

УДК 619:615.3+58:615.4+547.92

ББК 48+52.8

Р 24

Р 24 **Растения как источник фитобиотиков и фармпрепаратов для животных:** Монография. Киров: ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока, 2022. 136 с.

Рассмотрено и рекомендовано к изданию Ученым советом ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока имени Н. В. Рудницкого, протокол № 3 от 30 ноября 2021 г.

ISBN 978-5-7352-0164-9

Авторы: А. А. Ивановский, зав. лабораторией ветеринарной биотехнологии, доктор ветеринарных наук, Н. А. Латушкина, старший научный сотрудник, кандидат ветеринарных наук (Федеральный аграрный научный центр Северо-Востока имени Н.В. Рудницкого, г. Киров); Н.П. Тимофеев, кандидат биологических наук (Научно-производственное предприятие по интродукции и биосинтезу экдистероидов КХ «БИО», г. Коряжма).

Рецензенты:

А. Б. Панфилов – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии, микробиологии, фармакологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФБГОУ ВО Вятский ГАТУ;

О. Н. Шуплецова – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии растений и микроорганизмов ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока имени Н. В. Рудницкого.

В монографии изложены материалы научных исследований по изучению экдистерон синтезирующих растений – продуцентов биологически активных веществ (экдистероидов, флавоноидов и др.), их применению в ветеринарной медицине.

Предназначена для научных сотрудников, практикующих ветеринарных врачей, студентов и преподавателей ветеринарно-биологического направления.

ISBN 978-5-7352-0164-9

ББК 48+52.8

Р 24

© Ивановский А. А., Тимофеев Н. П.,
Латушкина Н. А., 2022

© ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока, 2022

© НПФ КХ «БИО», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ (Ивановский А. А.).....	5
ГЛАВА 1. СТИМУЛЯТОРЫ РОСТА И ПРОДУКТИВНОСТИ ЖИВОТНЫХ (Тимофеев Н. П.)	7
1.1 Проблема безопасности продуктов животноводства.....	7
1.2. Применение антибиотиков (AGP) в животноводстве.....	8
1.3. Фитобиотики и основные аспекты их применения	12
1.4. Ограничения и недостатки при использовании фитогенных средств.....	25
1.5 Токсичность и безопасность.....	27
Литература к главе 1.....	30
ГЛАВА 2. ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ (ФЭС) И ИХ ПОТЕНЦИАЛ В КАЧЕСТВЕ ФИТОГЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ (Тимофеев Н.П.).....	32
2.1. Экдистероиды и основные их свойства.....	32
2.2. Общие сведения по экдистероидам.....	34
2.3. Механизм действия на организм	37
2.4. Фармакотерапевтическое использование	38
2.5. Анаболический эффект экдистерон содержащих субстанций.....	43
2.6. Фармакокинетика (биодоступность и метаболизм) ФЭС.....	45
2.7. Токсичность и безопасность ФЭС.....	47
2.8. Промышленные источники фитоэкдистероидов.....	49
2.8.1. Требования к источникам производства ФЭС.....	49
2.8.2. Перспективные виды для производства ФЭС-субстанций.....	50
2.8.3. Левзея сафлоровидная (<i>Rhaponticum carthamoides</i>) – главный компонент фитокомпозиций.....	53
2.8.4. Серпуха венценосная (<i>Serratula coronata</i>) – дополнительный компонент ФЭС-субстанций.....	65
2.8.5. Лабазник вязолистный (<i>Filipendula ulmaria</i>) – усилитель активности ФЭС-субстанций.....	71
Литература к главе 2.....	74
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОГЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ (Ивановский А. А., Латушкина Н. А.).....	80
3.1. Фармпрепараты и фитобиотики с экдистероидами.....	80
3.2. Биоинфузин – препарат из левзеи сафлоровидной.....	81
3.3. Фармакотоксикологическая оценка биоинфузина.....	83
3.4. Применение биоинфузина в животноводстве.....	85
3.5. Фармакотоксикологическая оценка экстракта из серпухи венценосной.....	92
3.6. Применение фитобиотической добавки с серпухой венценосной телятам.....	98
3.7. Применение фитобиотической добавки с серпухой венценосной лактирующим коровам.....	102
3.8. Экспериментальная оценка фитобиотического комплекса с экдистероидами.....	107
3.8.1. Фармакотоксикологическая оценка фитокомплекса (<i>R. carthamoides</i> , <i>S. coronata</i> , <i>F. ulmaria</i>).....	107
3.8.2. Действие на поросят-отъемышей.....	111
3.8.3. Влияние на клинико-физиологический статус супоросных свиноматок и новорожденных поросят.....	118
3.8.4. Влияние на подсосных свиноматок и поросят-сосунов.....	123
Литература к главе 3.....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (Ивановский А. А.).....	133

ГЛАВА 2

ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ И ИХ ПОТЕНЦИАЛ В КАЧЕСТВЕ ФИТОГЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

2.1. Экдистероиды и основные их свойства

Фитобиотики, основанные на травах и экстрагированные из них растительные соединения содержат большое количество биоактивных ингредиентов и представляют собой одну из наиболее успешных категорий кормовых добавок в качестве альтернативы кормовым антибиотикам. В последние 15 лет произошло расширение их номенклатуры из-за ограничений по антибиотикам, запрета анаболических средств и транквилизаторов. Они позволили заменить антибиотики фитогенными средствами с той же эффективностью.

Для производства фитобиотиков используются ресурсы местной флоры; в странах Европы обычно это происходит с привлечением эфиромасличных и пряно-ароматических (содержащих флавоноиды и терпеноиды в качестве действующих веществ), а также лекарственных растений (прежде всего, содержащих сапонины и изохинолиновые алкалоиды). Специфические виды растений, используемых в России как фитогеники: хвойная мука (пихта, ель, сосна), топинамбур, свекла, морковь, тыква, люцерна, облепиха (Багно и др., 2018).

Большинство видов из российского списка применялось в качестве кормовых добавок еще в 1980-1990-е годы – витаминно-травяная мука из люцерны, хвойная мука, топинамбур, свекла и морковь, различные жомы и жмыхи (из облепихи, фруктово-ягодных, пряно-ароматических и эфиромасличных растений в виде отходов консервной и иной перерабатывающей промышленности).

Из недостатков существующих фитобиотиков – фитогеники слабо влияют на рост, продуктивность и иммунитет животных (эффект в пределах 2-4 %), не имеют прямого анаболического эффекта и не действуют при сильном стрессе, а при сочетании негативных факторов получается минусовый эффект.

Другие ограничения – состав фитобиотиков варьируется в широких пределах в зависимости от вида растений, места произрастания и условий сбора урожая, технологии производства (методы экстракции), условий и времени хранения (свет, температура, влажность, доступ кислорода). Стандартизации фитобиотиков по действующим веществам нет, а при попытках это провести выявляется цитотоксичность в очень малых дозировках этих веществ. К примеру, в настоящее время около 3000 различных ингредиентов известны в составе фитобиотиков, в основном состоящих из сложной смеси различных летучих и нелетучих соединений, таких как терпены, фенолы, спирты, кислоты, сложные эфиры, эпоксиды, альдегиды, кетоны, амины и сульфиды. Между тем, состав компонентов варьируется, и некоторые могут быть токсичными для людей

и животных в небольших количествах. Несмотря на необходимость, нет строгих испытаний с точки зрения оценки безопасности.

Поэтому за последние два десятилетия парадигма изменилась: из-за слабой эффективности фитобиотиков в условиях сильного стресса в исследованиях начали привлекать растения, содержащие сильнодействующие вещества. Однако изохинолиновые алкалоиды и сапонины, и их производные отнесены к токсичным веществам естественного происхождения, так как могут представлять опасность для здоровья человека и животных.

Незначительные масштабы использования фитобиотиков в российском животноводстве обусловлены неразвитостью рынка отечественных фитобиотиков, дороговизной импортных фитогеников и отсутствием запрета на кормовые антибиотики в России (Багно и др., 2018), а также неразвитостью передовых научных исследований по привлечению новых интродукционных видов из флоры России в качестве анаболических и антистрессовых компонентов.

Между тем, в России имеются свои уникальные растительные источники, отсутствующие за рубежом и содержащие в качестве биологически активных компонентов экдистероиды. Именно недостатки в теории и практике использования существующих фитобиотиков позволяют обратить наше внимание на экдистероидсодержащие кормовые добавки, обосновать данную монографию теоретически и практически как очередной новый шаг в изучении и применении в ветеринарии.

Отличительные положительные свойства фитоэкдистероидов (ФЭС) и основного их биологически активного представителя экдистерона (20-гидрокси-экдизона), недоступные в применяющихся до сих пор фитобиотиках (Тимофеев, 2006а; Ивановский и др., 2020; Dinan et al., 2021a):

- ✓ ФЭС-препараты и добавки с ними снимают сильный стресс – чего не могут делать обычные фитобиотики.
- ✓ ФЭС имеют прямой анаболический эффект влияния за счет взаимодействия с рецепторами эстрогенов.
- ✓ ФЭС оказывают плеiotропный (множественный) эффект действия за счет влияния на важные гены.
- ✓ Их применение в животноводстве не вызывает опасений, так как они относятся к безопасным веществам.

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

2.2. Общие сведения об экдистероидах

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. 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.

Экдистероиды были впервые открыты и изолированы от насекомых в сверхмалых количествах ($10^{-8} \dots 10^{-9}$ М) немецкими учеными в 1954 году (Butenandt and Karlson, 1954), а затем идентифицирована их химическая структура из куколок тутового шелкопряда *Bombyx mori* (Hocks and Wiechert, 1966). В растениях они открыты в 1965 году и с тех пор ведется скрининг их присутствия в мировой флоре и биологическая активность. 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 % ($10^{-2} \dots 10^{-3}$ М) в расчете на сухую биомассу (Лафон, 1998).

Наиболее массово они обнаружены в папоротниках, голосеменных и высших цветковых растениях, членистоногих (насекомые и ракообразные), в некоторых одноклеточных, древних группах кишечнополостных (медузы, полипы, кораллы), а также в моллюсках, кольчатых и плоских червях (цестодах и трематодах), нематодах.

