармпрепарата): визуально – белый порошок; безводная кристаллическая форма. Растворимость очищенного продукта в 40-70% этаноле и лекарственном носителе (биполярном диметилсульфоксиде DMSO) – хорошая (6-7%); в воде – очень слабая. Идентификация количественная, производится методом ВЭЖХ (HPLC). Стабильность: при 25-30 °С, относительной влажности 60-65% через 1 год хранения – отсутствие примесей [43]. Следует заметить, что после изоляции и очистки из растений экдистерон становится плохо растворим в воде (0,19%) [44] и биодоступность его в желудочно-кишечном тракте крайне низка (около 1%) [37].

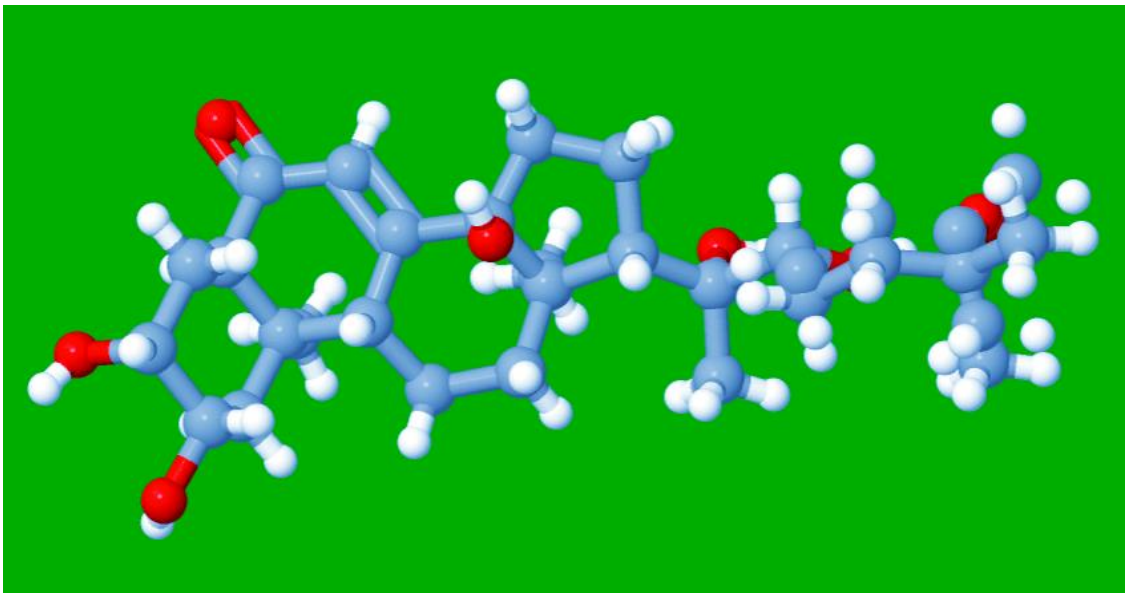

Рис. 2. Трехмерная объемная модель экдистерона (пространственно-активная форма)

Фитоэкдистероиды проявляют широкий спектр фармакологических и терапевтических эффектов на млекопитающих. Будучи введенным в организм человека и теплокровных животных, экдистероиды распространяются в потоке крови по внутренним органам и вызывают быстродействующие, наступающие в течение нескольких минут, а также длительные, продолжающиеся множество суток, эффекты. Физиологические эффекты экдистероидов на организм человека и

теплокровных животных весьма разнообразны. Исследования *in vivo* и *in vitro* выявили множественные положительные эффекты у млекопитающих: анаболические, гиполипидемические, антидиабетические, противовоспалительные, гепатопротекторные и т.д. [37]. Они регулируют минеральный, углеводный, липидный и белковый обмен. Экдистероиды нормализуют также уровни холестерина; снимают воспаление печени, вызванное токсическим гепатитом; обладают способностью дублировать действие витамина D_3, проявляя антирахитичный эффект [45, 46].

Известно также проявление ими антиоксидантных, противомикробных, противовоспалительных и ранозаживляющих свойств. Кроме того, ФЭС оказывают иммуно-модуляторное, адаптогенное, стресс-протекторное и ноотропное действие, а также противосудорожный эффект при спонтанной эпилепсии [37, 47]. Установлено стимулирование кроветворной функции (эритропоэз), усиление регенерации и возрастание концентрации эритроцитов и гемоглобина в крови при использовании *20-hydroxyecdysone*. Наблюдается повышение активности элементов защитной системы крови – лимфоцитов и нейтрофилов, усиление функций фагоцитоза.

Показано превентивное и терапевтическое действие фитоэкдистероидов при индуцируемой анемии и лейкопении, в лечении угрожающего прерывания беременности, нарушений в деятельности половой функции, а также изменений в регуляции репродуктивного цикла. Подробный обзор физиологических эффектов экдистероидов на животных приведен в работах ведущих мировых ученых в данной области знания при Сорбоннском университете Франции Laurence Dinan и Rene Lafont [37, 48].

Результаты исследований биологической активности экдистероид синтезирующих растений

Доступным для широкого практического применения является экдистерон и субстанции на их основе различной степени очистки, или же нативные формы в

виде порошков и экстрактов (из листьев или корней с корневищами). Обычно экдистерон синтезируется растениями в наибольшем количестве (мажорный компонент) и проявляет высокую биологическую активность; другие экдистероиды минорные, абсолютное большинство из них слабоактивные или неактивные. У редких растений, к примеру у левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides,* в коктейле ФЭС имеются значительно более высокоактивные минорные соединения. Конечная же суммирующая активность экстракта зависит от соотношения высокоактивных ФЭС к минорным, поэтому у того или иного растительного источника экстракт имеет более выраженные те или иные свойства [38].

В спектре биологической активности экдистерон содержащих составов значимы эффекты стимуляции специфического и неспецифического иммунитета, усиления резистентности и повышения границ адаптации организма к различного рода инфекциям, физической и психической нагрузке, интоксикации; улучшения переносимости жары, холода, кислорода, недостатка солнечного света. Общетонизирующий эффект развивается постепенно и выражается в усилении стрессоустойчивости организма, активации метаболизма, гармонизации эндокринной и вегетативной регуляции, сопровождаясь усилением аппетита и секреции желез желудочно-кишечного тракта, повышением тонуса полых органов. Помимо этих эффектов, отмечается восстановление сниженного сосудистого тонуса, незначительное повышение артериального давления и улучшение ритмичности работы сердца, не ярко выраженный психостимулирующий эффект.

В наибольшей степени на практике распространено профилактическое использование ФЭС-растений в качестве анаболических, противострессовых и адаптогенных средств:

1. Показано, что субстанция из серпухи венценосной *(Serratula coronata)* в суточной дозе 10 мг, состоящая из смеси трех экдистероидов: экдистерона (80 %), инокостерона (11 %), экдизона (5 %), оказывает положительное влияние на организм человека при длительно действующем стрессе. Смесь ФЭС активизировала естественные механизмы, препятствующих развитию

негативных последствий стресс-факторов – уровень гормона кортизола в крови (выступающий индикатором влияния стресса как на психическую сферу, так и на эндокринные и вегетативные функции организма) снизился на 32-35% [49].

2. Другое подробное исследование фармакологических свойств этой же ФЭС-субстанции, полученной из апикальных частей стеблей *S. coronata,* выращенных в условиях Европейского Севера, выявило следующие закономерности [50]:

– субстанция обладает выраженной адаптогенной активностью и активизирует анаболические процессы в организме, нарастающий при его курсовом применении;

– субстанция в условиях стресса препятствует развитию гормонально-медиаторного дисбаланса, нормализуя активность симпато-адреналовой и кортикоадреналовой систем, а также системы гистамин/серотонин;

– стимулирует гуморальное и клеточное звено неспецифического иммунитета, увеличивая ферментативную активность сывороточного лизоцима в 7,3 раза и повышая фагоцитарный индекс в 1,6 раза;

– при хронической сердечной недостаточности достоверно снижает летальность животных в 1,7 раза, предупреждает развитие гипертрофии сердечной мышцы, улучшает показатели центральной гемодинамики;

– не оказывает отрицательного влияния на биохимические показатели крови и органов (уровень катехоламинов, 11-оксикортикостероидов, серотонина, гистамина и липидов) у интактных животных.

3. Японские исследователи обращают внимание на такие эффекты экдистероид-содержащих растений рода *Pfaffia (*сума или бразильский женьшень, у которых используется корнеплод) из сем. амарантовых *(Amaranthaceae)* [51, 52], как: тонизирующее; антидепрессивное при психологической неустойчивости, различных фобиях и возбужденных состояниях; иммунорезистентное при профилактике болезней, индуцированных агрессией бактерий, вирусов и грибов; снятие различных форм аллергических реакций, дерматитов, астматических состояний; облегчение аутоиммунных состояний (гемолитическая анемия;

ревматоидный артрит, раковые опухоли); лечение язв и колитов; увеличение физической силы; улучшение репродуктивного потенциала.

4. В отношении экдистероид-содержащих субстанций из левзеи сафлоровидной *R. carthamoides* из сем. сложноцветных *(Compositae)*, у которых используются корневища с корнями и листьевые части, приводятся следующие закономерности их действия [53]:

– тонизируют центральную нервную систему, улучшают процессы обучения, памяти, условно-рефлекторную деятельность, синаптическую передачу импульсов в симпатических и парасимпатических волокнах периферической нервной системы;

– улучшают реологические свойства и микроциркуляцию крови в сосудах головного мозга и работающих мышц;

– нормализуют деятельность эндокринной системы организма;

– контролируют процесс образования и расхода энергии в исполнительных клетках (мышц, печени, почек, мозга и других органов);

– восстанавливают нарушенный гуморальный и клеточный иммунитет;

– проявляют антиоксидантное действие, предотвращают гипоксию и токсические эффекты свободно-радикального окисления ненасыщенных жирных кислот, активизируемых при истощающей нагрузке;

– обладают анаболизирующими эффектами;

– не обладают токсичностью и не являются запрещенными соединениями.

5. Сибирские ученые из ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» СО РАМН в течение 15 лет (1998-2012) проводили фундаментальные научные исследования фармако-терапевтических свойств экдистерон синтезирующих растений из местной флоры [54, 55, 56]. Изучали фармакологическую активность экстрактов на животных при различных патологических состояниях, включая истощающую нагрузку и поражение токсикантами.

Среди исследованных объектов наиболее выраженной гемореологической

активностью обладали экстракты левзеи сафлоровидной *R. carthamoides* и серпухи венценосной *S. coronata.* Важным положительным свойством субстанции *R. carthamoides* являлось способность ограничивать потерю массы тела, стимулируя синтеза белка за счет действующих веществ ФЭС. При сравнении нативных экстрактов *S. coronata* с очищенными формами препаратов ФЭС лишь цельный экстракт эффективно воздействовал на все исследуемые гемореологические параметры, при этом сумма фракции очищенных фитоэкдистероидов в условиях *in vitro* оказывала влияние только на деформируемость эритроцитов, а сумма фракции флавоноидов – только на агрегацию эритроцитов.

Анаболический эффект экдистерон содержащих субстанций

Экдистерон является известной причиной анаболического эффекта, стимулируя биосинтез белка мускульных мышцах, в печени и почках у животных и человека. В отличие от синтетических стероидов, высокая расположенность к синтезу протеина при приеме экдистерон содержащих составов не сопровождается опасными для жизни побочными эффектами [37, 57, 58].

Данные по анаболической активности экдистероидов неоднозначны. Высокий анаболический эффект выявлен лишь для некоторых индивидуальных соединений, выделенных из растений *R. carthamoides* – в частности *20-hydroxyecdysone* (от 10 до 40%), а также *viticosterone E, turkesterone.* При этом дозы экдистерона *20-hydroxyecdysone*, вызывающие положительный эффект, могут различаться на несколько порядков – от сверхмалых доз, равных 0,020-0,035 мг/кг – до очень больших концентраций, равных 5-20 мг/кг [33, 38, 57, 59].