В 1992 году (через 37 лет исследований) были известны данные о 170 природных экдистероидах; на 1996 год установлены 262, на 2000 год – 312 соединений. На март 2022 года уже известно о 539 веществах, обладающих общим структурным строением (рис. 1). Подробные данные об их индивидуальных свойствах представлены в справочнике «Ecdybase» и открыты для свободного доступа по URL-адресу: <http://www.ecdybase.org>. Онлайн-справочник содержит биологические, химические, структурные, спектроскопические (УФ, ИК, МС, ЯМР) и хроматографические данные, а также соответствующие ссылки на природные источники выделения.

Исходя из происхождения и источников получения, их можно подразделять на фито-, зоо- и микоэкдистероиды (т. е. растения, насекомые с ракообразными и нематодами, грибы) (Тимофеев, 2006а). Зооэкдистероиды (экдизоны) содержатся в членистоногих следовых количествах (в качестве гормонов насекомых) и не могут рассматриваться в качестве потенциальных источников промышленного использования. Микоэкдистероиды очень редко встречаются и представляют только научный интерес с точки зрения химического строения и путей биосинтеза (Das et al., 2021).

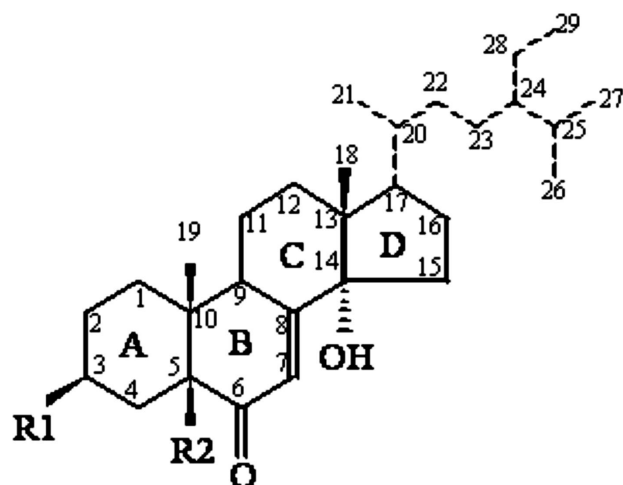


Рис. 1. Общее структурное строение экистероидов (Лафон, 1998)

Первичный химический синтез экистероидов 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.

Практическое значение, исходя из биологической активности и доступности, имеют фитоэкистероиды (ФЭС); они содержатся практически во всех растительных объектах, но различия в уровнях концентрации достигают огромных величин – 8-9 порядков (Тимофеев, 2003). Присутствие повышенных их количеств характерно наряду с отдельными родами цветковых растений для таких древних организмов, как папоротники, грибы, мхи, водоросли, голосеменные растения (Балтаев, 2000). Фитоэкистероиды обнаружены в таксонах растений, как близко, так и далеко отстоящих в филогенетическом плане друг от друга. В отделе покрытосеменных высших растений (*Magnoliophyta* или *Angiospermae*) экистероиды идентифицированы во всех 10 подклассах, 40 порядках и более 80 семействах разного уровня эволюционной продвинутости (Володин и Чадин, 2003).

За последние 20 лет, в период с 1999 по 2019 год, открыты 212 новых фитоэкистероида 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) (Das et al., 2021).

В чистом виде в природе экистероиды никогда не встречаются, у растений после биосинтеза в корнях или листьях они перераспределяются с водным потоком ассимилятов через флоэму от взрослых органов к молодым и развивающимся органам и тканям (апикальные части, почки, семена). Присутствие широкого

спектра экистероидных 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 трансизомеры сочленений колец А и В, эпимеры и т. д. (Лафон, 1998; Балтаев, 2000).

Предполагается, что множество перестановок среди этих различных функциональных групп могут привести к тысячам различных аналогов экистероидов, смеси и соотношения которых способны предопределять уникальную биологическую активность неочищенных экстрактов. Фармакологически активная доза экистероидсодержащих препаратов из различных источников, достаточная для проявления физиологического эффекта, будет зависеть, кроме как от индивидуальных характеристик основного экистероида, также и от множества других кофакторов.

Комплексная активность экистероидной субстанции каждого растения будет зависеть от синергического, антагонистического или конкурирующего друг с другом действия отдельных соединений, набор которых индивидуален для конкретного вида-носителя. Состав минорных экистероидов видоспецифичен, что является одной из причин неоднозначного проявления биологической активности таких составов на млекопитающих.

За последние два десятилетия началось коммерческое использование трех важнейших фитоэкистероидов – понастерона (*ponasterone*), муристерона (*muri-sterone*) и экистерона (*ecdysterone*). Наиболее важным по доступности для практического применения среди них является экистерон; понастерон и муристерон редки, малодоступны, неустойчивы в комплексе с их рецепторами и используются только в научных исследованиях.

Экистерон – вещество стероидной структуры, играющее 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-ОН ecdysone, 20E. Биологическая роль экистерона: сигнальная молекула, молекулярный мессенджер, мембранный стабилизатор, энергетический ресурс, анаболический агент, витамин D1.

Технические характеристики экистерона (97 % чистоты в качестве фарм-препарата): визуально – белый порошок; безводная кристаллическая форма

XRPD (при аналитическом методе X-ray Powder Diffraction). Растворимость очищенного продукта в этаноле (40-70 % EtOH) и лекарственном носителе (биполярном диметилсульфоксиде DMSO) – хорошая (6-7 %), в воде – очень слабая. Содержание влаги – 0,5 %, сырой золы меньше 0,1 %; микрофлора отсутствует. Идентификация количественная, производится методом ВЭЖХ (HPLC). Стабильность: при 25-30 °С, относительной влажности 60-65 % через 1 год хранения – отсутствие примесей; при 40 °С и относительной влажности воздуха 75 % в течение 6 месяцев хранения – отсутствие примесей (Lafont et al., 2020).

Следует заметить, что после изоляции и очистки экдистерон становится плохо растворим в воде (0,19 %) и биодоступность его крайне низка (1 %) (Маматханов и др., 1980).

2.3. Механизм действия на организм

Экдистероиды могут влиять на функции жизнедеятельности практически всех классов организмов, но вопрос о роли их в живой природе до сих пор остается открытым. Доподлинно известно лишь то, что один из главных их представителей, физиологически активный экдистерон *20-hydroxyecdysone*, и некоторые другие (*makisterone C*, *25-deoxyecdysone*) являются истинными гормонами линьки для членистоногих (насекомых и ракообразных) в концентрациях $10^{-7} \dots 10^{-9}$ М и инициируют превращения, происходящие в эмбриогенезе и ходе развития личинки с метаморфозом до взрослого насекомого, где периодические линьки вызваны пиками экдистероидов в гемолимфе. Аналогичные физиологические действия экдистероидов предполагаются в отношении моллюсков, гельминтов и кольчатых червей (Тимофеев, 2006а).

Некоторые морские организмы (например, пикногониды и кораллы) секретируют весьма высокие уровни экдистероидов (10^{-3} М), которые интерпретируются исследователями как средство защиты от нападения хищников. Например, выброс экдистероидов *Pycnogonum litorale* против десятиногого ракообразного *Carcinus maenas* вызывает нарушение гормонального равновесия и отпугивание последнего (Томашко и Гуклер, 1996).

Что же касается человека и других млекопитающих, то при сочетании определенных условий экдистероиды могут обладать гормоно- или витаминopodobными действиями, но не являются при этом истинными эндогенными гормональными сущностями. В большинстве случаев они передаются от растений, где осуществляется их биосинтез, нижеследующим звеньям пищевой цепочки.

Фитоэкдистероиды проявляют широкий спектр фармакологических 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 экидистероидов 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. (Dinan et al., 2021a). Они регулируют минеральный, углеводный, липидный и белковый обмен. Способность их к нормализации уровня сахара в крови может быть полезной при лечении сахарного диабета. Экидистероиды нормализуют также уровни холестерина, снимают воспаление печени, вызванное токсическим гепатитом; обладают способностью дублировать действие витамина D₃, проявляя антирахитичный эффект (Tóth et al., 2010; Slama, 2019).

Известно проявление ими антиоксидантных, противомикробных, противовоспалительных и ранозаживляющих свойств. Кроме того, они оказывают иммуно-модуляторное, адаптогенное, стресс-протекторное и ноотропное действие, а также противосудорожный эффект при спонтанной эпилепсии (Тимофеев, 2005а; Dinan et al., 2021a). 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 фитоэкидистероидов при индуцируемой анемии и лейкопении, в лечении угрожающего прерывания беременности, нарушений в деятельности половой функции, а также климактерического синдрома, вызванного возрастными изменениями в регуляции репродуктивного цикла. Подробный обзор физиологических эффектов экидистероидов на животных приведен в работах ведущих мировых ученых в данной области знания при Сорбоннском университете Франции (Lafont and Dinan, 2003; Dinan et al., 2021a).

2.4. Фармакотерапевтическое использование

Доступным для широкого практического применения является фитоэкидистероид экидистерон – обычно он синтезируется растениями в наибольшем количестве (так называемый мажорный компонент) и проявляет высокую биологическую активность; другие экидистероиды минорные, абсолютное большинство из них слабоактивны или неактивны. У редких растений, к примеру у *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 (Тимофеев, 2006а).

В основе фармакотерапевтического действия экистеронсодержащих составов лежат 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 официальной научной медицине экистероидсодержащие натуральные составы (экстракты ФЭС-растений) используются при нарушениях работы сердечно-сосудистой, центральной нервной и репродуктивной систем, в качестве тонизирующих и стимулирующих средств при умственном и физическом утомлении, пониженной работоспособности, импотенции, ослаблении функций разных органов (Васильев и др., 2015; Shikov et al., 2021). Могут применяться для заживления ран и язв, лечения ожогов (Meubeck et al., 1997), улучшения половой функции, стимулирования либидо и устранения дискомфорта в сексуальной жизни (Мирзаев и Сыров, 1992; Kibrik and Reshetnyak, 1996). Субстанции с экистероном обладают стимулирующим влиянием на физическую выносливость и способность предупреждать возникновение утомления. В спортивной и военной медицине препараты на их основе служат средствами для адаптации и повышения работоспособности здорового человека в условиях лимитирующих факторов, в т. ч. преодоления чрезвычайных физических и психических нагрузок (Сейфулла, 1999; Яковлев и др., 1990).