Анаболический эффект сопоставимых доз экдистероидов из многих других растительных источников, обогащенных экдистероидами низкой активности, например из растений сем. гвоздичных *Caryophyllaceae* (смолевка *Silene,* лихнис *Lychnis*, звездчатка *Stellaria*) [60] не зафиксирован [38]. Для ФЭС-субстанций, изолированных из растений серпухи венценосной (*S. coronata),* эффект проявляется в сравнительно меньшей степени (до 5-12%) [33].

В научно-исследовательском институте животноводства Чехии исследовали влияние химически очищенного экдистерона (20-гидроксиэкдизона 96% чистоты), выделенного из левзеи сафлоровидной *R. carthamoides,* на молодых растущих свиньях (группы по 30-40 особей, начальная масса животных 41-44 кг). Для этого внутримышечно, в область шеи, вшивали биоразлагаемые ампулы с экдистероном (пеллеты по 27-30 мг, 15% раствор). Эффективность была обнаружена в минимальной дозировке 0,2 мг/кг массы тела, приводящей к усилению значения среднесуточного прироста на 11,1 % (907 г против 820 г/сутки); а также r улучшению отложения азота в составе пищевого белка. Масса тела в сравнении с контролем была выше на 12-16% [61].

При пероральном применении высокоочищенных субстанций экдистерона не удается получить эффект стимуляции роста, поскольку он имеют низкую биодоступность из-за плохой растворимости в водной среде и неустойчивости к разложению микрофлорой кишечника. Оценка в разнице биологической эффективности слабоочищенной кормовой добавки из *S. coronata,* (под названием Метаверон, содержание ФЭС=5,6 %), на фоне высокоочищенной (Экдизон или Экдистерон-80 в виде кристаллического белого порошка, концентрация ФЭС=97%), изучена в Институте биологии Коми Научного Центра. Оба препарата имели единое происхождение, единый качественный состав (20E=80%, In=10%, E=7%, соотношение 20E/In+E = 4,7:1).

Выводы после 2-летних экспериментов на беспородных одновозрастных мышах, которые перорально в течение 45 и 75 дней получали в составе кормов ФЭС разной степени очистки, следующие – наиболее оптимальной для применения на практике оказался слабоочищенный экстракт *S. coronata* (Метаверон) в дозе 10 мг/кг. Высокоочищенная субстанция (Экдизон) в эквивалетной дозе действующего вещества (чистый экдистерон; 0,56 мг/кг) существенно отличалась по анаболическим свойствам – она не оказывала влияния на увеличение массы тела – прирост к контролю составил соответственно 99,9% Экдизон и 112,1% Метаверон [33, 62].

И наоборот, у жвачных животных (овцы) пероральное потребление натуральных неочищенных составов из *R. carthamoides* (ФЭС в комплексе с полифенолами и антиоксидантами) давало значимый эффект даже при очень низких дозировках (0,03 мг/кг) [63]. В другой серии производственных испытаний, также перорально, но у свиней, в течение 3 месяцев на свиноводческом комплексе АО “Котласский ЦБК” ежедневно применяли гранулированную травяную муку из надземной части *R. carthamoides* – в расчете 20 г на 1 тонну живого веса: супоросным свиноматкам, поросятам-отъемышам и откормочному поголовью в возрасте 2-4 месяца (1633 шт поголовья). Прямое действие экдистерон содержащей добавки отразилось на увеличении среднесуточных приростов с 338 г до 623 г на 3-м месяце кормления. В целом по стаду выход продукции в живом весе увеличился на 40,6 %. Резкое снижение смертности поросят произошло на втором месяце последействия – с 22-27 до 9-12 % и удерживалось впоследствии после отмены субстанции в пределах 8-13 % [64].

Эту же дозировку испытывали в дальнейшем на птицефабрике “Сольвычегодская” Архангельской области (порода “Ломан-Браун”). Производственные цеха с численностью 32-60 тысяч поголовья разделялись на два зала, составляющих опытную и контрольную группу. В опытной группе молодняк птиц в течение 40 дней получал дополнительно к рациону сухую фитомассу из листьевой части *R. carthamoides*, из расчета 20 г на 1 т живого веса (доза 16,8 мкг/кг 20Е, или 10^{-11} М). Получен следующий анаболический эффект в сравнении с контролем: у курочек – 136,9%; у петушков – 140,0%. Последействие на 30-й день после отмены кормовой добавки составило 114,2% и 115,5% соответственно. Иммунно-резистентный эффект сказался на лучшей сохранности молодняка – уровень падежа у петушков снизился с 3,73 до 2,5%, у курочек с 3,25 до 2,08% [65].

Экдистерон, выделенный из *R. carthamoides*, и очищенный до 97%, в настоящее время зарегистрирован для применения в Евросоюзе по различным показаниям, в том числе для усиления роста мышц и ингибирования протеолиза (от ускоренного распада белка). Коммерческое название препарата BIO101 (EU Clinical

Trials Register, рег. № 2020-001498-63 от 22 июля 2020 г.; № 2019-004602-94; № 2017-003932-35 от 2018-02-20 https://www.clinicaltrialsregister.eu). Целевые назначения препарата: а) у неамбулаторных пациентов с генетически подтвержденным диагнозом мышечной дистрофии Дюшенна и доказательствами фазы респираторного ухудшения; б) в профилактике ухудшения дыхания у госпитализированных пациентов с пневмонией COVID-19 (тяжелая стадия); в) у пациентов, страдающим возрастной саркопенией, включая саркопеническое ожирение и с риском нарушения подвижности.

Токсичность и безопасность

Экдистероиды относятся к низкотоксичным веществам, не кумулируются и быстро исчезают из организма после приема внутрь. $ЛД_{50}$ для экдистерона *(20-hydroxyecdysone)* составляет 6,4 г/кг при внутривенном и 9,0 г/кг при пероральном введении. Для инокостерона *(inokosterone)* LD_{50} внутрибрюшинно равен 7,8 г/кг [37, 48]. Полупериод их распада в организме сравнительно невелик; различия в длительности связаны с дозами используемых соединений, способами их введения, интенсивностью абсорбции в кровь, видами подопытных животных и т.д. Например, для овец (жвачные) полупериод распада *20-hydroxyecdysone* равен 0,2 ч при внутривенным введении, 0,4 ч – при пероральном и 2,0 ч – при внутримышечном введении. Выделительный путь – через печень и желчь в кишечник (кал) и мочу. У крыс с высокой скоростью обмена веществ при внутривенном введении полувывод был равен 0,13 ч (8 мин).

Изучение токсичности некоторых экдистероид содержащих субстанций в качестве кормовых добавок у сельскохозяйственных животных ранее уже проводилось в бывшем СССР и за рубежом. В длительных опытах, когда измельченные зеленые части растений левзеи сафлоровидной *Leuzea carthamoides* (синонимы: *Rhaponticum, Stemmacantha carthamoides*) использовались в рационах, неблагоприятных эффектов не было обнаружено. В экспериментах была доказана их нетоксичность в дозах, доходящих до 0,3-0,5 кг сухого вещества надземной

массы [66, 67]. Крысы и птицы могли питаться семенами данного вида, которые содержали 1,5-2,0 % экдистероидов, и хорошо себя чувствовали [58].

В 2020 году очищенный до фармацевтической степени чистоты экдистерон (≥97%), полученный из растения левзеи сафлоровидной *(R. carthamoides),* под коммерческим наименованием BIO101 был использован в качестве кандидата на лекарство в доклинических исследованиях Европы – включая фармакологию безопасности, генотоксичность, токсикологию у грызунов и домашних собак [43]. BIO101 является аналогом препарата из СССР 1970-х годов под названием Экдистен *(Ecdysten),* представлявшего собой химически чистую субстанцию (20-гидроксиэкдизон) 97% чистоты, извлекаемого из корней с корневищами или листьев левзеи *R. carthamoides* – в виде белого, с кремоватым оттенком кристаллического порошка [68, 69].

Дозировки применяли высокие, на уровне до 1000 мг/кг, которые ежедневно повторялись в течение 180 суток для крыс и 270 суток для собак. Препарат при пероральном введении продемонстрировал хороший профиль безопасности, при отсутствии наблюдаемых побочных эффектов. Исследования на генотоксичность *in vitro* и *in vivo* также были отрицательными при дозировке 1,0-1,5 г/кг для крыс и собак, подвергавшихся хроническому воздействию в течение 28 дней. Комплекс тестов «Safety Pharmaco» (поведение животных, ЦНС, функция дыхания, тест hERG и сердечная телеметрия) не выявили отклонений.

III. Промышленные источники фитоэкдистероидов и требования к ним

Несмотря на обилие потенциальных источников, фактически для получения экдистерона и препаратов на их основе нашли применение весьма ограниченное число видов из мировой флоры. В целом число привлеченных видов, используемых для получения экдистероид содержащих субстанций, не превышает и десятка видов. Это крайне ничтожная величина, если исходить из количества покрытосемянных растений, включающих в себя более 420 тысяч видов [70]. Причины такого положения кроются в крайне малой степени изученности

перспективных видов, их недоступности из дикорастущих источников, а также разной степени токсичности их органов.

Ценность того или иного потенциального источника определяется его уникальностью, складывающейся из таких показателей, как: концентрация экдистерона в биомассе, доступность, биологическая активность, целевое предназначение, экономическая целесообразность. Очевидно, что промышленный интерес представляют виды, характеризующиеся повышенным содержанием целевых веществ, высокой продуктивностью, отсутствием токсичных примесей, устойчивостью и способностью к интродукции, а также к долголетнему произрастанию в условиях агроценоза [71].

По мнению европейских ученых, проблемы крупномасштабного производства экдистерон-содержащих субстанций заключаются в следующем: при культивировании в большинстве случаев потенциал биосинтеза не реализуется, сопровождаясь понижением количества и качества ФЭС. На уровни экдистероидов влияют факторы окружающей среды, отсутствие оптимизированных технологий культивирования и неизвестность рычагов управления процессами биосинтеза, в том числе через обработки соответствующими элиситорами в подходящие периоды развития растений, которые, возможно, могут привести к усилению синтеза ФЭС. Критерии, которым должен соответствовать идеальный растительный источник в производстве (с нашими комментариями в скобках) [37]:

1) Растение должно накапливать большое количество 20Е (не менее 0,5%, а лучше 1-2%);

2) Растение должно иметь простой экдистероидный профиль, где не менее 95-97% приходится на главный компонент экдистерон (в идеале – полное отсутствие минорных и слабоактивных компонентов);

3) Растение должно легко, быстро и долго расти в различных регионах мира (не быть зависим от климата);

4) Растение не должно быть восприимчивым к вредителям и болезням (быть устойчивым);

5) Вид не должен быть редким или охраняемым (он должен быть культивируемым в агроценозе);

6) Сырьевая масса растений должна быть легко экстрагируема в отношении экдистероидов; не должны требоваться дорогостоящие хроматографические методы очистки экдистерона от слабоактивных примесей (ФЭС должны быть легкорастворимыми в воде и спирте);

7) Затраты на культивирование, сбор урожая и переработку сырья должны быть минимальными, первоначальная обработка урожая должна происходить недалеко от места культивирования (т.е. это должны быть многолетние растения на полях, у которых сырьем является ежегодно отчуждаемая надземная фитомасса).