В наибольшей же степени на практике распространено профилактическое использование ФЭС-растений в качестве адаптогенных, анаболических, антидепрессивных, гемореологических, ноотропных и противоопухолевых средств (Пчеленко и др., 2002; Шаин и Терехин, 2002; Плотников и др., 2001):

1. Субстанция из серпухи венценосной (*Serratula coronata*) в суточной дозе 10 мг, состоящая из смеси трех экистероидов: экистерона (80 %), инокостерона (11 %), экизона (5 %), оказывает положительное влияние на организм человека при длительно действующем стрессе. Смесь ФЭС активизировала естественные механизмы, препятствующие 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 % (Ветошева и др., 2014).

2. Подробное исследование фармакологических свойств этой же ФЭС-субстанции, полученной из апикальных частей стеблей *S. coronata*, но выращенных в условиях Европейского Севера, выявило следующие закономерности (Пунегова, 2009):

- ✓ субстанция обладает выраженной адаптогенной активностью и активизирует анаболические процессы в организме нарастающей при его курсовом применении;

- ✓ субстанция в условиях стресса препятствует развитию гормонально-медиаторного дисбаланса, нормализуя активность симпатoadреналовой 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 экидистероидсодержащих растений рода *Pfaffia* (сума или бразильский женьшень, у которых используется корнеплод) из сем. амарантовых (*Amaranthaceae*) (Nishimoto et al., 1988; Shibuya et al., 2001), как:

- ✓ тонизирующее;

- ✓ антидепрессантное 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;

- ✓ возрастание сексуальной активности, улучшение репродуктивного потенциала;

- ✓ облегчение течения процесса синдрома менопаузы.

4. Специалисты в области спортивной фармакологии, основываясь на 20-летний опыт использования экидистероидсодержащих препаратов из левзеи

сафлоровидной *R. carthamoides* (используются корневища с корнями и листовые части) из сем. сложноцветных (*Compositae*), приводят следующие закономерности их действия (Сейфулла, 1999):

- ✓ тонизируют центральную нервную систему, улучшают процессы обучения, памяти, условнорефлекторную 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 органах);

- ✓ восстанавливают гуморальный и клеточный иммунитет, нарушенный в ходе тренировочного и соревновательного процесса;

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

- ✓ обладают анаболизующими эффектами, необходимость в которых возникает при интенсивной физической работе (тренировке) во избежание падения массы тела и деструкции белков у спортсменов;

- ✓ не обладают токсичностью и не являются допинговыми соединениями.

5. Сибирские ученые из ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» СО РАМН в течение 15 лет (1998-2012) проводили фундаментальные научные исследования фармакотерапевтических свойств экидистерон содержащих растений из местной флоры. Исследовали фармакологическую активность экстрактов при различных патологических состояниях, характеризующихся синдромом повышенной вязкости крови (включая истощающую нагрузку и поражение токсикантами). Среди исследованных объектов наиболее выраженной гемореологической активностью обладали экстракты левзеи сафлоровидной *R. carthamoides* (синоним: *Leuzea carthamoides*) и серпухи венценосной *S. coronata* (Плотников и др., 1999; Плотников и др., 2001; Васильев и др., 2008; Васильев и др., 2011; Плотникова, 2012).

Особенности гемореологической активности экстрактов *R. carthamoides*

Цельный экстракт *R. carthamoides* в условиях модели «гипервязкости» крови достоверно снижал вязкость крови на 10-16 %, концентрацию фибриногена на 28 %, удлинял полупериод агрегации эритроцитов на 60-63 % и улучшал пластичность (деформируемость) красных клеток (эритроцитов) при скоростях

сдвига $90-890 \text{ с}^{-1}$ на 19-32 % в сравнении с контрольными значениями. Сухой экстракт в дозе 10 мг/кг при внутривенном введении отчетливо стимулировал восстановление кровообращения в тромбированных участках венной артерии, снижая протромбиновый индекс на 60-65 %, приводя к лизису экспериментальных тромбов.

Курсовое введение субстанции *R. carthamoides* вызывало статистически значимое снижение агрегации тромбоцитов на 25-43 % и уменьшение коагуляционного потенциала крови, что проявлялось в увеличении времени начала свертывания крови на 57-74 %, продолжительности процесса на 71-83 %, удлинении окончания процесса на 68-82 %. Максимальная скорость свертывания, инициированная тромбином, после преинкубации с исследуемым экстрактом снижалась в 2,0-2,3 раза.

Экстракт *R. carthamoides* проявил гипогликемическую активность, более чем на 30 % снижая концентрацию глюкозы в крови в сравнении с контрольными показателями. При стрептозотоцин-индуцированном диабете экстракт увеличивал показатель доставки кислорода к тканям на 13-24 %. Важным положительным свойством субстанции *R. carthamoides* отмечена способность ограничивать потерю массы тела, стимулируя синтез белка за счет действующих веществ ФЭС.

Гемореологическая активность экстрактов S. coronata

На модели синдрома повышенной вязкости крови субстанции из *S. coronata* по сравнению с контролем снижали сопротивление при движении по сосудам на 2-13 % при скоростях сдвига $3-300 \text{ с}^{-1}$, агрегацию эритроцитов на 46 % и улучшал их деформируемость в диапазоне высоких скоростей сдвига на 10-15 %. Полупериод агрегации эритроцитов удлинялся на 35 % в сравнении с контролем. Пластичность (деформируемость) эритроцитов увеличилась на 8-15 %.

Экстракт у крыс в модели с сахарным диабетом, развивающимся при введении препарата аллоксан, ограничивал гипергликемию, препятствовал снижению массы тела животных, уменьшал вязкость крови за счет повышения деформируемости эритроцитов и нормализации уровня гематокрита. В модели со стрептозотоцин-индуцированным диабетом экстракт снижал агрегацию эритроцитов на 31 %, концентрацию фибриногена на 12 % и улучшал пластичность (деформируемость) эритроцитов при скоростях сдвига $90-890 \text{ с}^{-1}$ на 4-16 %. При сравнении с очищенными формами препаратов ФЭС лишь цельный экстракт *S. coronata* эффективно воздействовал на все исследуемые гемореологические параметры. Сумма фракции очищенных фитоэкдистероидов из *S. coronate* в условиях *in vitro* оказывала влияние только на деформируемость эритроцитов, а сумма фракции флавоноидов – только на агрегацию эритроцитов.

2.5. Анаболический эффект экдистеронсодержащих субстанций

Данные по анаболической активности экдистероидов неоднозначны. Анаболический эффект выявлен лишь для некоторых индивидуальных соединений, в частности *20-hydroxyecdysone*, *viticosterone E*, *turkesterone*, выделенных из растений рода *Rhaponticum*. При этом дозы экдистерона *20-hydroxyecdysone*, вызывающие положительный эффект, могут различаться на несколько порядков – от сверхмалых доз, равных 0,020-0,035 мг/кг (Purser and Baker, 1999; Тимофеев и Ивановский, 1996) – до очень больших концентраций, равных 5-20 мг/кг (Тодоров и др., 2000; Сыров и Курмуков, 1976), или же проявляться с незначительным эффектом, составляющим 112-116 % относительно контроля (Slama et al., 1996).

Экдистерон является известной причиной анаболического эффекта, стимулируя биосинтез белка в печени, почках и мускульных мышцах 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 (Сыров и Курмуков, 1976; Slama et al., 1996; Dinan et al., 2021a).

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*) (Зибарева и др., 2020), не зафиксирован (Тимофеев, 2006а), или же он проявляется в сравнительно меньшей степени (до 5-12 %), например, изолированных из растений серпухи венценосной (*Serratula coronata*) (Пчеленко и др., 2002; Зайнуллин и др., 2003).

В Научно-исследовательском институте животноводства Чехии изучали 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 более высоким значениям среднесуточного прироста на 11,1 % (907 г против 820 г/сут), улучшению отложения азота в составе пищевого белка. Масса тела в сравнении с контролем была больше на 12-16 % (Kratky et al., 1997).

При пероральном применении высокоочищенных субстанций экдистерона не удается получить эффект стимуляции роста, поскольку, как показано ниже в разделе по фармакокинетике, они имеют низкую биодоступность из-за плохой растворимости в водной среде и неустойчивы 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 (20Е = 80 %, In = 10 %, E = 7 %, соотношение 20Е/In + E = 4,7:1).

Выводы после 2-летних экспериментов на беспородных одновозрастных мышцах, 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 (Метаверон) в дозе 10 мг/кг. Высокоочищенная субстанция (Экдизон) в эквивалентной дозе действующего вещества (чистого экдистерона 0,56 мг/кг) существенно отличалась по анаболическим свойствам – он не оказывал влияния на увеличение массы тела: прирост к контролю составил соответственно 112,1 % (Метаверон) и 99,9 % (Экдизон) (Зайнуллин и др., 2003; Мишуров и др., 2008). И наоборот, у жвачных животных (овцы) пероральное потребление натуральных неочищенных составов из *R. carthamoides* (ФЭС в комплексе с полифенолами и антиокислителями) давало значимый эффект даже при очень низких дозировках (0,03 мг/кг) (Purser and Baker, 1999).

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, пороссятам-отъемышам и откормочному поголовью в возрасте 2-4 месяца. Прямое действие экдистерон содержащей добавки отразилось на увеличении среднесуточных приростов с 338 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 2-ом месяце последствия – с 22-27 до 9-12 % и удерживалось в дальнейшем после отмены субстанции в пределах 8-13 % (Тимофеев, 1994).

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 листевой 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: курочки 136,9 %; петушки 140,0 %. Последствие на 30-й день после отмены кормовой добавки составило 114,2 и 115,5 % соответственно. Иммуно-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 % (Тимофеев, 1999).

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. 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: 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, страдающих возрастной саркопенией, включая саркопеническое ожирение, в возрасте ≥ 65 лет и с риском нарушения подвижности.

2.6. Фармакокинетика (биодоступность и метаболизм) ФЭС

Уровни экдизона после внутривнутрибрюшинных инъекций временно увеличивались в печени крыс, а затем накапливались в кишечнике, который в течение одного или двух часов после инъекции содержал почти весь пул радиоактивно меченого экдизона. Через день после инъекции большая часть радиоактивности была выведена из организма. Скорость метаболизма экдистерона *20-hydroxyecdysone* была быстрее после внутривнутрибрюшинного введения, чем после приема внутрь (перорально). Экскреция была преимущественно фекальной в течение 24 часов

В случае с пероральным введением (через желудок) большая часть экдистерона оставалась неизменной при прохождении через пищевод, желудок и тонкий кишечник, лишь небольшая часть попадала в кровь и захватывалась печенью. Через 30 минут экдистерон начинал достигать толстой кишки, где он значительно трансформировался микрофлорой, подвергаясь сложному метаболизму, включая расщепление боковой цепи.

Фекалии являются основным путем выведения, небольшая часть экдистерона и его метаболиты поглощаются печенью, попадают в желчный проток и возвращаются в кишечник. У поглощенной части происходит внутривнутрипеченочный цикл, во время которого экдистерон становится водорастворимым в результате конъюгации с производными глюкозы (процесс глюкуронизации) и его метаболиты попадают в кровь, а затем возвращаются через желчный проток обратно в кишечник (Dinan et al., 2021a; Dinan et al., 2021b).

Таким образом, при пероральном введении очищенного экдистерона, он остается в кишечнике в неизменной форме, поскольку плохо растворим там, и достигнет толстой кишки, где начинается микробный метаболизм, быстро увеличивая степень и разнообразие метаболитов. Глюкуронидные растворимые конъюгаты из адсорбированной части экдистерона присутствуют в желчной жидкости, которые гидролизуются по достижении толстой кишки.

Компания Biophytis (Сорбоннский университет, Франция) недавно провела рандомизированное двойное слепое исследование на людях с целью определения кинетики экдистерона и его основных метаболитов у здоровых молодых (18-55 лет) и пожилых (> 65 лет) взрослых субъектов (Lafont et al., 2020). Как и в случае с лабораторными животными, при приеме внутрь биодоступность 97 % чистого экдистерона (под названием ВЮ101, полученного из *R. carthamoides*) оказалась очень низкой; при достижении толстого кишечника происходит 14-дегидроксилирование (реакция отщепления), осуществляемое кишечной флорой. У перорально введенного экдизона расщепление боковой цепи отсутствовало.

Пик экдистерона в плазме крови в разовых дозировках 350-1400 мг наступает через 3 (2-4) часа, после чего содержание его резко начинает снижаться, и через сутки остаются только следы (рис. 2). Около 2 % введенного экдистерона было выведено с мочой в течение 12 часов после приема, а половина этого количества – в течение 4 часов. Метаболиты были идентифицированы и соответствовали неактивным ФЭС (*poststerone*, *14-deoxy-20-hydroxyecdysone*, *14-deoxypoststerone*) (Kumpun et al., 2011).

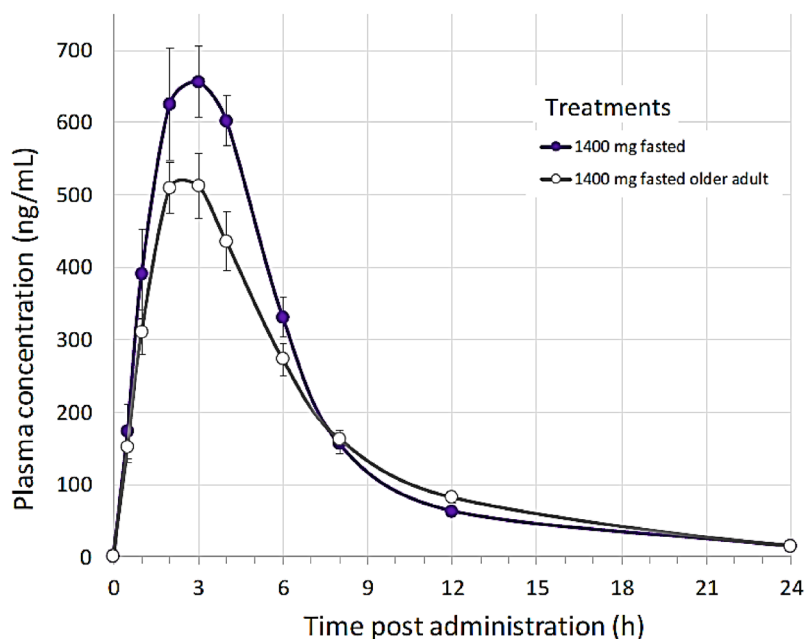


Рис. 2. Фармакокинетика экдистерона 97 % из *R. carthamoides* (*Stemmacantha carthamoides*) при дозе 1400 мг; у молодых людей (верхняя кривая на графике) и в пожилом возрасте (нижняя кривая) (Lafont et al., 2020)

У некоторых метаболитов, например *14-deoxypoststerone*, скорость выведения более замедленная – при разовой дозе 50 мг период полураспада составил 9,7 часа против 3,4 часа от первичного экдистерона (Ambrosio et al., 2021). У другого метаболита 14-дезоксидекдистерона (*14-deoxy-20-hydroxyecdysone*) период полураспада равен 3,1 часа; он был обнаружен в образцах мочи после введения примерно в течение 8,5-39,5 часа. При этом исследователи указывают

на сильную индивидуальную изменчивость у разных особей в скорости образования, абсорбции и выведения метаболитов экдистерона из организма.

В целом биодоступность изолированного экдистерона всего лишь около 1 % (Dinan et al., 2021b), однако концентрации в плазме крови могут достигать адекватных уровней, вызывающих физиологические эффекты, при увеличении доз. Поэтому дозировки очищенного, плохо растворимого в желудочной жидкости экдистерона должны быть очень высоки для достижения физиологического эффекта. Значительный метаболизм начинается, когда он достигает толстой кишки. Экдистерон и его метаболиты выводятся в основном с фекалиями в течение 24 часов. Энтеро-печеночный цикл способствует метаболизму и поддержанию низкой, но фармакологически значимой концентрации экдистероидов в крови в течение около суток после приема внутрь.

Аналогичные тенденции низкой биологической доступности экдистерона 97 % чистоты в препарате Ecdysten (всего лишь 0,06-0,10 % при дозировках в 4 раза меньше) были изложены ранее в статье российских ученых из ФГУП «Научный центр «Сигнал» (Удинцев и др., 2014). Через 1 час после перорального приема дозы 5 мг/кг в крови обнаружено максимальное количество экдистерона в количестве 0,69 нг/мл (0,69 мкг/кг). Динамика во времени (для достижения максимума 0,69 мкг/кг) следующая – насыщенность через 1 час 67 % от пика, через 1,5 часа – 94 %, через 2 часа – 100 %, через 6 часов – 21 %, через 12 часов – 13 % от введенного количества.

2.7. Токсичность и безопасность ФЭС

Экдистероиды относятся к низкотоксичным веществам, не кумулируются и быстро исчезают из организма после приема внутрь. ЛД₅₀ для экдистерона (*20-hydroxyecdysone*) составляет 6.4 г/кг при внутривенном и 9.0 г/кг при пероральном введении. Для инокостерона (*inokosterone*) LD₅₀ внутрибрюшинно равен 7,8 г/кг (Lafont and Dinan, 2003; Dinan et al., 2021a). 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 внутривенном 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). У мужчин этот показатель в крови при дозе 0,2 мг/кг в ходе перорального введения составил 9 ч для *20-hydroxyecdysone* и 4 часа для *α-ecdysone*. Для понастерона *ponasterone A* длительность полураспада при внутрибрюшной инъекции составила 0,8 ч (Albanese et al., 2000). Методами

газовой хроматографии было обнаружено, что при приеме перорально 20 мг препарата *ecdysten* остаточное количество экистероида *20-hydroxyecdysone* через 21 час было равно 0,19 % от исходного (Tsitsimpikou et al., 2001). Одновременно, наряду с основным, использованным в эксперименте экистероидом, в моче спортсменов идентифицировано появление новых метаболитов, в частности, менее активных *2-deoxyecdysterone* и *deoxyecdysone*. Данный факт может быть объяснен микробиальной трансформацией экистерона под действием анаэробных бактерий, заселяющих кишечник человека (Dinan et al., 2021b).

Изучение токсичности некоторых экистероидсодержащих 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 (Rhaponticum) carthamoides* использовались в рационах, неблагоприятных эффектов не было обнаружено. В экспериментах была доказана их нетоксичность в дозах, достигающих до 0,3-0,5 кг сухого вещества надземной массы на 1 кг массы тела (Koudela et al., 1995; Selersova et al., 1995). Крысы и птицы могли питаться семенами данного вида, которые содержали 1,5-2,0 % экистероидов, и хорошо себя чувствовали (Slama et al., 1996).

В 2020 году очищенный до фармацевтической степени чистоты экистерон (≥ 97 %), полученный из растения левзеи сафлоровидной (*R. carthamoides*), под коммерческим наименованием ВЮ101 был использован в качестве кандидата на лекарство в доклинических исследованиях Европы – включая фармакологию безопасности, генотоксичность, токсикологию у грызунов и домашних собак (Lafont et al., 2020). ВЮ101 является аналогом знаменитого препарата из СССР 1970-х годов под названием Экистен (*Ecdysten*), представлявшего собой химически чистую субстанцию (20-гидроксиэкизон) 97 % чистоты, извлекаемого из корней с корневищами левзеи *Rhaponticum carthamoides* – в виде белого, с кремоватым оттенком кристаллического порошка (Абубакиров и др., 1980; Куракина и Булаев, 1990).

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, без генотоксических эффектов и 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 Pharmacology» (поведение животных, ЦНС, функция дыхания, тест hERG и сердечная телеметрия) не выявили отклонений.

2.8. Промышленные источники фитоэкдистероидов.

2.8.1. Требования к источникам производства ФЭС

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 экдистероидсодержащих субстанций, не превышает и десятка. Это крайне ничтожная величина, если исходить из количества систематизированных родов покрытосемянных растений, равных 13 479 (Brummitt and Powell, 2002), включающих в себя до 421 200 видов (Govaerts, 2001). 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 следующих показателей: концентрация 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 (Тимофеев, 2007).

По мнению европейских ученых, проблемы крупномасштабного производства экдистеронсодержащих субстанций заключаются в следующем: при культивировании в большинстве случаев потенциал биосинтеза не реализуется, сопровождаясь понижением количества и качества ФЭС. Что на уровне экдистероидов влияют факторы окружающей среды, отсутствие оптимизированных условий роста и неизвестность рычагов управления процессами биосинтеза, включая возможность обработки растения соответствующими элиситорами в подходящие периоды развития (приводящие к усилению синтеза ФЭС). Критерии, которым должен соответствовать идеальный растительный источник в производстве (с нашими комментариями в скобках) (Dinan et al., 2021a):

- 1) накапливать большое количество 20E (не менее 0,5 %, а лучше 1-2 %);
- 2) иметь простой экдистероидный профиль, где не менее 95-97 % приходится на мажорный компонент экдистерон (в идеале – полное отсутствие минорных и слабоактивных компонентов);
- 3) легко и быстро расти в доступных регионах мира (не быть зависим от климата);
- 4) быть не восприимчивым к вредителям и болезням (быть устойчивым);
- 5) вид должен быть культивируемым в агроценозе;

- б) исходное сырье должно быть легко экстрагируемым в отношении ФЭС;
- 7) затраты на культивирование, сбор урожая и переработку сырья должны быть минимальными.