IV. Перспективные виды экдистероид синтезирующих видов для производства фитобиотиков

Как было рассмотрено выше, различия в уровнях концентрации экдистероидов достигают огромных величин – 8-9 порядков. В последние годы проведен масштабный скрининг мировой флоры с целью выявления сверхпродуцентов экдистероидов. Установлено, что у 95 % видов присутствуют их следовые количества, у 4-6% – тысячные и сотые доли процента в расчете на сухую биомассу, и только у единичных видов растений содержание экдистероидов в некоторых элементах надземных органов в определенные фазы развития может достигать до 1-3%. Исходя из способности к биосинтезу ФЭС, растительные источники условно можно подразделить на следующие группы: [41, 72]

I. 1-30 г/кг (0,1-3,0 %) – виды-сверконцентраторы;

II. 0,1-1 г/кг (0,01-0,1 %) – виды с высоким содержанием;

III. 10-100 мг/кг (0,001-0,01 %) – растения с умеренным содержанием;

IV. 0,5-10 мг/кг (0,00005-0,001 %) – растения с низким содержанием;

V. 0,1-0,5 мг/кг и ниже – виды со следовыми концентрациями.

На примере с экдистероном можно проследить, что наивысшее концентрирование может происходит в самых различных частях растений: 3,2 % в

стеблях коккулюса сизого *Diploclisia glaucescens (*сем. *Menispermaceae);* 1,5% в семенах левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides (*сем. *Asteraceae);* 1,4 % в коре витекса или прутняка *Vitex strickeri (*сем. *Verbenaceae);* 1,3 % в листьях центрального метамера серпухи венценосной *Serratula coronata (*сем. *Asteraceae);* 1,0% в корневищах папоротника-многоножки *Polypodium vulgare (*сем. *Polypodiaceae);* 0,9% в листьях сумы *Pfaffia iresinoides (*сем. *Amaranthaceae).* Локализации по органам растений у исследованных видов мировой флоры: в листьях – у 48 %; в соцветиях – у 33%; в корнях – у 17%; в стеблях – у 16%; в семенах – у 9% [40].

В качестве дикорастущих сырьевых ресурсов для получения экдистероидов различные государства предлагают использовать корневища папоротникообразных из лесов Европы и Южной Америки (*Polypodium vulgare*, *P. lepidopters*); корни растений семейства амарантовых из тропических лесов Бразилии и бассейна Амазонки (*Pfaffla paniculata, P. glomerata*); хвою подокарповых и тисовых из высокогорных областей Китая и Японии (*Podocarpus nakaii*, *P. macrophyllus*, *P. reichei; Taxus canadasis*, *T. chinensis*, *T. cuspidata*), семена видов-эндемиков из рода *Ipomoea,* произрастающих на южных склонах Гималайских гор; надземную биомассу многолетних растений семейства коммелиновых, обитающих в Китае, Индии и на Тайване на переувлажненных горных почвах (*Cyanotis arachnoidea, C. vaga*); грибы из семейства свинушковых (*Tapinella panuoides*) и трутовиков (*Polyporus umbellatus*) [71].

На территории России видовой потенциал экдистероидсодержащих растений в основном представляют такие виды: разновидности *Silene* (смолевка) и *Lychnis* (зорьки); *Coronaria flos-cuculi* (горицвет кукушкин); *Helleborus purpurascens* (морозник красноватый) и *H. caucasicus* (морозник кавказский); *Paris guadrifolia* (вороний глаз обыкновенный); *Ajuga reptans* (живучка ползучая); *Sagina procumbens* (мшанка лежачая); *Potamogeton natans* (рдест плавающий) и *P. perfoliatus* (рдест пронзеннолистный); *Pulmonaria offlcinalis* (медуница лекарственная); *Butomus umbellatus* (сусак зонтичный); *Androsace filiforms* (проломник нитевидный) и т.д.

Как правило, указанные выше растения труднодоступны, встречаются рассеянно или одиночно, только в дикорастущем виде и не известны в культуре, их интродукция не проводилась или серьезно затруднена. Часто это виды с мелкорослыми, ползучими или розеточными побегами; ядовитые или слаботоксичные растения, обитающие на припойменных лугах, лесных опушках и вырубках, заболоченных торфяниках, пустырях, обочинах дорог, в канавах, на берегах водоемов или подножиях скал на высокогорье. Жизненная их стратегия 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 [71].

Растения, которые в настоящее время (на 2021 год) рассматриваются в странах Европы как хорошие источники ФЭС и заслуживают внимания для масштабного производства субстанций с экдистероном в достаточных количествах и по разумной цене: 1) виды из родов *Achyranthes* (соломоцвет из сем. амарантовые); 2) *Cyanotis* (цианотис из сем. коммелиновые); 3) *Pfaffia* (сума из сем. амарантовые); 4) *Leuzea/Stemmacantha/Rhaponticum* (рапонтикум или левзея из сем. сложноцветные); 5) *Serratula* (серпуха из сем. сложноцветные) [37].

По мнению специалистов-экспертов мирового уровня [43], среди вышеуказанных пяти групп растение, которое в первую очередь подходит для получения экдистерон содержащей субстанции, является *R. carthamoides* (надземные и подземные части левзеи сафлоровидной*),* и во вторую очередь – это цианотис из Китая и других стран Азии *(Cyanotis arachnoidea и Cyanotis vaga).*

Однако у цианотиса много нежелательных примесей в составе ФЭС, которые представляют собой неактивные соединения (такие как рубростерон, дигидрорубростерон или постстерон). Эти молекулы с пониженной полярностью в сравнении с экдистероном имеют биодоступность в 20 раз лучше и способны взаимодействовать с ядерными рецепторами андрогенов или эстрогенов (не вызывая анаболический эффект). Поэтому важно устранить их из экстракта, чтобы

избежать любого риска вмешательства в качестве агонистов или антагонистов ФЭС, или даже побочных эффектов готового продукта.

Исходя из базы данных Федерального министерства здравохранения и социального обеспечения стран Европы, представители рода *Cyanotis* отнесены к токсичным средствам (*Cyanotis arachnoidea* и его синонимы: *C. obtusa, C. labordei, C. bodinieri, C. lanata, C. pilosa; Tradescantia incana, Tradescantia lanata, Toninigia arachnodea*). Цианотис не употребляется как пищевой продукт, не применяется в официальной фармакологии и в спорте, не отнесен к официальным лекарственным растениям. Цианотис не разрешен к продаже и может содержать запрещенные вещества, в частности аристолохиевую кислоту, вызывающий поражение почек и развитие рака (канцероген 1 группы; запрещен с 1988 г. в Европе, с 2001 г. в США, с 2008 г. в России).

По данным Института фармакологии Венгрии, растения первых трех групп с высоким содержанием экдистероидов, включая родственные виды *Cyanotis vaga,* вместе *с Achyranthes aspera, Cyathula capitata, Pfaffia paniculata* и *Polypodium virginianum)*, запрещены Национальным институтом науки о продуктах питания и питания (OÉTI) и не могут продаваться в качестве пищевых или кормовых добавок [73]. Исследования с частично очищенными субстанциями экдистерона из *Pfaffia glomerata* показали их генотоксичность и цитотоксичность. Это связано с присутствием других соединений (не ФЭС), присутствующих в спиртовых экстрактах растений и не полностью устраняемых при приготовлении используемых препаратов [43].

Таким образом, наиболее приемлемым является использование в составе фитобиотиков двух последних растений – *R. carthamoides* и *S. coronata*. В России в ходе 60-летнего фундаментального изучения коллекции из более чем трех тысяч видов растений учеными из Коми НЦ УрО РАН предложены к интродукции и промышленному размножению именно эти два крупнотравных экдистероид синтезирующих вида, имеющих практическую значимость – левзея сафлоровидная (*R. carthamoides)* и серпуха венценосная (*S. coronata)* [74]. Первичные

эксперименты, проведенные ранее с комплексными экстрактами из надземных частей этих растений, показали, что они обладают анаболическим, антистрессовым и иммунно-адаптогенным действием на животных, на фоне отсутствия каких-либо противопоказаний) [65, 75].

Рапонтикум сафлоровидный или левзея сафлоровидная *(Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin, *Leuzea carthamoides* (Willd) DC.), и серпуха венценосная *Serratula coronata* L. – важнейшие представители экдистероид синтезирующих растений, используемые для получения ФЭС в опытных и промышленных масштабах. Естественные ареалы их происходят из высокогорных областей Сибири и Средней Азии. Они интродуцированы в различных регионах Российской Федерации, в т.ч. на европейском Севере.

В отличие от других вышерассмотренных видов, *R. carthamoides* и *S. coronata* – крупнотравные многолетние виды с высоким потенциалом продуктивного долголетия и урожайности биомассы, в которой накапливаются сверхвысокие количества экдистероидов: у *R. carthamoides* в подземных и надземных частях соответственно 0,03-0,15% и 0,3-1,5%, у *S. coronata* — соответственно 0,1-0,2% и 0,7-2,3% [71]. На европейском Севере при оптимальных условиях роста и развития период высокопродуктивного долголетия у растений *R. carthamoides* может составить от 10-16 лет до 30 лет и более [76]; у *S. coronata* – 11-14 лет и свыше [77], причем с возрастом надземная фитомасса увеличивается: на 6-8-й годы средняя сухая масса у особей *R. carthamoides* достигала 354-525 г, у *S. coronata* – 215-270 г [78].

Исходя из обзора перспективных ФЭС, опбуликованных учеными из Европы и США в декабре 2018 года [79], фокус исследований следует сосредотачивать на использовании *R. carthamoides*, как главного компонента, придающего уникальную активность экдистероид содержащим составам, в том числе благодаря анаболическому эффекту. *S. coronata* следует рассматривать в качестве дополняющего фитокомплекс иными компонентами, и направленными прежде всего на стресс-защитное нормализующее действие метаболических процессов.

R. carthamoides является единственным экдистероид синтезирующим видом,

включенным в Госфармакопеи СССР и России IX-XIV изданий (1961-2018 гг.). Действующие вещества содержат комплекс ФЭС из 65 соединений, которые не вырабатываются в организме человека и млекопитающих и не могут быть синтезированы химическим или микробиологическим способом. Основным действующим веществом является экдистерон, метаболиты его в желудочно-кишечном тракте – постстерон и 14-деокси производные (рис. 3). Нормируемое количество экдистерона – не менее 0,1% в расчете на сухую массу сырья. Согласно публикациям из СССР и России, Чехии, Узбекистана, выход экдистерона из корней левзеи составляет 0,013%; 0,036%; 0,05%, 0,075%; 0,101%. Листья розеточных (вегетативных) побегов на фоне корней, как правило, в 4-10 раз богаче высокоактивными ФЭС (0,25-43% против 0,03-0,12%), являясь при этом ежегодно отрастающим и возобновляемым сырьем [80].

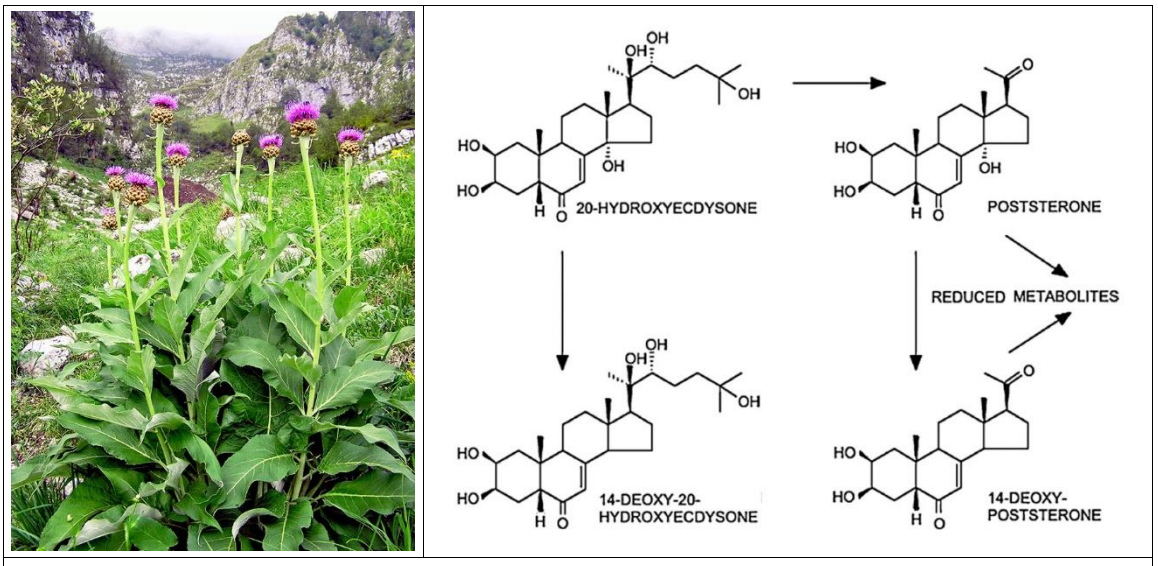

Рис. 3. Растения р. *Rhaponticum*, экдистерон *(20-hydroxyecdysone)* и его метаболиты

Экдистерон в вегетативных побегах (розеточных листьях) левзеи сафлоровидной *R. carthamoides*, заготовленных в оптимальные сроки, находится в подвижной транспортной форме, не требует обязательной экстракции спиртом и легкодоступен для организма животных и человека – при высокой сохранности действующих веществ в течение 1 суток (93-98%), в диапазоне температур от -10 до +100 °С [81].

При исследовании листьевой части *R. carthamoides*, выполненных в НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск [82], установлено, что особенностью механизма действия водных экстрактов *R. carthamoides* является тормозящее действие больших доз и стимулирующая активность малых дозировок на процессы пролиферации – деления и размножения лимфоцитов на клеточном (Т-лимфоциты) и гуморальном уровне (антитела, продуцируемые В-лимфоцитами). На фоне неспецифически активирующих агентов ConA (Т-митоген) и LPS (В-митоген) пролиферация наиболее ярко стимулируется в диапазоне разведений 10^{-7} … 10^{-9}, что составляет в пересчете на экдистерон 10^{-10}… 10^{-12} М.

Данная тенденция максимального стимулирования экстракта при концентрации 20Е = 10^{-10}… 10^{-12} М совпадает с кривой стимулирующей концентрации синтеза протеина в мышцах, найденной позднее европейскими учеными в экспериментах по дозозависимому ингибированию экспрессии гена миостатина в культуре клеток миобласты мыши C2C12 с помощью экдистерона, полученного также из *R. carthamoides* [83].

По результатам сравнительных испытаний между экстрактом из корней и из листьев (вытяжки 1:10), проведенных в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург), листьевые части левзеи имели многократное преимущество перед подземными органами по комплексной активности – 66 баллов против 16 [84].

Биологическая ценность лекарственных растений оценивается не только способностью к повышенному синтезу целевых веществ, но и низкой предрасположенностью к концентрированию различных токсических соединений естественного или антропогенного происхождения. Сильноядовитыми среди ФЭС-синтезирующих растений являются: виды морозника *(Helleborus purpurascens, H. caucasicus, H. níger),* вороньего глаза *(Paris guadrifolia, P. polyphylla, P. incompleta),* представители рода витекса *(Vitex canescens, V. scabra, V. cymosa),* тисса *(Taxus baccata, T. cuspidata*); а также коккулюс сизый *(Diploclisia glaucescens),* луносемянник даурский (*Menispermum dauricum),* вьюнок пурпурный (*Ipomoea*

petaloidea, I. hederacea). Менее токсичны представители папоротникообразных *(Pteridium aquilinium, Polypodium vulgare, P. lepidopters),* видов смолевки *(Silene),* бразильского женьшеня (*Pfaffia paniculata*, *P. glomerata, P. iresinoides),* цианотиса *(Cyanotis arachnoidea, C. vaga).* Относительная токсичность у видов соломоцвета *(Achyranthes bidentata*, *A. aspera*), представителей лесных грибов – свинушки толстой и калифорнийской *(Paxillus atrotomentosus, Tapinella panuoides)* и китайского трутовика *(Polyporus umbellatus).*

В современной литературе сведений о накоплении *R. carthamoides* тритерпеновых сапонинов, сильнодействующих, наркотических или ядовитых веществ (буфадиенолидов, сердечных гликозидов, аристолохиевой кислоты, фотосенсибилизирующих, кумулятивных или расщепляющих витамины веществ). Надземные части *R. carthamoides*, выращиваемые на дерново-подзолистых почвах Европейского Севера, не накапливали элементы первого и второго класса опасности (Hg, Cd, As, Zn; Ni, Cu, Cr) выше фонового уровня; и соответствовали при этом ПДК для зеленой массы многолетних трав. Запрещенные по санитарно-гигиеническим стандартам хлор- и фосфорорганические соединения в фитомассе отсутствуют. Содержание радионуклидов ^{90}Sr и ^{137}Cs было ниже норм ПДК (68.8 и 6.2 против 100 и 600 Бк/кг). Уровень нитритов находится в пределах норм (0.3-3.0 мг/кг) [85].

S. coronata (рис. 4) является накопителем экдистероидов в генеративных побегах (0,8-1,2%), которые концентрируются в верхней и апикальной зоне (до 1,5-2,8 % и выше). Кроме экдистероидов, в надземной части растения содержатся фенольные соединения – флавоноиды (рутин, кверцетин, лютеолин), дубильные вещества, антоцианы, кумарины, а также эфирные масла, сесквитерпеновые лактоны, каротиноиды, витамин С и др. [62].

Вид не относится к ядовитым и токсичным растениям. При использовании субстанции из высушенных побегов серпухи на подопытных крысах и белых мышах в различных формах (серпуха-порошок, спиртовый экстракт) установлено отсутствие токсичности и других негативных эффектов. Сухой спиртовый экстракт

из апикальных частей серпухи в форме порошка испытан в ННИСХ Северо-Востока им. А.Н. Рудницкого (г. Киров) – по влиянию на жизнеспособность и выживаемость белых крыс массой 150 г, в дозировках до 1 г/кг массы тела, методом внутрибрюшинного введения после растворения в дистиллированной воде [86]. Получено заключение – экстракт серпухи венценосной из высушенных верхушечных частей даже при высоких концентрациях не оказывает негативного влияния на организм подопытных животных. Биохимические показатели крови были без изменений в сравнении с контрольной группой. При гистологических исследованиях не найдено изменений в структуре внутренних органов.

Рис. 4. Растения *S. coronata* в возрасте 22 лет жизни (высота побегов 1,6-1,9 м)

В экспериментах НИИ питания (г. Москва) оценивали биологическую эффективность и токсичность перорального приема сухого экстракта серпухи на грызунах, полученного методом водной вытяжки (в соотношении 1:20 по массе, горячей водой в течение 40 минут). Дозировки в опытах длительностью 15-30 суток составляли: 2-15 мг сухого водного экстракта (концентрация ФЭС в пределах 2-3%). По результатам не выявлено неблагоприятных изменений ростовых

показателей, а также изменений содержания в крови и/или моче кортикостерона, бета-эндорфина и простагландина Е2, в степени фрагментации ДНК и индекса апоптоза в тимусе [87].

Заключение

Целью настоящего обзора явилось обобщение достигнутых результатов и тенденций в использовании биологически активных веществ, синтезируемых растениями, в рационе сельскохозяйственных животных для оздоровления и стимулирования роста. Персонализированы видовой состав и действующие вещества, а также ограничения, токсичность и безопасность при производственном применении. Проанализированы новые и нетрадиционные виды растений и перспективные их компоненты для производства фитобиотиков с улучшенными качествами на основе экдистероидов.

В результате изучения литературы, систематизации и сравнения информации установлено, что большинство известных методов стимуляции роста и производительности животных предусматривает использование веществ, регулирующих процессы переваривания в желудочно-кишечном тракте (антибиотики, фитобиотики, пробиотики и пребиотики). В настоящее время кормовые антибиотики микробиологического и синтетического проихождения полностью запрещены в странах Евросоюза (с 2006 года), затем в США (с 2017 года) и в ряде стран Азии (кроме рецептурно предписанных ветеринарными врачами).

Мировой опыт внедрения альтернативных фитогенных средств показывает, что риск отмены кормовых антибиотиков может быть ликвидирован без какого-либо вреда для сельскохозяйственных животных или ущерба для экономики производства пищевых продуктов. Тем не менее, остается актуальным задача изыскания новых источников стимуляторов роста – поскольку существующие на коммерческом рынке фитобиотики не имеют прямого анаболического эффекта и не проявляют активности в условиях сильнодействующих стрессовых ситуаций, а при

сочетании негативных факторов не удается преодолеть отрицательный (минусовый) эффект прироста массы тела. Кроме того, возникают проблемы по их безопасности. Другие ограничения – состав фитобиотиков варьируется в широких пределах, стандартизации фитобиотиков по действующим веществам нет до сих пор, а при попытках это провести выявляется цитоксичность в очень малых дозировках этих веществ.

Ситуацию могло бы изменить внедрение новейших источников из нетрадиционных растений – сочетающих в себе достоинства существующих фитобиотиков, но лишенных их недостатков. Поскольку остаются далеко не полностью использованными генетические и физиологические возможности повышения продуктивности, которые в определенных пределах можно реализовать с помощью иных стимуляторов, в частности экдистероидов. Поэтому в обзоре выделено и подробно проанализировано новое направление – внедрение в практическое животноводство субстанций из экдистероид синтезирующих растений, содержащих в качестве главного биоактивного компонента экдистерон (20-гидроксиэкдизон). Подробно рассмотрены свойства экдистероидов, а также характеристки промышленных источников для производства кормовых добавок с ними и требования к ним.

Механизм увеличения прироста живой массы (в первую очередь мышечной массы) в данном случае обусловлен экспрессией соответствующих генов при введении в корм субстанций с экдистероном, приводящих к усилению ферментного синтеза животного белка и/или торможения процессов распада протеина (протеолиза) в клетках и тканях. Ранее аналогичное направление усиленно развивалось в 50-80-е годы прошлого столетия – увеличение прироста за счет использования синтетических анаболических средств (андрогенных и эстрогенных стимуляторов гормонального действия), которые впоследствии были запрещены из-за попадания остаточных их количеств в пищевые продукты, поскольку они могут оказывать весьма вредное воздействие на здоровье человека. Поэтому хранение, производство, распространение или выдача анаболических стероидов

без рецепта законодательно запрещено, за исключением случаев, когда они предназначены для строгих медицинских целей.

В этом плане экдистерон содержащие фитобиотики являются альтернативными растительными субстанциями, имеющими прямой анаболический и антистрессовый эффект, экономически выгодными для производителя продукции. Но при этом они свободны от недостатков химически синтезированных гормональных средств и транквилизаторов, не имеют проблем с безопасностью и токсичностью. Промышленный интерес для производства фитобиотиков с экдистероидами представляют виды, характеризующиеся повышенным содержанием целевых веществ, высокой продуктивностью, отсутствием токсичных примесей, устойчивостью и способностью к интродукции, а также к долголетнему произрастанию в условиях агроценоза.

В качестве положительного примера внедрения в животноводство в статье анализируются характеристики и приведены результаты опытно-промышленных испытаний двух экдистерон синтезирующих растений – *Rhaponticum carthamoides* (рапонтикум или левзея сафлоровидная) и *Serratula coronata* (серпуха венценосная). Они прошли длительный этап интродукции; фундаментально изучены биохимический состав и кормовые достоинства; реализована оптимизация длительного культивирования в условиях агроценоза и на 2021 год признаны на международном уровне важнейшими источниками фитогенно происходящих анаболических и антистрессовых субстанций.

Эти виды отвечают следующим критериям для массового производства и применения в составе фитобиотиков:

1. Представляют собой ежегодно возобновляемые источники растительного сырья из высокорослых надземных частей (до 1,5-1,9 м), которые содержат большие количества экдистерона (0,5-3%) без нежелательных примесей, особенно у *R. carthamoides*.

2. Могут длительно расти без пересева (до 16-30 лет) в условиях агропопуляций, в разных природно-климатических зонах.

3. Растения не восприимчивы к болезням, не поражаются массово вредителями в критические фазы развития и не требуют применения химических средств защиты.

5. Растительное сырье не требует дорогостоящих методов экстракции, ФЭС легкорастворимы в воде и спирте.

6. Обладают широким спектром биологической активности, наиболее важными среди которых являются анаболический, стресс-защитный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты.

4. Не синтезируют и не накапливают тритерпеновые сапонины и алкалоиды, иных сильнодействующих, наркотических или ядовитых веществ (буфадиенолидов, сердечных гликозидов, аристолохиевой кислоты, фотосенсибилизирующих, кумулятивных или расщепляющих витамины веществ).