2.8.2. Перспективные виды для производства ФЭС-субстанций

Как было рассмотрено выше, различия в уровнях концентрации экидистероидов достигают огромных величин – 8-9 порядков. В последние годы проведен масштабный скрининг мировой флоры с целью выявления сверхпродуцентов экидистероидов. 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 экидистероидов 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 (Лафон, 1998; Dinan et al., 2001):

- I. 1-30 г/кг (0,1-3,0 %) – виды-сверхконцентраторы.
- II. 0,1-1,0 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 экидистероном можно проследить, что наивысшее концентрирование ФЭС может происходить 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 % (Лафон, 1998).

В качестве дикорастущих сырьевых ресурсов для получения экидистероидов различные государства предлагали использовать корневища папоротникообразных из лесов Европы и Южной Америки (*Polypodium vulgare*, *P. lepidopters*), корни растений семейства амарантовых из тропических лесов Бразилии и бассейна Амазонки (*Pfaffia paniculata*, *P. glomerata*), хвою подокарповых и тисовых из высокогорных областей Китая и Японии (*Podocarpus nakaii*,

P. macrophyllus, *P. reichei*; *Taxus canadensis*, *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*) (Тимофеев, 2007).

На территории России видовой потенциал экидистероидсодержащих растений в основном представляют виды: разновидности *Silene* (смолевка) и *Lychnis* (зорьки); *Coronaria flos-cuculi* (горицвет кукушкин); *Helleborus purpurascens* (морозник красноватый) и *H. caucasicus* (морозник кавказский); *Paris quadrifolia* (вороний глаз обыкновенный); *Ajuga reptans* (живучка ползучая); *Sagina procumbens* (мшанка лежачая); *Potamogeton natans* (рдест плавающий) и *P. perfoliatus* (рдест пронзеннолистный); *Pulmonaria officinalis* (медуница лекарственная); *Butomus umbellatus* (сусак зонтичный); *Androsace filiformis* (проломник нитевидный) и т. д. (Volodin et al., 2002; Zibareva, 2000; Володина и др., 2010).

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 в качестве сорняков в культурных посевах. Интродукция в абсолютном большинстве случаев не проводилась или представляет серьезные трудности (Тимофеев, 2007).

Растения, которые в настоящее время (на 2021 год) рассматриваются в странах Европы как хорошие источники ФЭС и заслуживают внимания для масштабного производства субстанций с экидистероном 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) (Dinan et al., 2021a).

По мнению специалистов-экспертов мирового уровня по ФЭС (Lafont et al., 2020), среди указанных 5 избранных групп растение, которое в первую очередь подходит для получения экидистерона фармацевтического качества, является *Stemmacantha/Rhaponticum/Leuzea 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). Это молекулы с пониженной полярностью в сравнении 20Е имеют биодоступность в 20 раз лучше и способны взаимодействовать с ядерными рецепторами андрогенов или эстрогенов. Поэтому важно устранить их из экстракта, чтобы избежать любого риска вмешательства в качестве агонистов или антагонистов ФЭС, или даже побочных эффектов готового продукта.

По базе данных Федерального министерства здравоохранения 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, вызывающую 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*, *Syathula capitata*, *Pfaffia paniculata* и *Polypodium virginianum*, также запрещены Национальным институтом науки о продуктах питания и питания (OÉTI) и не могут продаваться в качестве пищевых или кормовых добавок (Hunyadi et al., 2016).

Исследования с частично очищенными препаратами 20Е из *Pfaffia glomerata* показали генотоксичность и цитотоксичность. Это связано с присутствием других соединений (не ФЭС), содержащихся в спиртовых экстрактах растений и не полностью устранимых при приготовлении используемого препарата 20Е (Lafont et al., 2020).

Таким образом, наиболее приемлимым является использование двух последних растений – *R. carthamoides* и *S. coronata*. В России в ходе 60-летнего фундаментального изучения коллекции из более чем 3000 тысяч видов растений учеными из Коми НЦ УрО РАН предложены к интродукции и промышленному размножению именно эти два крупнотравных экдистероид синтезирующих вида, имеющие практическую значимость – левзея сафлоровидная (*R. carthamoides*) и серпуха венценосная (*S. coronata*) (Рубан и Зайнуллина, 2013). Первичные эксперименты, проведенные ранее с комплексными экстрактами из надземных частей этих растений, показали, что они обладают анаболическим и иммуноадаптогенным действием на животных, на фоне отсутствия каких-либо противопоказаний) (Ивановский и др., 2018; Тимофеев, 1999).

Рапонтикум сафлоровидный или левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin, *Leuzea carthamoides* (Willd) DC.) и серпуха венце-

носная (*Serratula coronata* L.) – важнейшие представители экистероид 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 и отличаются способностью к синтезу сверхвысоких уровней экистероидов.

В отличие от других вышерассмотренных видов, *R. carthamoides* и *S. coronata* – крупнотравные виды с высоким потенциалом продуктивного долголетия и урожайности биомассы, в которой накапливаются сверхвысокие количества экистероидов: 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 % (Тимофеев, 2007). На европейском Севере при оптимальных условиях роста и развития период высокопродуктивного долголетия у растений *R. carthamoides* может составить от 10-16 до 30 лет и более (Тимофеев, 2020); у *S. coronata* – 11-14 лет и выше (Савиновская, 2003), 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 (Тимофеев, 2006б).

Исходя из обзора перспективных ФЭС, проведенных учеными из Европы и США в декабре 2018 года (Glazowska et al., 2018), фокус исследований следует сосредотачивать именно на использовании *R. carthamoides*, как главного компонента, придающего уникальную активность экистероидсодержащим составам, в том числе благодаря анаболическому эффекту. *S. coronata* следует рассматривать в качестве дополняющего фитокомплекса иными компонентами, и направленными прежде всего на стресс-защитное нормализующее действие метаболических процессов.

Кроме того, можно предполагать усиление суммарной биологической активности экистероидов (синергический эффект) в экстракте при введении в состав фитокомплекса другого массово-доступного источника из местной флоры, отличающегося сильной противомикробной, антиокислительной и противовоспалительной активностью – например, лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*). В целом лабазник обладает весьма широким спектром действия на организм млекопитающих и издавна применяется в народной и официальной медицине.

2.8.3. Левзея сафлоровидная (*R. carthamoides*) – главный компонент фитокомпозиций

R. carthamoides (Willd.) Iljin, 1933 – вид из семейства *Compositae* (сложноцветные); естественный ареал – высокогорные области Сибири, Средней Азии и Китая (1200-2700 м над уровнем моря). Растение крупнотравное, многолетнее с вегетативными розеточными и генеративными стеблевыми надземными

побегами, образует куст диаметром 50-110 см и высотой 90-150 (иногда 50-250) см. В научной литературе вид относят к трем родам – *Rhaponticum*, *Leuzea* и *Stemmacantha* (рапонтикум – обычно в ботанических описаниях, левзея – в медицине, от названия *Stemmacantha* в современной систематике предложено отказаться). В сельскохозяйственной практике общепринятое название – маралий корень. Популяции *R. carthamoides* на субальпийских лугах Алтае-Саянской горной страны истощены из-за нерегламентированных заготовок. Вид в природе отнесен к числу редких, уязвимых и исчезающих, занесен в Красные книги России, Казахстана, Монголии и других стран; промысловые запасы охраняются государством. Исследования ведутся в России, Чехословакии, Польше, Болгарии, Венгрии, Швеции, Финляндии, Китае, Австрии, Германии, Беларуси, Литве, Молдавии, Казахстане, Узбекистане, Украине (Тимофеев, 2007).

Вид интродуцирован из высокогорной зоны субальпийского пояса (до 3000 м над уровнем моря); по жизненной форме является крупным травянистым, полурозеточным поликарпическим растением с ежегодно отмирающими побегами. Надземная часть растений состоит из побегов двух типов – вегетативных розеточных и генеративных стеблевых. Общее число побегов у особей варьирует от 8-12 до 60 шт., из которых 0-3 (редко 7-15) шт. являются генеративными.

R. carthamoides остается единственным экидистероидсинтезирующим видом, включенным в Госфармакопеи СССР и России IX-XIV изданий (1961-2018 гг.). Действующие вещества содержат комплекс фитоэкидстероидов, которые не вырабатываются в организме человека и млекопитающих и не могут быть синтезированы химическим или микробиологическим способом. Основным действующим веществом является экидстерон, метаболиты его в желудочно-кишечном тракте – постстерон и 14-деокси-производные (рис. 3). Нормируемое количество экидстерона – не менее 0,1 % в расчете на сухую массу сырья (Фармстатья, 2018; Левзеи сафлоровидной листья, 2007).

По результатам сравнительных испытаний между экстрактами из корней и листьев (вытяжка 1:10), проведенных в Институте мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН (г. Санкт-Петербург), листовые части левзеи имели многократное преимущество перед подземными органами по комплексной активности – 66 баллов против 16 (Барнаулов, 2015). Направления использования субстанций из листовых частей *R. carthamoides* – биотехнология, фармацевтика, медицина, агропромышленный комплекс, спорт.

Левзея в качестве источника уникальных фармпрепаратов начала изучаться научными учреждениями еще с 1927 года. Проблемы заключаются в том, что несмотря на вековую историю культивирования (первые посевы в СССР датируются от 1926 г.), на практике не удавалось обеспечить длительную хозяйственную эксплуатацию вида. Если в природе на субальпийских лугах онтогенез длится

до 50-75 и более лет, то в культуре он сокращается до 5-6 лет, и где длительность хозяйственной эксплуатации обычно не превышает 3-4 лет (Тимофеев, 2007).

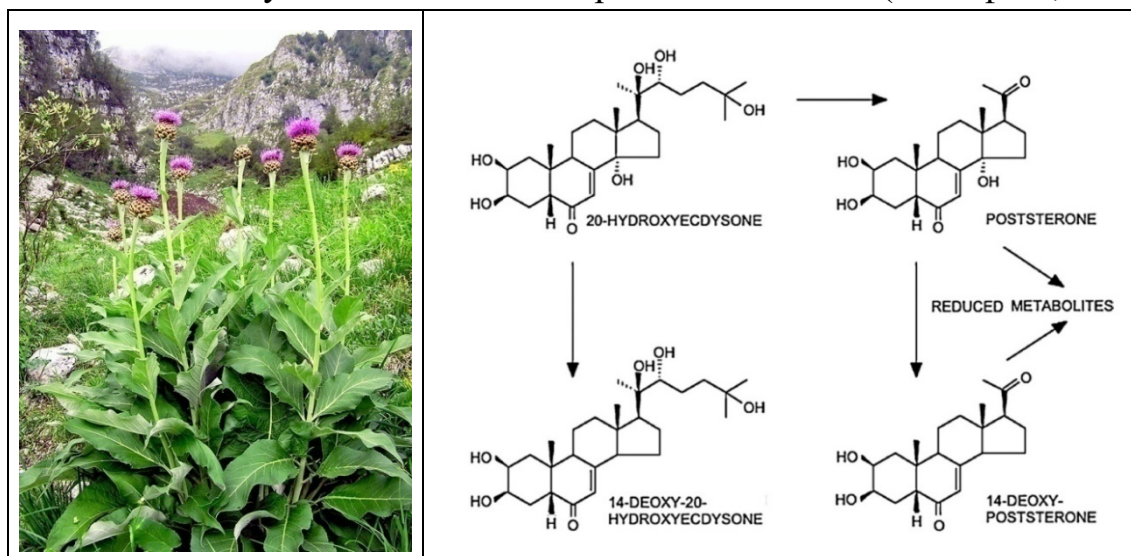


Рис. 3. Растения рода *Rhaponticum*, экидистерон (20-hydroxyecdysone) и его метаболиты

Розеточные листья у *R. carthamoides* крупные черешковые, у растений в генеративном периоде они более или менее глубоко перисто-рассеченные на 15-22 (0-27) доли, по окраске светло-, желто- или темно-зеленые, образуют розетку диаметром 55-90 (37-112) см. В молодом возрасте поверхность листьев паутинисто-опушенная, придающая им серебристый оттенок. Размеры взрослых листьев достигают 60-80 (100-120) см по длине и 10-25 (35-43) см по ширине листовой пластинки. Появление новых листьев, их взросление и отмирание не приурочено к определенным фазам развития, они функционируют в течение всего вегетационного периода, меняя друг друга во времени – с момента схода снежного покрова и до наступления устойчивых осенних заморозков. Цветоносные побеги высотой 110-140 (180) см. Стебель нарастает за счет вставочного роста междоузлий, на котором спиралеобразно расположены 28-55 листьев различной сложности строения. На верхушке полого неразветвленного стебля формируется одиночное соцветие – крупная шаровидная корзинка диаметром 4-6 (3-8) см с обоеполыми фиолетово-лиловыми цветками.

Растения во время роста не поражаются болезнями и вредителями. Для листовых органов существуют кратковременные периоды в жизненном цикле, когда они не обладают потенциалом устойчивости к листогрызущим фитофагам (фаза проростков). Вредителями семян во время фазы созревания являются птицы из сем. воробьиных (*Passeridae*); в фазу формирования семян – насекомые: жуки-бронзовки *Oxythyrea funesta*, *Potosia cuprea* ssp. *metallica* (*Cetoniinae*); восковик полосатый или перевязанный *Trichius fasciatus* (*Scarabaeidae*: *Trichiinae*) (Тимофеев, 2009).

Максимальная величина валовой продукции агропопуляций, исходя из возраста, плотности и надземной массы особей, для *R. carthamoides* составляет около 8500 кг/га и приходится на 6-7-й годы жизни. Репродуктивный потенциал агропопуляции близок к потенциалу плотных естественных зарослей субальпийских лугов как по срокам вступления в зрелый генеративный период, так и по показателям плодоношения особей, урожайности с единицы площади (8 и 30 кг/га семян соответственно на 4-5-й год; 78-108 кг/га на 6-7-й год) (Тимофеев, 2006б).

Процессы синтеза и накопления ФЭС зависимы от ростовых процессов в надземной сфере, обусловленных в свою очередь, развитием корневой системы и влиянием эндомикоризы (Тимофеева и Тимофеев, 2010; Тимофеев, 2019а), и, таким образом, уровень концентрации экидистероидов статистически достоверно зависит от уровня продуктивности *R. carthamoides* в онтогенезе. Массовыми элементами в надземной сфере у *R. carthamoides* являются вегетативные побеги – 84-91 %. Содержание ФЭС в них минимально в 1-й год – 0,06-0,11 %, возрастает с годами и стабилизируется в генеративном периоде – 0,33-0,44 % на 7-12-й год. В субсенильном возрасте, при минимальной продуктивности, наблюдалось снижение ФЭС до 0,19-0,25 %. В дальнейшем, после оптимизации технологии культивирования, были достигнуты самые высокие показатели биосинтеза экидистероидов и их накопление в листьях: ФЭС = 0,56-0,64 % (на 25-30-й годы жизни) (Тимофеев, 2020), при нормативе 0,1 % (Фармстатья, 2018). Коррелятивные параметры особей, сочетающиеся с наивысшим уровнем накопления ФЭС: длина розеточных листьев 100,3-119,1 см; высота генеративных побегов 140,3-142,8 см; продуктивность сухой фитомассы 295,8-351,7 г; доля розеточных листьев в структуре 84,6-93,9 % (Биндасова и Тимофеев, 2018).

Состав ФЭС и их активность у R. carthamoides. Исходя из литературных и наших собственных данных, в процессе промышленной переработки сухого сырья (в 5 государствах за 45 лет – СССР, Узбекистан, Чехия, Китай, Россия) выявлено присутствие множественных аналогов экидистерона. Наивысший уровень ФЭС в семенах (0,57-1,5 %), однако экидистерон там деактивирован жирными кислотами, т. е. плоды в природных условиях не проявляют биологической активности, что ведет их к поражению фитофагами (Тимофеев, 2020). Согласно публикациям в нашей стране, Чехии, Узбекистане, выход экидистерона из корней левзеи составляет от 0,013 до 0,101 % (Тимофеев, 2017а). Листья на фоне корней, как правило, в 4-10 раз богаче высокоактивными ФЭС (0,25-0,43 % против 0,03-0,12 %), являясь при этом ежегодно отрастаемым и возобновляемым сырьем

Число разных ФЭС, выделенных из рода *Rhaponticum*, в обзорах варьирует от 50 (Чехия) до 55 (Узбекистан), и даже 80 компонентов (Китай). Нам удалось обнаружить сведения о 65 ФЭС *Rhaponticum* из первоисточников мировой литературы за последние 40 лет. Исходя единой базы данных экидистероидов

(<http://www.ecdybase.org>), известно про активность половины из них (32 ФЭС из левзеи). Остальные, в виду чрезвычайно низких концентраций, не выделены в достаточных количествах для тестирования. Активность основных ФЭС следующая (Тимофеев, 2017б):

7 – высокой активности – *rapisterone D* и *polypodine B* (активность в биотестах на эрдистероидные рецепторы EcR $1,0 \times 10^{-9}$ М, что в 8 раз выше эрдистерона); *dachryhainansterone* и *makisterone A 24(28)-dehydro* (активность обоих в 2 раза выше эрдистерона); *20-hydroxyecdysone* или *ecdysterone* (активность $7,5 \times 10^{-9}$ М); *makisterone A* и *taxisterone* (активность примерно в 2 раза слабее эрдистерона).

10 – средней активности ($0,6-2,3 \times 10^{-7}$ М, что в 12-25 раз слабее эрдистерона) – *ajugasterone C*; *viticosterone E*; *inokosterone*; *makisterone C*; *ecdysterone 3-epi*; *ecdysterone 2,3-monoacetone*; *integristerone A*; *ecdysterone dimer*; *makisterone A 24-epi*; *rapisterone B*.

10 – слабой активности ($0,4-1,3 \times 10^{-6}$ М, что в 50-170 раз слабее эрдистерона) – *rapisterone C*; *ecdysterone 2-acetate*; *ecdysterone 3-acetate*; *carthamosterone*; *amarasterone A*; *amarasterone B*, *24(241)[Z]-dehydro*; *ecdysterone 2-deoxy*; *punisterone*, *ecdysone*, *turkesterone*.

5 – следовой активности ($0,3 \times 10^{-5} \dots 10^{-4}$ М, что в 500-13000 раз слабее эрдистерона) – *ecdysterone 5 α -epi*; *poststerone*; *ecdysterone 3 β -D-glucoside*; *rubrosterone*; *rubrosterone dihydro*.

В целом лекарственное растительное сырье левзеи сафлоровидной характеризуется накоплением высокоактивных 7 эрдистероидов (до 99,74 % долевого участия из суммы ФЭС). Слабоактивные 15 ФЭС синтезируются и накапливаются от следовых (0,005 %) до незначительных количеств (3,1 %). Варьирование биосинтеза и накопления эрдистероидов различной активности в растительном сырье левзеи зависит от возраста популяции в онтогенезе, фазы развития, а также экологических условий жизнедеятельности особей в агроценозе.

Экстрагируемость эрдистерона из надземной части в водные и спиртовые растворы. Надземные части (листья левзеи) *R. carthamoides* официально разрешены и в сравнении с подземными являются ежегодно возобновляемым ресурсом. ФЭС в них содержится на порядок больше, а комплексная активность в 4 раза выше корней с корневищами (Барнаулов, 2015). Нами изучен процесс извлечения эрдистерона в экстракт различными растворителями, который проводили официальным ФЭЖХ-методом XIV Госфармакопеи (г. Сыктывкар, Коми Научный Центр УрО РАН). Варианты извлечения эрдистерона: а) 70 и 10 % этиловым спиртом в течение 1 суток; б) дистиллированной водой после 2 часов и 1 суток экспозиции ($T = 20-25$ °С); в) после 2-часового воздействия базовой температуры -10, +40, +60, +100 °С в термостате и последующего остывания в течение 22 часов (Тимофеев, 2017в).