7. Безопасны для человека и животных (отсутствие токсичности и побочных эффектов, в т.ч. на репродукции).

Литература

1. Галочкин В.А., Остренко К.С., Галочкина В.П., Федорова Л.М. Взаимосвязь нервной, иммунной, эндокринной систем и факторов питания в регуляции резистентности и продуктивности животных (обзор) // Сельскохозяйственная биология. 2018. Т. 53. № 4. С. 673-686. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.673rus

2. Венедиктов А.М., Дуборезова Т.А., Симонов Г.А., Козловский С.Б. Кормовые добавки: Справочник. Москва: Агропромиздат, 1992. 192 с.

3. Рой Дж.Х.Б. Выращивание телят (пер с англ.). Москва: Колос, 1982. 470 с.

4. Ивашов В.И., Сницарь А.И., Чернуха И.М. Биотехнология и оценка качества животных кормов. Москва: Агропромиздат, 1991. 192 с.

5. Parr M.K., Müller-Schöll A. (2018). Pharmacology of doping agents – mechanisms promoting muscle hypertrophy (Review). *AIMS Molecular Science,* vol. 5, no 2, pp. 131-159. DOI: 10.3934/molsci.2018.2.131

6. Brown A.C. (2017). Kidney toxicity related to herb and dietary supplements: online table of medical case reports. Part 3 of 5 series. *Food and Chemical Toxicology,* vol. 107, pp. 502-519. DOI: 10.1016/j.fct.2016.07.024

7. Brown A.C. (2017). An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety, and government regulation in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series. *Food and Chemical Toxicology,* vol. 107, pp. 449-471. DOI: 10.1016/j.fct.2016.11.001

8. Регламент Европейского Парламента и Совета (ЕС) № 1831/2003 от 22 сентября 2003 г. (с изменениями от 2005-2009 гг.), о добавках, применяемых в кормлении животных // Официальный Журнал Европейского Союза. 2003. № L 268/58. С. 1-30.

9. Caroprese M., Ciliberti M.G., Albenzio M. (2020). Application of aromatic plants and their extracts in dairy animals. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 261-277. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00015-7

10. Florou-Paneri P., Christaki E., Giannenas I. (eds.) (2020). *Feed Additives.* London: Academic Press. 368 p.

11. Остапчук П.С., Зубоченко Д.В., Куевда Т.А. Роль антиоксидантов и использование их в животноводстве и птицеводстве (обзор) // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2019. Т. 20. № 2. С. 103-117. DOI: 10.30766/2072-9081.2019.20.2.103-117

12. Kiczorowska B., Samolińska W., Al-Yasiry A.R.M., Kiczorowski P., Winiarska-Mieczan A. (2017). The natural feed additives as immunostimulants in monogastric animal nutrition – a review. *Annals of Animal Science*, vol. 17, no 3, pp. 605-625. DOI: 10.1515/aoas-2016-0076

13. Максимов Г.В., Ленкова Н.В. Система антиоксидантной защиты организма в зависимости от реакции, возраста и породы свиней // Ветеринарная патология. 2010. № 4. С. 59-61.

14. Westendarp H. (2005). Atherische Ole in der Ernährung von Geflügel, Schweinen und Wiederkäuern [Essential oils for the nutrition of poultry, swine and ruminants]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr,* vol. 112, no 10, pp. 375-380.

15. Franz C., Baser K.H.C., Windisch W. (2010). Essential oils and aromatic plants in animal feeding – a European perspective. A review. *Flavour and Fragrance Journal,* vol. 25, no 5, pp. 327-340. DOI: 10.1002/ffj.1967

16. Kumar M., Kumar K., Roy D., Kushwaha R., Vaiswani S. (2014). Application of Herbal Feed Additives in Animal Nutrition – A Review. *International Journal of Livestock Research,* vol. 4, no 9, pp. 1-8. DOI: 10.5455/ijlr.20141205105218

17. Hashemi S.R., Davoodi H. (2011). Herbal plants and their derivatives as growth and health promoters in animal nutrition. *Veterinary Research Communications,* no 35, pp. 169-180. DOI: 10.1007/s11259-010-9458-2

18. Pandey A.K., Kumar P., Saxena M.J., Maurya P. (2020). Distribution of aromatic plants in the world and their properties. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 89-114. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00006-6

19. Yasmin A.R., Chia S.L., Looi Q.H., Omar A.R., Noordin M.M., Ideris A. (2020). Herbal extracts as antiviral agents. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 115-132. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00007-8

20. Artuso-Ponte V., Pastor A., Andratsch M. (2020). The effects of plant extracts on the immune system of livestock: The isoquinoline alkaloids model. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 295-310. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00017-0

21. Windisch W., Schedle K., Plitzner C., Kroismayr A. (2008). Use of phytogenic products as feed additives for swine and poultry. *American Society of Animal Science,* vol. 86, no 14, pp. 140-148. DOI: 10.2527/jas.2007-0459

22. Bravo L. (1998). Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. *Nutrition Reviews,* vol. 56, no 11, pp. 317-333. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01670.x

23. Tsiplakou E., Pitino R, Manuelian C.L., Simoni M., Mitsiopoulou C., De Marchi M., Righi F. (2021). Plant Feed Additives as Natural Alternatives to the Use of Synthetic Antioxidant Vitamins in Livestock Animal Products Yield, Quality, and Oxidative Status: A Review. Antioxidants (Basel), vol. 10, no 5, pp. 1-12. DOI: 10.3390/antiox10050780

24. Яшин Я.И., Рыжнев В.Ю., Яшин А.Я., Черноусова Н.И. Природные антиоксиданты. Содержание в пищевых продуктах и их влияние на здоровье и старение человека. Москва: ТрансЛит, 2009. 212 с.

25. Čabarkapa I., Puvača N., Popović S., Čolović D., Kostadinović L., Tatham E.K., Lević J. (2020). Aromatic plants and their extracts pharmacokinetics and in vitro/in vivo mechanisms of action. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 75-88. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00005-4

26. Jin L-Z., Dersjant-Li Y., Giannenas I. (2020). Application of aromatic plants and their extracts in diets of broiler chickens. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 159-185. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00010-8

27. Harrington D., Hall H., Wilde D., Wakeman W. (2020). Application of aromatic plants and their extracts in the diets of laying hens. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 187-203. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00011-X

28. Lanzerstorfer P., Sandner G., Pitsch J., Pitsch J., Mascher B., Aumiller T., Weghuber J. (2021) Acute, reproductive, and developmental toxicity of essential oils assessed with alternative in vitro and in vivo systems. *Archives of Toxicology,* vol. 95, pp. 673-691. DOI: 10.1007/s00204-020-02945-6

29. Compendium of botanicals reported to contain naturally occuring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. (2012). *EFSA Journal,* vol. 10, no 5, pp. 1-60. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2663

30. Brown A.C. (2018). Heart toxicity related to herb and dietary supplements: Online Table of Case Reports. Part 4 of 5. *Journal of Dietary Supplements,* Vol. 15, no 4, pp. 516-555. DOI: 10.1080/19390211.2017.1356418

31. Brown A.C. (2018). Cancer Related to Herbs and Dietary Supplements: Online Table of Case Reports. Part 5 of 5. *Journal of Dietary Supplements*, vol. 15, no 4, pp. 556-581. DOI: 10.1080/19390211.2017.1355865

32. Багно О.А., Прохоров О.Н., Шевченко С.А., Шевченко А.Н., Дядичкина Т.В. Фитобиотики в кормлении сельскохозяйственных животных (обзор) // Сельскохозяйственная биология. 2018. Т. 53. № 4. С. 687-697. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.687rus

33. Зайнуллин В.Г., Мишуров В.П., Пунегов В.В., Старобор Н.А., Башлыкова Л.А., Бабкина Н.Ю. Биологическая эффективность двух кормовых добавок, содержащих экдистероиды *Serratula coronata* L. // Растительные ресурсы. 2003. Т. 39. № 2. С. 95-103.

34. Сыров В.Н., Исмаилова Г.И., Эгамова Ф.Р., Юлдашева Н.Х., Хушбактова З.А. Стресс-протекторные свойства фитоэкдистероидов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 7. С. 35-38.

35. Ивановский А.А., Тимофеев Н.П., Ермолина С.А. Влияние адаптогенов растительного происхождения на поросят и свиноматок // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2019. Т. 20. № 4. С. 387-397. DOI: 10.30766/2072-9081.2019.20.4.387-397

36. Ивановский А.А., Латушкина Н.А., Тимофеев Н.П. Влияние добавки растительного происхождения на поросят // Эффективное животноводство. 2020. № 9. С. 25-27. DOI: 10.24412/cl-33489-2020-9-25-27

37. Dinan L, Dioh W, Veillet S, Lafont R. (2021). 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases. *Biomedicines, vol.* 9, no 5: 492. DOI: 10.3390/biomedicines9050492

38. Тимофеев Н.П. Достижения и проблемы в области изучения, использования и прогнозирования биологической активности экдистероидов (обзор) // Бутлеровские сообщения. 2006. Т. 8. № 2. С. 6-34.

39. Тимофеев Н.П. Промышленные источники получения экдистероидов: Часть I. Ponasterone и muristerone. Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Москва: РАЕН, 2003. Вып. 9. С. 64-86.

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

41. Лафон Р. Фитоэкдистероиды и мировая флора: Разнообразие, распространение, биосинтез и эволюция // Физиология растений. 1998. № 3. С. 326-346.

42. Das N., Mishra S.K., Bishayee A., Ali E.S., Bishayee A. (2021). The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: An updated review. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 11, no 7, pp. 1740-1766. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.10.012

43. Lafont R., Dilda P., Dioh W., Dupont P., Signore S.D., Veillet S. (2020). *20-hydroxyecdysone extract of pharmaceutical quality, use and preparation thereof.* Patent FR3065644 A1. URL: https://patents.google.com/patent/FR3065644A1/en

44. Маматханов А.У., Шамсутдинов М.-Р., Шакиров Т.Т. Выделение экдистерона из корней *Rhaponticum carthamoides* // Химия природных соединений. 1980. № 5. С. 528-529.

45. Tóth N., Hunyadi A., Báthori M., Zádor E. (2010). Phytoecdysteroids and vitamin D analogues--similarities in structure and mode of action. *Current medicinal chemistry,* vol. 17, no 18, pp. 1974-1994. DOI: 10.2174/092986710791163911

46. Slama K. (2019). Vitamin D1 versus ecdysteroids: Growth effects on cell regeneration and malignant growth in insects are similar to those in humans. *European Journal of Entomology,* no 116, pp. 16-32. DOI: 10.14411/eje.2019.003

47. Тимофеев Н.П. Фитоэкдистероиды: Фармакологическое использование и активность (Обзор) // Медицинские науки. 2005. № 4. С. 26-66.

48. Lafont R., Dinan L. (2003). Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: An update. *Journal of Insect Science,* vol. 3, no 7, pp. 1-30. DOI: 10.1673/031.003.0701

49. Ветошева В.И., Володина С.О., Володин В.В. Пути активации защитных механизмов организма человека при длительно действующем стрессе // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2014. № 3. С. 65-69.

50. Пунегова Н.В. Фармакологические свойства экдистероидсодержащей субстанции «Экдистерон-80», полученной из серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. фарм. наук. Пятигорск, ГОУ ВПО "Пятигорская государственная фармацевтическая академия", 2009. 24 с.

51. Nishimoto N., Shiobara Y., Inoue S.S., Fujino M., Takemoto T., Yeoh C.L., Oliveira F.D., Akisue G., Akisue M.K., Hashimoto G. (1988). Three ecdysteroid glycosides from *Pfaffia iresinoides*. *Phytochemistry*, no 27, pp. 1665-1668. DOI: 10.1016/0031-9422(88)80422-9

52. Shibuya T., Ario T., Fukuda S. (2001). *Composition.* US Patent 6,224,872. URL: https://patents.google.com/patent/US6224872B1/en

53. Сейфулла Р.Д. Спортивная фармакология. Москва: Спорт-Фарма Пресс, 1999. 120 с.