Результаты. Сумма экстрактивных веществ из образцов левзеи при водной экстракции в сравнении со спиртовой оказалась в 1,3 раза выше и варьировала в пределах 43-48 % (70 % этанолом – 34-37 %). В среднем из 8 образцов при водном способе в экстракт перешло 46,1 % сухих веществ. При дополнительной экстракции этиловым спиртом остатка после водной экстракции получено еще 4,1 %. Суммарный выход экстрактивных веществ в 4 раза выше нормативных – 50,2 % против 12 %.

Концентрация экидистерона при водной экстракции оказалась в 1,6 раза выше в сравнении 70 % спиртом – 0,45 и 0,28 % (табл. 3). При снижении концентрации спирта в растворителе с 70 до 10 % содержание экидистерона в спиртовом экстракте увеличилось с 0,28 до 0,40 %, но все равно была ниже водной. Дальнейшее испытание различных режимов водной экстракции в течение 1 суток показало, что температура в диапазоне от -10 до +100 °С практически не оказывает разрушающего действия на экидистерон; концентрация остается такой же высокой 0,42-0,43 %, как и в контроле – 0,45 % (табл. 4).

Таблица 3

Эффективность водной и спиртовой экстракции экидистерона из листевой части *R. carthamoides* (T = 20-25 °C)

Вариант	Растворитель	Выдержка	Экидистерон, %	Эффективность процесса, %
Вода	H ₂ O	1 сутки	0,45	100,0
Вода	H ₂ O	2 часа	0,34	75,5
Спирт 70 %	C ₂ H ₅ OH	1 сутки	0,28	62,2
Спирт 10 %	C ₂ H ₅ OH	1 сутки	0,40	88,9

Таблица 4

Влияние температуры на эффективность водной экстракции экидистерона из листевой части *R. carthamoides*

Температура процесса, °C	Растворитель	Выдержка, час	Экидистерон, %	Эффективность процесса, %
-10	H ₂ O	2+22	0,43	95,6
+20	H ₂ O	24	0,45	100,0
+40	H ₂ O	2+17	0,44	97,8
+60	H ₂ O	2+19	0,43	95,6
+100	H ₂ O	2+22	0,42	93,3

Более высокую степень извлекаемости экидистерона из листевой части левзеи водой, а не спиртом, можно объяснить тем, что в клеточном соке экидистерон присутствует не в чистом виде, а в ковалентной связи с другими веществами

(конъюгаты), являющимися растворителями для экидистерона – ацетаты, ацетониды, бензоаты, глюкозиды, галактозиды, гликоляты, фосфаты, сульфаты, стеараты, циннаматы, кротонаты, кумараты и т. д.

Таким образом, экидистерон в листовых частях левзеи сафлоровидной *R. carthamoides*, заготовленной в оптимальные сроки, находится в подвижной транспортной форме, может не требовать экстракции спиртом и легкодоступен для организма животных и человека – при высокой сохранности действующих веществ (93-98%) в водных растворах, в диапазоне температур от -10 до +100 °С.

Для сравнения: растворимость химически чистого экидистерона составляет (г/100 мл растворителя): вода – 0,19; 95% этанол – 2,8; 70% этанол – 6,1; 70% метанол – 7,5 (Маматханов и др., 1980).

Состав витаминов. Сравнительная высокая биологическая активность препаратов из левзеи сафлоровидной на фоне других ФЭС-растений обусловлена не только содержанием экидистерона, но и комплексным взаимодействием их с витаминами, микроэлементами, пептидами и стрессовыми белками, выступающих в качестве кофакторов активности экидистероидов (Тимофеев, 2006а). Из 23 известных на сегодня витаминов и витаминоподобных соединений, опубликованные данные касаются лишь витаминов А, С и Р. В связи с чем нами проведено исследование состава и уровней содержания 15 витаминов в лекарственном сырье *R. carthamoides*, заготовленного из листевой части. Лекарственное сырье собирали в период максимального накопления в них экидистероидов (фаза начала бутонизации). Анализы выполнены ФГУП ГНИИ Витаминов (г. Москва), в соответствии с официальными методами Госфармакопеи (Тимофеев, 2017 г).

Результаты. Витамин А (ретинол) – содержание его в листьях *R. carthamoides* 650 мг/кг (табл. 5), что соответствует максимальным показателям, полученным у других авторов (628-669 мг/кг). Содержание хлорофилла 0,9 %, витамина Р (флавоноиды) 4 %, что близко к максимальным уровням в литературе. Витамин Е (токоферол) – 62 мг/кг, витамин К (филлохинон) – 26,5 мг/кг, витамин С (аскорбиновая кислота) – 620 мг/кг. Витамин D не обнаружили, однако его функции в организме, как полагают (Slama, 2019), могут выполнять экидистерон и его аналоги.

Из других соединений интерес представляют высокоактивные незаменимые витамины группы В – тиамин и рибофлавин, а также пиридоксин, необходимые человеку по 2-7 мг в сутки (Спиричев, 2004). Уровни их в листьях *R. carthamoides* очень высокие: В₁ = 8,8 мг/кг; В₂ = 4,6 мг/кг; В₆ = 2,8 мг/кг; а ниацин или витамин В₃ = 115,2 мг/кг. Еще 3 витамина обнаружены с относительно невысоким содержанием: В₅ = 5,6 мг/кг (пантотеновая кислота), В₇ = 0,06 мг/кг (биотин) и В₉ = 0,34 мг/кг (фолацин).

Иные два исследованных вещества: инозит или витамин В₈ = 1453 мг/кг, а также кобаламин В₁₂, который в левзее не обнаружили. Эти два соединения

являются полувитаминами, широко распространены в природе и недостатка поступления их из других источников нет.

Таким образом, в сырье для производства ФЭС-субстанции обнаружено очень высокое содержание 4 водорастворимых витаминов: тиамин $V_1 = 8,8$ мг/кг; рибофлавин $V_2 = 4,6$ мг/кг; пиридоксин $V_6 = 2,8$ мг/кг; ниацин $V_3 = 115,2$ мг/кг. По жирорастворимым – высокие уровни витамина А = 650 мг/кг (ретинол), Е = 62 мг/кг (токоферол), К = 26,5 мг/кг (филлохинон). Методом ОФ-ВЭЖХ в листьях левзеи найдено 6200 мг/кг экидистероидов, что примерно в 10 тысяч раз превышает уровни в других фармакопейных растениях. В сравнении с корнями выход ФЭС из листьев примерно в 10-15 раз выше (0,62% против 0,03-0,08%) (Тимофеев, 2017д).

Таблица 5

Содержание витаминов в листевой части *R. carthamoides*

Перечень биологически активных веществ	Наименование	Ед. изм.	Содержание	*Норма потребности, мг
Экидистероиды	Экидистерон (20Е)	мг/кг	6200,0	0,3-0,5**
Витамины				
А	Ретинол	мг/кг	650,0	0,5-1
Е	Токоферол	мг/кг	62,0	8-15
К	Филлохинон	мг/кг	26,5	0,1
Д	Эргокальциферол	мг/кг	-	0,01
С	Аскорбиновая к-та	мг/кг	620,0	70-100
Р	Флавоноиды	%	4,0	30-50
V_1	Тиамин	мг/кг	8,8	1,2-2,0
V_2	Рибофлавин	мг/кг	4,6	1,8-2,5
V_6	Пиридоксин	мг/кг	2,8	1,8-2,0
V_3 (РР)	Ниацин	мг/кг	115,2	15-20
V_5	Пантотеновая к-та	мг/кг	5,6	4-7
V_7 (Н)	Биотин	мг/кг	0,06	0,03-0,10
V_9 (Вс)	Фолацин	мг/кг	0,34	0,2-0,4
V_8	Инозит	мг/кг	1453,0	500-1000
V_{12}	Цианокобаламин	мкг/кг	-	3,0

*Рекомендуемая суточная норма для трудоспособных людей в возрасте 18-60 лет; средний по тяжести труд (Спиричев, 2004). **Соответствует дозе 20Е 10^{-11} М = 0,005 мг/кг массы (Тимофеев, 2005а).

Биологическая активность водных экстрактов из листевой части левзеи. Нами исследована активность водных экстрактов листевой части левзеи *R. carthamoides* с 8-10-летних плантаций (взрослые генеративные растения),

культивируемых на Северо-Востоке Европейской части России (Архангельская обл.). Фазы развития растения во время вегетационного периода соответствовали: а) фазе максимального накопления ФЭС в листовых органах (активная вегетация до начала бутонизации); б) фазе оттока ФЭС из розеточных листьев (завершение бутонизации). Использовали последовательные их разведения в кратности от 2 до 9 порядков (от 1:100 до 1:1 000 000 000). Работа выполнена в НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск (Зеленков и др., 2001). Оценку биологической активности проводили в культуре клеток, с использованием скрининговой модели *in vitro*. При тестировании образцов использовали критерий изменения функциональных свойств Т- и В-клеток иммунной системы в виде проявления пролиферативного ответа на введение разбавленного водного экстракта (как спонтанного, так и под влиянием соответствующих митогенов). В контроле использовались идентичные по составу экстракты без митогенов. Для оценки пролиферативной активности клеток подсчитывали средние значения по трем повторностям и вычисляли индекс стимуляции по отношению митоген-индуцированной пролиферации к спонтанной. Спонтанная пролиферация в разведениях оценивалась относительно значений пролиферации к контролю. Полученные в скрининговом эксперименте данные приведены в таблице 6. Выявлено, 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). Для образцов, отобранных во время фазы бутонизации, не наблюдается зависимости стимуляции пролиферации Т- и В-клеток в испытуемом диапазоне разведений, а явное ингибирование пролиферации наблюдается только при разведении 10^{-2} .

Наибольшая стимулирующая активность экстрактов *R. carthamoides* совпала с фазой активной вегетации растений, при которой происходит биосинтез и накопление ФЭС в листовых органах (Тимофеев и др., 1998). На фоне неспецифически активирующих агентов ConA (Т-митоген) и LPS (В-митоген) пролиферация наиболее ярко стимулируется в диапазоне разведений $10^{-7} \dots 10^{-9}$, что составляет в пересчете на экдистерон $10^{-10} \dots 10^{-12}$ М.

Данная тенденция максимального стимулирования экстракта при концентрации $20E = 10^{-10} \dots 10^{-12}$ М удивительным образом совпадает с кривой стимулирующей концентрации синтеза протеина в мышцах, найденной позднее (через 15 лет) европейскими учеными в экспериментах по дозозависимому ингибированию экспрессии гена миостатина в культуре клеток миобласты мыши C2C12 с помощью экдистерона, полученного также из *R. carthamoides* (Dilda et al., 2016).