54. Плотников М.Б., Алиев О.И., Васильев А.С., Маслов М.Ю., Краснов Е.А., Дмитрук С.Е. Влияние экстрактов левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* на реологические показатели крови // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. № S1. С. 58-60.

55. Васильев А.С., Плотников М.Б., Алиев О.И., Анищенко А.М., Краснов Е.А. Влияние экстракта левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* в сочетании с дозированной физической нагрузкой на гемореологические показатели крыс с инфарктом миокарда // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. № 9. С. 7-10.

56. Плотникова А.М. Гемореологическая активность экстрактов левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* и серпухи венценосной *Serratula coronata* при синдроме повышенной вязкости крови различной этиологии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, НИИ фармакологии СО РАМН. 2012. 22 с.

57. 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.

58. Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathova A. (1996). Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in *Japanese quail*. *Experientia, vol.* 52, no 7, pp. 702-706. DOI: 10.1007/BF01925578

59. 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.

60. Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С., Кастерова Е.А., Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б., Нестерова С.В. Экдистероиды и фенольные соединения некоторых видов *Caryophyllaceae* // Растительные ресурсы. 2020. Т. 56. № 2. С. 165-172. DOI: 10.31857/S0033994620020119

61. Kratky F., Opletal L., Hejhalek J., Kucharova S. (1997). Effect of 20-hydroxyecdysone on the protein synthesis of pigs. *Zivocisna Vyroba,* no 42, pp. 445-451.

62. Мишуров В.П., Зайнуллин В.Г., Рубан Г.А., Савиновская Н.С., Пунегов В.В., Башлыкова Л.А. Интродукция *Serratula coronata* L. на Европейском Северо-Востоке. Сыктывкар: Коми научный центр УрО РАН. 2008. 192 с.

63. Purser D.B., Baker S.K. (1999). *Ecdysones used to improve productivity of ruminants.* US Patent 5,922,702. URL: https://patents.justia.com/patent/5922702

64. Тимофеев Н.П. Результаты практического внедрения в свиноводство рапонтикума сафлоровидного в качестве экдистероидного сырья. Селекция, технология возделывания и переработки нетрадиционных растений. Симферополь: РАСХН-УААН, 1994. С. 166-167.

65. Тимофеев Н.П. Новая технология и производственная эффективность высококачественного растительного сырья рапонтика сафлоровидного. В сб. трудов: Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования. Пущино: РАСХН, 1999. Т. 3. С. 465-467.

66. Koudela K., Tenora J., Bajer J., Mathova A., Slama K. (1995). Simulation of growth and development in Japanese guails after oral administration of ecdysteroid-containing diet. *European Journal of Entomology,* no 92, pp. 349-354.

67. Selepcova L., Sommer A., Vargova M. (1995). Effect of feeding on a diet containing varying amounts of *Rhaponticum carthamoides* hay meall on selected morphological parametrs. *European Journal of Entomology,* no 92, pp. 391-397.

68. Абубакиров Н.К., Султанов М.В., Сыров В.Н., Курмуков А.Г., Балтаев У.А., Новосельская И.Л., Маматханов А.В., Горович М.В., Шакиров Т.Т., Шамсутдинов М.-Р.И., Якубова М.Р. и Генкина Г.Л. Тонизирующий препарат, содержащий фитоэкдистероиды (экдистен). Патент СССР SU 1312774 A1, 1980. Бюллетень № 17. URL: https://patents.su/3-1312774-toniziruyushhee-sredstvo.html

69. Куракина И.О., Булаев В.М. Экдистен – тонизирующее средство в таблетках по 0,005 г // Новые лекарственные препараты. 1990. № 6. С. 16-18.

70. Govaerts S. (2001). How many species of seed plants are there? (2001). *Taxon,* no 50, pp. 1085-1090. DOI: 10.2307/1224723

71. Тимофеев Н.П. Достижения и проблемы в изучении биологии лекарственных растений *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin и *Serratula coronata* L. (обзор) // Сельскохозяйственная биология, 2007. № 3. С. 3-17. DOI: 10.15389/agrobiology.2007.3.3rus

72. Dinan L., Savchenko T., Whiting P. (2001). On the distribution of phytoecdysteroids in plants. *Celluar and Molecular Life Sciences,* vol. 58, no 8, pp. 1121-1132. DOI: 10.1007/PL00000926

73. Hunyadi A., Herke I., Lengyel K.; Báthori M., Kele Z., Simon A., Tóth G., Szendrei K. (2016). Ecdysteroid-containing food supplements from *Cyanotis arachnoidea* on the European market: evidence for spinach product counterfeiting. *Scientific Reports*; no 6: 37322. DOI: 10.1038/srep37322

74. Рубан Г.А., Зайнуллина К.С. Особенности семенной репродукции левзеи сафлоровидной и серпухи венценосной при выращивании в условиях

среднетаежной подзоны Республики Коми // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2013. № 4. С. 22-25.

75. Ивановский А.А., Латушкина Н.А., Тимкина Е.Ю. Влияние экстракта из комплекса трав на клинико-гематологический статус белых мышей // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2018. № 2. С. 81-84. DOI: 10.30766/2072-9081.2018.63.2.81-84

76. Тимофеев Н.П. Итоги 30 лет культивирования левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* в агроценозе Европейского Севера. В сб. трудов: Методы и технологии в селекции растений и растениеводстве. Киров, ФАНЦ Северо-Востока им. Н. В. Рудницкого, 2020. С. 210-215.

77. Савиновская Н.С. Биологические особенности развития и продуктивность серпухи венценосной и серпухи неколючей при интродукции. В сб. трудов: Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Москва: РАЕН, 2003. Вып. 7. С. 154-161.

78. Тимофеев Н.П. Продуктивность и динамика содержания фитоэкдистероидов в агропопуляциях *Rhaponticum carthamoides* и *Serratula coronata* (Asteraceae) на Европейском Севере // Растительные ресурсы. 2006. Т. 42. № 2. С. 17-36.

79. Glazowska J., Kaminski M.M., Kaminski M. (2018). Chromatographic separation, determination and identification of ecdysteroids: Focus on maral root *(Rhaponticum carthamoides, Leuzea carthamoides). Journal of Separation Science*, vol. 41, no 23, pp. 4304-4314. DOI: 10.1002/jssc.201800506

80. Тимофеев Н.П. Состав 65 аналогов экдистерона из левзеи: их активность и выход из корней, семян и листьев // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. 2017. № Р3. С. 75-77.

81. Тимофеев Н.П. Доступность экдистерона из листьевой части левзеи при водной и спиртовой экстракции // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. 2017. № S12. С. 301-304.

82. 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*. В сб. трудов: Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными растительными ресурсами и создания функциональных продуктов. Москва: РАЕН, 2001. С. 59-62.

83. Dilda P., Foucault A.S., Serova M., On S., Raynal S., Veillet S., Dioh W., Lafont R. (2016). BIO101, a drug candidate targeting Mas receptor for the treatment of age-reated muscle degeneration. From molecular target identification to clinical development. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, no 7, p. 655.

84. Барнаулов О.Д. Элементы стратегии фитотерапии детей, часто болеющих респираторными вирусными инфекциями. Классические фитоадаптогены // Традиционная медицина. 2015. № 3. С. 52-56.

85. Тимофеев Н.П. Санитарно-токсикологическая оценка *Rhaponticum carthamoides*. В сб. трудов: Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными природными ресурсами и создания функциональных продуктов. Москва: РАЕН, 2005. С. 123-124.

86. Милков А.А. Влияние спиртового экстракта из серпухи венценосной на жизнеспособность белых крыс // Аграрная наука Евро Северо-Востока. 2015. № 5. С. 68-72.

87. Сидорова Ю.С. Физиолого-биохимическая оценка *in vivo* адаптогенных свойств фитоэкдистероид содержащего экстракта серпухи венценосной. Автореф. дис. канд. биол. наук. Москва: ФГБНУ НИИ питания, 2014. 26 с.

References

1. Galochkin V.A., Ostrenko K.S., Galochkina V.P., Fedorova L.M. Vzaimosvyaz' nervnoj, immunnoj, ehndokrinnoj sistem i faktorov pitaniya v regulyacii rezistentnosti i produktivnosti zhivotnykh (obzor) [Interrelation of nervous, immune, endocrine systems and nutritional factors in the regulation of animal resistance and productivity (review)]. (2018). *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya* [Agricultural Biology], vol. 53, no 4, pp. 673-686. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.673rus

2. Venediktov A.M., Duborezova T.A., Simonov G.A., Kozlovskij S.B. (1992). *Kormovye dobavki: Spravochnik* [Feed Additives: Handbook]. Moscow: Agropromizdat, 1992. 192 pp.

3. Roy J.H.B. *The Calf.* MA, DipAgric (Cantab), 1980. 470 p.

4. Ivashov V.I., Snitsar A.I., Chernukha I.M. (1991]. *Biotekhnologiya i ocenka kachestva zhivotnykh kormov* [Biotechnology and evaluation of animal feed quality]. Moscow: Agropromizdat, 1991. 192 p.

5. Parr M.K., Müller-Schöll A. (2018). Pharmacology of doping agents – mechanisms promoting muscle hypertrophy (Review). *AIMS Molecular Science*, vol. 5, no 2, pp. 131-159. DOI: 10.3934/molsci.2018.2.131

6. Brown A.C. (2017). Kidney toxicity related to herb and dietary supplements: online table of medical case reports. Part 3 of 5 series. *Food and Chemical Toxicology,* vol. 107, pp. 502-519. DOI: 10.1016/j.fct.2016.07.024

7. Brown A.C. (2017). An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety, and government regulation in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series. *Food and Chemical Toxicology,* vol. 107, pp. 449-471. DOI: 10.1016/j.fct.2016.11.001

8. Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. (2003). *Official Journal of the European Union,* no 268/29, pp. 1-30. URL: https://ec.europa.eu/jrc/sites/default/files/EC-1831-2003.pdf

9. Caroprese M., Ciliberti M.G., Albenzio M. (2020). Application of aromatic plants and their extracts in dairy animals. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 261-277. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00015-7

10. Florou-Paneri P., Christaki E., Giannenas I. (eds.) (2020). *Feed Additives.* London: Academic Press, 2020. 368 p.

11. Ostapchuk P.S., Zubochenko D.V., Kuevda T.A. (2019). Rol' antioksidantov i ispol'zovanie ikh v zhivotnovodstve i pticevodstve (obzor) [The role of antioxidants and

their use in animal breeding and poultry farming (review)]. *Agricultural Science Euro-North-East, vol.* 20, no 2, pp. 103-117. DOI: 10.30766/2072-9081.2019.20.2.103-117

12. Kiczorowska B., Samolińska W., Al-Yasiry A.R.M., Kiczorowski P., Winiarska-Mieczan A. (2017). The natural feed additives as immunostimulants in monogastric animal nutrition – a review. *Annals of Animal Science*, vol. 17, no 3, pp. 605-625. DOI: 10.1515/aoas-2016-0076

13. Maksimov G.V., Lenkova N.V. (2010) Sistema antioksidantnoj zashchity organizma v zavisimosti ot reakcii, vozrasta i porody svinej [System of antioxidant protection of the body depending on the reaction, age and breed of pigs]. *Veterinarnaya patologiya* [Veterinary Pathology], no 4, pp 59-61.

14. Westendarp H. (2005). Atherische Ole in der Ernährung von Geflügel, Schweinen und Wiederkäuern [Essential oils for the nutrition of poultry, swine and ruminants]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr, vol.* 112, no 10, pp. 375-380.

15. Franz C., Baser K.H.C., Windisch W. (2010). Essential oils and aromatic plants in animal feeding – a European perspective. A review. *Flavour and Fragrance Journal,* vol. 25, no 5, pp. 327-340. DOI: 10.1002/ffj.1967

16. Kumar M., Kumar K., Roy D., Kushwaha R., Vaiswani S. (2014). Application of Herbal Feed Additives in Animal Nutrition – A Review. *International Journal of Livestock Research,* vol. 4, no 9, pp. 1-8. DOI: 10.5455/ijlr.20141205105218

17. Hashemi S.R., Davoodi H. (2011). Herbal plants and their derivatives as growth and health promoters in animal nutrition. *Veterinary Research Communications,* no 35, pp. 169-180. DOI: 10.1007/s11259-010-9458-2

18. Pandey A.K., Kumar P., Saxena M.J., Maurya P. (2020). Distribution of aromatic plants in the world and their properties. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 89-114. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00006-6

19. Yasmin A.R., Chia S.L., Looi Q.H., Omar A.R., Noordin M.M., Ideris A. (2020). Herbal extracts as antiviral agents. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 115-132. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00007-8

20. Artuso-Ponte V., Pastor A., Andratsch M. (2020). The effects of plant extracts on the immune system of livestock: The isoquinoline alkaloids model. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 295-310. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00017-0

21. Windisch W., Schedle K., Plitzner C., Kroismayr A. (2008). Use of phytogenic products as feed additives for swine and poultry. *American Society of Animal Science,* vol. 86, no 14, pp. 140-148. DOI: 10.2527/jas.2007-04590

22. Bravo L. (1998). Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. *Nutrition Reviews,* vol. 56, no 11, pp. 317-333. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01670.x

23. Tsiplakou E., Pitino R, Manuelian C.L., Simoni M., Mitsiopoulou C., De Marchi M., Righi F. (2021). Plant Feed Additives as Natural Alternatives to the Use of Synthetic Antioxidant Vitamins in Livestock Animal Products Yield, Quality, and Oxidative Status: A Review. Antioxidants (Basel), vol. 10, no 5, pp. 1-12. DOI: 10.3390/antiox10050780

24. Yashin YI, Ryzhnev VY, Yashin AY, Chernousova N.I. (2009). *Prirodnye antioksidanty. Soderzhanie v pishchevykh produktakh i ikh vliyanie na zdorov'e i starenie cheloveka* [Natural antioxidants. Contents in food products and their effects on human health and aging]. Moscow: TransLit, 2009. 212 p.

25. Čabarkapa I., Puvača N., Popović S., Čolović D., Kostadinović L., Tatham E.K., Lević J. (2020). Aromatic plants and their extracts pharmacokinetics and in vitro/in vivo mechanisms of action. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 75-88. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00005-4

26. Jin L-Z., Dersjant-Li Y., Giannenas I. (2020). Application of aromatic plants and their extracts in diets of broiler chickens. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 159-185. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00010-8

27. Harrington D., Hall H., Wilde D., Wakeman W. (2020). Application of aromatic plants and their extracts in the diets of laying hens. In: *Feed Additives.* Cambridge: Academic Press, pp. 187-203. DOI: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00011-X

28. Lanzerstorfer P., Sandner G., Pitsch J., Pitsch J., Mascher B., Aumiller T., Weghuber J. (2021) Acute, reproductive, and developmental toxicity of essential oils assessed with alternative in vitro and in vivo systems. *Archives of Toxicology,* vol. 95, pp. 673-691. DOI: 10.1007/s00204-020-02945-6

29. Compendium of botanicals reported to contain naturally occuring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. (2012). *EFSA Journal,* vol. 10, no 5, pp. 1-60. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2663

30. Brown A.C. (2018). Heart toxicity related to herb and dietary supplements: Online Table of Case Reports. Part 4 of 5. *Journal of Dietary Supplements,* vol. 15, no 4, pp. 516-555. DOI: 10.1080/19390211.2017.1356418

31. Brown A.C. (2018). Cancer Related to Herbs and Dietary Supplements: Online Table of Case Reports. Part 5 of 5. *Journal of Dietary Supplements,* vol. 15, no 4, pp. 556-581. DOI: 10.1080/19390211.2017.1355865

32. Bagno O.A., Prokhorov O.N., Shevchenko S.A., Shevchenko A.I., Dyadichkina T.V. (2018). Fitobiotiki v kormlenii sel'skokhozyajstvennykh zhivotnykh (obzor) [Use of phytobioticts in farm animal feeding (review)]. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya* [Agricultural Biology], vol. 53, no 4, pp. 687-697. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.687rus

33. Zainullin V.G., Mishurov V.P., Punegov V.V., Starobor N.A., Bashlykova L.A., Babkina N. Yu. (2003). Biologicheskaya ehffektivnost' dvukh kormovykh dobavok, soderzhashchikh ekdisteroidy *Serratula coronata* L. (2003). [Biological efficiency of two fodder additives contained ecdysteroids of *Serratula coronata* L.]. *Rastitel'nyye resursy* [Plant resources], vol. 39, no 2, p. 95-103.

34. Syrov V.N., Ismailova G.I., Ehgamova F.R., Yuldasheva N.KH., Khushbaktova Z.A. (2014). Stress-protektornye svojstva fitoekdisteroidov [Stress-protective properties of phytoecdysteroids]. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], vol. 77, no 7, pp. 35-38.

35. Ivanovsky A.A., Timofeev N.P., Ermolina S.A. (2019). Vliyanie adaptogenov rastitel'nogo proiskhozhdeniya na porosyat i svinomatok [Effect of plant

adaptogens on piglets and sows]. *Agricultural Science Euro-North-East, vol.* 20, no 4, pp. 387-397. DOI: 10.30766/2072-9081.2019.20.4.387-397

36. Ivanovsky AA, Latushkina NA, Timofeev NP. (2020). Vliyanie dobavki rastitel'nogo proiskhozhdeniya na porosyat [Effects of plant-based supplement on piglets]. *Effektivnoye zhivotnovodstvo* [Efficient animal husbandry], no 9, pp. 25-27. DOI: 10.24412/cl-33489-2020-9-25-27

37. Dinan L, Dioh W, Veillet S, Lafont R. (2021). 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases. *Biomedicines, vol.* 9, no 5: 492. DOI: 10.3390/biomedicines9050492

38. Timofeev N.P. (2006). Dostizheniya i problemy v oblasti izucheniya, ispol'zovaniya i prognozirovaniya biologicheskoj aktivnosti ekdisteroidov (obzor) [Achievements and problems in the study, use and prediction biological activity of ecdysteroids (review)]. *Butlerovskiye soobshcheniya* [Butlerov Communications], vol. 8, no 2, pp. 6-34.

39. Timofeev N.P. (2003). Promyshlennye istochniki polucheniya ekdisteroidov: Chast' I. Ponasterone i muristerone [Industrial ecdysteroid sources: Part I. Ponasterone and muristerone]. In: *Unconventional natural resources, innovative technologies and products.* Moscow: RANS, 2003. Is. 9. P. 64-86.

40. Baltaev U.A. (2000). Fitoekdisteroidy – struktura, istochniki i puti biosinteza v rasteniyakh [Phytoecdysteroids - structure, sources and pathways of biosynthesis in plants]. *Bioorganicheskaya khimiya* [Russian Journal of Bioorganic Chemistry], vol. 26, no 12, pp. 892-925.

41. Lafon R. (1998). Fitoehkdisteroidy i mirovaya flora: Raznoobrazie, rasprostranenie, biosintez i ehvolyuciya [Phytoecdysteroids and the world flora: diversity, distribution, biosynthesis and evolution]. *Fiziologiya rastenij* [Russian journal of plant physiology], vol. 45, no 3, pp. 276-295.

42. Das N., Mishra S.K., Bishayee A., Ali E.S., Bishayee A. (2021). The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: An updated

review. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 11, no 7, pp. 1740-1766. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.10.012

43. Lafont R., Dilda P., Dioh W., Dupont P., Signore S.D., Veillet S. (2020). *20-hydroxyecdysone extract of pharmaceutical quality, use and preparation thereof.* Patent FR3065644 A1. URL: https://patents.google.com/patent/FR3065644A1/en

44. Mamathanov A.U., Shamsutdinov M.-R., Shakirov T.T. (1980). Vydelenie ekdisterona iz kornej *Rhaponticum carthamoides* [Isolation of ecdysterone from the roots of *Rhaponticum carthamoides*]. *Khimiya prirodnykh soedinenij* [Chemistry of Natural Compounds], no 5, pp. 528-529.

45. Tóth N., Hunyadi A., Báthori M., Zádor E. (2010). Phytoecdysteroids and vitamin D analogues--similarities in structure and mode of action. *Current medicinal chemistry*, vol. 17, no 18, pp. 1974-1994. DOI: 10.2174/092986710791163911

46. Slama K. (2019). Vitamin D1 versus ecdysteroids: Growth effects on cell regeneration and malignant growth in insects are similar to those in humans. *European Journal of Entomology*, no 116, pp. 16-32. DOI: 10.14411/eje.2019.003

47. Timofeev N.P. (2005). Fitohkdisteroidy: Farmakologicheskoe ispol'zovanie i aktivnost' (Obzor) [Phytoecdysteroids: Pharmacological Use and Activity (Review)]. *Medicinskie nauki* [Medical Sciences], no 4, pp. 26-66.

48. Lafont R., Dinan L. (2003). Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: An update. *Journal of Insect Science*, vol. 3, no 7, pp. 1-30. DOI: 10.1673/031.003.0701

49. Vetosheva V.I., Volodina S.O., Volodin V.V. (2014). Puti aktivacii zashchitnykh mekhanizmov organizma cheloveka pri dlitel'no dejstvuyushchem stresse [Ways of activation of protective mechanisms of a human organism at long acting stress]. *Izvestiya Komi nauchnogo centra URO RAN*, no 3, pp. 65-69.

50. Punegova N.V. (2009). *Farmakologicheskie svojstva ehkdisteroidsoderzhashchej substancii «Ehkdisteron-80», poluchennoj iz serpukhi vencenosnoj (Serratula coronata L.) (ehksperimental'noe issledovanie)* [Pharmacological properties of the ecdysteroid-containing substance "Ecdysterone-80", obtained Serratula

coronata l. (experimental study)]. Author's abstract dis. cand. farm. sciences. Pyatigorsk, GOU VPO "Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy", 2009. 24 pp. URL: https://dlib.rsl.ru/01003474545

51. Nishimoto N., Shiobara Y., Inoue S.S., Fujino M., Takemoto T., Yeoh C.L., Oliveira F.D., Akisue G., Akisue M.K., Hashimoto G. (1988). Three ecdysteroid glycosides from *Pfaffia iresinoides*. *Phytochemistry*, no 27, pp. 1665-1668. DOI: 10.1016/0031-9422(88)80422-9

52. Shibuya T., Ario T., Fukuda S. *Composition.* (2001). US Patent 6,224,872. URL: https://patents.google.com/patent/US6224872B1/en

53. Sejfulla R.D. (1999). *Sportivnaya farmakologiya* [Sports pharmacology]. Moscow: Sport-Pharma Press, 1999. 120 p.

54. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Vasiliev A.C., Maslov M.Yu., Krasnov E.A., Dmitruk S.E. (1999). Vliyaniye ekstraktov levzei saflorovidnoy *Rhaponticum carthamoides* na reologicheskiye pokazateli krovi [Influence of extracts of Leuzea safflower Rhaponticum carthamoides on rheological parameters of blood]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], no S1, pp. 58-60.

55. Vasiliev A.C., Plotnikov M.B., Aliev O.I., Anischenko A.M., Krasnov E.A. (2011). Vliyaniye ekstrakta levzei saflorovidnoy *Rhaponticum carthamoides* v sochetanii s dozirovannoy fizicheskoy nagruzkoy na gemoreologicheskiye pokazateli krys s infarktom miokarda [Effect of *Rhaponticum carthamoides* extract in combination with dosed physical activity on hemorheological parameters of rats with myocardial infarction]. *Experimental and Clinical Pharmacology*, no 9, pp. 7-10.

56. Plotnikova A.M. (2021). *Gemoreologicheskaya aktivnost' ekstraktov levzei saflorovidnoy Rhaponticum carthamoides i serpukhi ventsenosnoy Serratula coronata pri sindrome povyshennoy vyazkosti krovi razlichnoy etiologii* [Hemorheological activity of extracts of *Rhaponticum carthamoides* and *Serratula coronata* in high blood viscosity syndrome of various etiologies]. Author's abstract dis. cand. farm. sciences. Tomsk, Research Institute of Pharmacology, Siberian Branch of the RAMS. 2012. 22 pp.

57. Syrov V.N., Kurmukov A.G. (1976). Ob anabolicheskoy aktivnosti fitoekdizona-ekdisterona, vydelennogo iz *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin [On the anabolic activity of phytoecdysone-ecdysterone isolated from *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin]. *Farmakologiya i toksikologiya* [Pharmacology and toxicology], no 6, pp. 690-693.

58. Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathova A. (1996). Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in *Japanese quail*. *Experientia, vol.* 52, no 7, pp. 702-706. DOI: 10.1007/BF01925578

59. Todorov I.N., Mitrokhin Yu.I., Efremova O.I., Sidorenko L.I. (2000). Vliyaniye ekdisterona na biosintez belkov i nukleinovykh kislot v organakh myshey [The influence of ecdysterone on the biosynthesis of proteins and nucleic acids in the organs of mice]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and pharmaceutical journal], vol. 34, no 9, pp. 3-5.

60. Zibareva L.N., Filonenko E.S., Kasterova E.A., Antsupova T.P., Endonova G.B., Nesterova S.V. (2020). Ekdisteroidy i fenol'nyye soyedineniya nekotorykh vidov Caryophyllaceae [Ecdysteroids and phenolic compounds in some Caryophyllaceae species]. *Rastitel'nyye resursy* [Plant resources], vol. 56, no 2, pp. 165-172. DOI: 10.31857/S0033994620020119

61. Kratky F., Opletal L., Hejhalek J., Kucharova S. (1997). Effect of 20-hydroxyecdysone on the protein synthesis of pigs. *Zivocisna Vyroba,* no 42, pp. 445-451.

62. Mishurov V.P., Zainullin V.G., Ruban G.A., Savinovskaya N.S., Punegov V.V., Bashlykova L.A. (2008). *Introduktsiya Serratula coronata L. na Yevropeyskom Severo-Vostoke* [Introduction of *Serratula coronata* L. in the European North-East]. Syktyvkar: Komi Scientific Center of the Ural Branch RAS. 192 pp.

63. Purser D.B., Baker S.K. (1999). *Ecdysones used to improve productivity of ruminants.* US Patent 5,922,702. URL: https://patents.justia.com/patent/5922702

64. Timofeev N.P. (1994). Rezul'taty prakticheskogo vnedreniya v svinovodstvo rapontikuma saflorovidnogo v kachestve ekdisteroidnogo syr'ya [Results on practical application *Rhaponticum carthamoides* to pig-breeding as ecdysteroid source]. In:

Selection, technology of cultivation and processing of non-traditional plants. Simferopol: RAAS-UAAN, 1994. P. 166-167.

65. Timofeev N.P. (1999). Novaya tekhnologiya i proizvodstvennaya effektivnost' vysokokachestvennogo rastitel'nogo syr'ya rapontika saflorovidnogo [New technology and production efficiency of high-quality plant raw materials Rhaponticum carthamoides]. In: *New and unconventional plants and prospects for their practical use.* Pushchino: RAAS, 1999. Vol. 3. P. 465-467.

66. Koudela K., Tenora J., Bajer J., Mathova A., Slama K. (1995). Simulation of growth and development in Japanese guails after oral administration of ecdysteroid-containing diet. *European Journal of Entomology,* no 92, pp. 349-354.

67. Selepcova L., Sommer A., Vargova M. (1995). Effect of feeding on a diet containing varying amounts of *Rhaponticum carthamoides* hay meall on selected morphological parametrs. *European Journal of Entomology,* no 92, pp. 391-397.

68. Abubakirov N.K., Sultanov M.V., Syrov V.N., Kurmukov A.G., Baltaev U.A., Novoselskaya I.L., Mamatkhanov A.V., Gorovich M.V., Shakirov T .T., Shamsutdinov M.-R.I., Yakubova M.R. and Genkina G.L. (1980). *Toniziruyushchiy preparat, soderzhashchiy fitoekdisteroidy (ekdisten)* [A tonic containing phytoecdysteroids (ecdisten)]. USSR patent SU 1312774 A1, 1980. Bulletin No. 17. URL: https://patents.su/3-1312774-toniziruyushhee-sredstvo.html

69. Kurakina I.O., Bulaev V.M. (1990). Ekdisten – toniziruyushcheye sredstvo v tabletkakh po 0,005 g [Ekdysten - tonic agent in tablets of 0.005 g]. *Novyye lekarstvennyye preparaty* [New drugs], no 6, pp. 16-18.

70. Govaerts S. (2001). How many species of seed plants are there? (2001). *Taxon,* no 50, pp. 1085-1090. DOI: 10.2307/1224723

71. Timofeev N.P. (2007). Dostizheniya i problemy v izuchenii biologii lekarstvennykh rasteniy *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin i *Serratula coronata* L. (obzor) [Achievements and problems in investigation of biology in medicinal plants of *Rhaponticum carthamoides* Willd.) Iljin and *Serratula coronata* L. (Review)].

Sel'skokhozyaystvennaya biologiya [Agricultural biology], no 3, pp. 3-17. DOI: 10.15389/agrobiology.2007.3.3rus

72. Dinan L., Savchenko T., Whiting P. (2001). On the distribution of phytoecdysteroids in plants. *Celluar and Molecular Life Sciences*, vol. 58, no 8, pp. 1121-1132. DOI: 10.1007/PL00000926

73. Hunyadi A., Herke I., Lengyel K.; Báthori M., Kele Z., Simon A., Tóth G., Szendrei K. (2016). Ecdysteroid-containing food supplements from *Cyanotis arachnoidea* on the European market: evidence for spinach product counterfeiting. *Scientific Reports*; no 6: 37322. DOI: 10.1038/srep37322

74. Ruban G.A., Zainullina K.S. (2013). Osobennosti semennoy reproduktsii levzei saflorovidnoy i serpukhi ventsenosnoy pri vyrashchivanii v usloviyakh srednetayezhnoy podzony Respubliki Komi [Features of seed reproduction of *Rhaponticum carthamoides* and *Serratula coronata* at *cultivation* under conditions of a middle-taiga subzone of the Komi Republic]. *Agricultural Science Euro-North-East*, no 4, pp. 22-25.

75. Ivanovsky A.A., Latushkina N.A., Timkina E.Yu. (2018). Vliyaniye ekstrakta iz kompleksa trav na kliniko-gematologicheskiy status belykh myshey [Effect of extract from herbal complex on the clinical and hematological status of white mice]. *Agricultural Science Euro-North-East*, vol. 63, no 2, pp. 81-84. DOI: 10.30766/2072-9081.2018.63.2.81-84

76. Timofeev N.P. (2020). Itogi 30 let kul'tivirovaniya levzei saflorovidnoy Rhaponticum carthamoides v agrotsenoze Yevropeyskogo Severa [Results of 30 years cultivation *Rhaponticum carthamoides* in the agrocenosis European North]. In: *Methods and technologies in plant breeding and crop production.* Kirov, Federal Agrarian Scientific Center of the North-East named after N.V. Rudnitsky. P. 210-215.

77. Savinovskaya N.S. (2003). Biologicheskiye osobennosti razvitiya i produktivnost' serpukhi ventsenosnoy i serpukhi nekolyuchey pri introduktsii [Biological features of the development and productivity of the *Serratula coronata* and *Serratula*

innermis during the introduction]. In: *Unconventional natural resources, innovative technologies and products.* Moscow: RANS, 2003. Is. 7. P. 154-161.

78. Timofeev N.P. (2006). Produktivnost' i dinamika soderzhaniya fitoekdisteroidov v agropopulyatsiyakh *Rhaponticum carthamoides* i *Serratula coronata* (Asteraceae) na Yevropeyskom Severe [Productivity and dynamics of the content of phytoecdysteroids in *Rhaponticum carthamoides* and *Serratula coronata* (Asteraceae) agropopulations in the European North]. *Rastitel'nyye resursy* [Plant resources], vol. 42, no 2, pp. 17-36.

79. Glazowska J., Kaminski M.M., Kaminski M. (2018). Chromatographic separation, determination and identification of ecdysteroids: Focus on maral root *(Rhaponticum carthamoides, Leuzea carthamoides). Journal of Separation Science*, vol. 41, no 23, pp. 4304-4314. DOI: 10.1002/jssc.201800506

80. Timofeev N.P. (2017). Sostav 65 analogov ekdisterona iz levzei: ikh aktivnost' i vykhod iz korney, semyan i list'yev [Composition of 65 ecdysterone analogs from leuzea: their activity and yield from roots, seeds and leaves]. *Novyye i netraditsionnyye rasteniya i perspektivy ikh ispol'zovaniya* [New and non-traditional plants and prospects for their use], no P3, pp. 75-77.

81. Timofeev N.P. (2017). Dostupnost' ekdisterona iz list'yevoy chasti levzei pri vodnoy i spirtovoy ekstraktsii [Availability of ecdysterone from leafy part of *Leuzea carthamoides* during aqueous and alcohol extraction]. *Novyye i netraditsionnyye rasteniya i perspektivy ikh ispol'zovaniya* [New and non-traditional plants and prospects for their use], no S12, pp. 301-304.

82. Zelenkov V.N., Timofeyev N.P., Kolesnikova O.P., Kudayeva O.T. (2001). Vyyavleniye biologicheskoy aktivnosti dlya vodnykh ekstraktov listovoy chasti levzei saflorovidnoy na modeli in vitro [Revealing the biological activity rate of water extracts isolated from *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin leaves *in vitro*]. In: *Actual problems of innovation with non-traditional plant resources and the creation of functional products.* Moscow: RANS. P. 59-62.

83. Dilda P., Foucault A.S., Serova M., On S., Raynal S., Veillet S., Dioh W., Lafont R. (2016). BIO101, a drug candidate targeting Mas receptor for the treatment of age-reated muscle degeneration. From molecular target identification to clinical development. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, no 7, p. 655.

84. Barnaulov O.D. (2015). Elementy strategii fitoterapii detey, chasto boleyushchikh respiratornymi virusnymi infektsiyami. Klassicheskiye fitoadaptogeny [The strategy elements of phytotherapy for children with frequent respiratory viral infections. Classical phytoadaptogenes]. *Traditsionnaya meditsina* [Traditional medicine], no 3, pp. 52-56.

85. Timofeev N.P. (2005). Sanitarno-toksikologicheskaya otsenka *Rhaponticum carthamoides* [Sanitary-toxicological estimation *Rhaponticum carthamoides*]. In: *Actual problems of innovation with non-traditional natural resources and the creation of functional products.* Moscow: RANS. P. 123-124.

86. Milkov A.A. (2015). Vliyaniye spirtovogo ekstrakta iz serpukhi ventsenosnoy na zhiznesposobnost' belykh krys [Effect of extract of *Seratulla coronata* on the viability of white rats]. *Agricultural Science Euro-North-East,* no 5, pp. 68-72.

87. Sidorova Yu.S. (2014). Fiziologo-biokhimicheskaya otsenka *in vivo* adaptogennykh svoystv fitoekdisteroid soderzhashchego ekstrakta serpukhi ventsenosnoy [Physiological and biochemical assessment *in vivo* of the adaptogenic properties of the phytoecdysteroid containing extract of the *Serratula coronata*]. Author's abstract dis. cand. biol. sciences. Moscow: FGBNU Research Institute of Nutrition. 26 p.

© Тимофеев Н.П., 2021. International agricultural journal, 2021, №6, 46-112.

Для цитирования: Тимофеев Н.П. ПОТЕНЦИАЛ ЭКДИСТЕРОИД СИНТЕЗИРУЮЩИХ РАСТЕНИЙ ДЛЯ ФИТОБИОТИКОВ (Обзор) // International agricultural journal. 2021, №6, 46-112.