Влияние водных экстрактов *R. carthamoides* на пролиферативную активность лимфоцитов, индуцированных клеточным митогеном

Водный экстракт	Спонтанная пролиферация*	Индексы стимуляции	
		В-митоген	Т-митоген
<i>А. Фаза активной вегетации</i>			
Контроль	1,00	3,0	4,7
10 ⁻² (1:100)	Нет	Нет	Нет
10 ⁻³ (1:1 000)	0,72	2,6	3,0
10 ⁻⁴ (1:10 000)	0,71	3,6	5,5
10 ⁻⁵ (1:100 000)	0,76	3,2	4,9
10 ⁻⁶ (1:1 000 000)	0,87	3,0	4,2
10 ⁻⁷ (1:10 000 000)	0,66	6,2	6,6
10 ⁻⁸ (1:100 000 000)	0,75	4,2	5,5
10 ⁻⁹ (1:1 000 000 000)	0,62	4,2	6,4
<i>Б. Фаза бутонизации</i>			
Контроль	1,00	4,2	8,0
10 ⁻²	0,77	1,6	2,5
10 ⁻³	0,65	4,1	5,6
10 ⁻⁴	1,31	3,9	6,0
10 ⁻⁵	1,07	3,9	5,8
10 ⁻⁶	1,31	3,7	5,6
10 ⁻⁷	1,54	4,0	4,2
10 ⁻⁸	1,12	5,1	6,3
10 ⁻⁹	1,38	3,4	4,8

* – относительные значения пролиферации

Антиоксидантная активность. Антиоксидантное действие фитогенных субстанций *R. carthamoides* и *S. coronata* выражается в утилизации избыточных значений окислителей до безвредных для жизнедеятельности уровней в местах наибольшего стрессового напряжения организма. В противном случае, накопление пула свободных радикалов в повышенных количествах, из-за невозможности и несвоевременности гашения, может быть причиной их патологического действия на энергетический метаболизм и функциональную целостность мозга, сердца и других жизненно важных органов. Важнейшими компонентами антиоксидантной направленности (высокая реакционная способность к инактивации свободных радикалов), у *R. carthamoides* являются флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, полифенолы, сесвитерпеновые лактоны, экдистероиды, а также полиацетиленовые соединения, характерные для подземных частей. Исходя из литературных данных, общее содержание их составляет: флавоноидов – в листьях 1-2 %, корневищах 0,1-0,2 %; фенолкарбоновых кислот – в листьях 0,8-1,5 %, корнях 0,5-0,8 %; флавонолов – 0,7-1,9 % (листья); танинов – в листьях 9 %, корневищах

9-14 %. Следует отметить также высокое содержание аскорбиновой кислоты и каротиноидов в листьях, также обладающих антирадикальной активностью.

Нами были проведены сравнительные испытания антиокислительной активности двух экдистероидсодержащих видов (*R. carthamoides* и *S. coronata*), методом бромной антиокислительной емкости (методом кулонометрического титрования из водно-спиртовых растворов электрогенерированными соединениями брома). Исходные образцы измельчали до частиц 1-3 мм. Экстракты получали методом настаивания на дистиллированной воде в соотношении 1:10 по сухой массе, с последующим кипячением на водяной бане в течение 15 мин и охлаждением в течение 45 мин. Результаты пересчитывали на суммарный показатель антиокислительной активности (АОА) по стандартному образцу рутина (г на 100 г сухого экстракта) (Тимофеев и др., 2006в). Изучение вели на фоне других лекарственных растений, полученных из аптечной сети и не содержащих экдистероиды. Элементами лекарственного сырья для получения водных экстрактов служили следующие органы растений – семена, листья, соцветия, трава со стеблями, кора и плоды. По величине антирадикальной емкости они подразделены на 3 группы и характеризуются различным набором веществ антирадикальной природы (табл. 7).

Таблица 7

Антиокислительная емкость водных экстрактов лекарственных растений

Вид растения	Элементы лекарственного сырья	20Е, %	АОЕ, Кл/100 г экстракта	АОА сравнение, %
1 группа				
Левзея сафлоровидная	Семена	1,05	43,6	100,0
Левзея сафлоровидная	Листья	0,45	38,3	87,8
Серпуха венценосная	Семена	0,70	26,1	59,8
2 группа				
Шалфей лекарственный	Листья	-	17,5	40,1
Топинамбур клубненосный	Листья	-	16,5	37,8
Зверобой продырявленный	Трава	-	13,8	31,6
Чайный куст китайский	Побеги	-	12,5	28,7
Дуб черешчатый	Кора	-	9,1	20,9
3 группа				
Береза повислая	Почки	-	6,2	14,2
Пустырник пятилопастной, чистотел большой	Трава	-	5,5-7,0	12,6-16,0
Подорожник обыкновенный	Листья	-	4,6	10,5
Хмель обыкновенный, ромашка аптечная, пижма обыкновенная, календула лекарственная, тысячелистник обыкновенный	Соцветия	-	3,3-7,5	7,6-17,2
Шиповник коричный	Плоды	-	3,5	8,0

Результаты. Наивысшей активностью обладали растения 1-й группы, являющиеся сверхконцентраторами экистерона (20Е) – семена (100 % сравнительной активности) и листья *R. carthamoides* (87,8 %), семена *S. coronata* (59,8 %). Следует подчеркнуть, что высокие показатели семян обусловлены главным образом содержанием экистероидов (соответственно 1,05 и 0,70 % экистерона. В отличие от листовых органов и корневищ, семена не содержат больших количеств фенольных и дубильных веществ, но богаты жирами (18-24 %) и крахмалом (27 %). Усиление антирадикальной активности листьев *R. carthamoides* при значительно меньшей концентрации экистероидов (0,45 %), вероятнее всего, определяется вкладом фенольных кислот и водорастворимых фракций флавоноидов. Активность стеблей генеративных побегов *R. carthamoides*, выполняющих функцию поддерживающих и транспортных структур для соцветия с семенами, и где содержание ФЭС следовое количество, была в 8-10 раз меньше. Активность элементов лекарственного сырья у растений 2-й группы, также богатых фенольными соединениями (листья шалфея и топинамбура, трава зверобоя), но несинтезирующих экистероиды, значительно (в 2-3 раза) уступали растениям 1-й группы. Кора дуба и чай китайский, содержащие значительные количества высокоактивных полифенолов (в т. ч. 18-25 % таннинов), уступали показателям *R. carthamoides* в 3-5 раз. В 3-й группе растений антирадикальная активность лекарственного сырья в 5-12 раз меньше значений *R. carthamoides* (8-17 % сравнительной активности). По всей видимости, такие низкие показатели в одном случае обусловлены наличием малорастворимых в воде смолистых веществ (почки березы), в другом – малоактивным витамином С (шиповник), обедненностью монофенольными соединениями и отсутствием ФЭС. Таким образом, средиисследованных 17 видов лекарственных видов промышленного значения, реализуемых в аптечной сети, экстракт из субстанции *R. carthamoides* обладал наибольшей антирадикальной активностью, превышая значения других видов от 2-3 до 5-12 раз. Что весьма важно для защиты тканей и органов животных и человека от активированных форм кислорода и азота, зарождающихся как ответная реакция организма на вирусно-бактериальную инфекцию, стресс, или же как последствия химико-терапевтических методов лечения синтетическими препаратами.

Санитарно-токсикологическая оценка. 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. Первоначальные сообщения о накоплении алкалоидов в левзее *R. carthamoides* при тщательном исследовании не подтверждены. В современной литературе нет также сведений о накоплении тритерпеновых сапонинов, других сильнодействующих наркотических или ядовитых веществ (буфадиинолидов,

сердечных гликозидов, аристолохиевой кислоты, фотосенсибилизирующих, кумулятивных или расщепляющих витамины веществ).

Справочно: Сильноядовитыми среди ФЭС-синтезирующих растений являются виды морозника (*Helleborus purpurascens*, *H. caucasicus*, *H. niger*), вороньего глаза (*Paris quadrifolia*, *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*), выюнок пурпурный (*Ipomoea petaloidea*, *I. hederacea*). Менее токсичны представители папоротникообразных (*Pteridium aquilinum*, *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*) (Тимофеев, 2005в).

В условиях промышленного возделывания при санитарно-токсикологической оценке безопасности продукции приоритетным является соответствие уровня содержания тяжелых металлов нормативным требованиям. Актуальность контроля тяжелых металлов у высокогорных растений связана с генетической предрасположенностью их к концентрированию ртути, кадмия, никеля, свинца и меди в лекарственном сырье. Надземные части *R. carthamoides*, выращиваемые нами 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 ПДК (68,8 и 6,2 против 100 и 600 Бк/кг). Уровень нитритов находится в пределах норм (0,3-3,0 мг/кг).

2.8.4. Серпуха венценосная (*Serratula coronata*) – дополнительный компонент ФЭС-субстанций

Серпуха венценосная – *Serratula coronata* L., 1753 – вид из сем. Asteraceae (Compositae), принадлежащий к роду *Serratula* Linnaeus. Синонимы: *Mastrucium pinnatifidum* Cassini; *Klasea*, wei ni hu cai, серпуха коронованная. По жизненной форме серпуха венценосная является высокорослым многолетним травянистым растением. Корневище деревянистое, горизонтальное, с многочисленными шнуровидными придаточными корнями желтовато-серой окраски, длиной 10-25 см. В природе вид встречается рассеянно. Распространение от Средней Европы до Средней Азии и Северной Африки. Встречается в странах Западной Европы,

Украине, на Кавказе, в предгорьях Сибири и Дальнем Востоке, Казахстане, Монголии, Китае, Корее и Японии на высоте 130-1600 м над уровнем моря (Мишуров и др., 2008). В течение последних 30 лет в России, Венгрии, Корее, Казахстане и на Украине проводятся интродукционные исследования по введению его в культуру в качестве лекарственного растения (Тимофеев, 2007).

Обитает одиночно или небольшими группами в лесной и степной зонах, по влажным лугам, осоковым болотам, кустарниковым зарослям, на опушках островных лесов, вдоль горных склонов, по склонам оврагов и балок. Места обитания на равнинной местности преимущественно сосредоточены по заливным лугам и долинам крупных рек, заиленным берегам водоемов, на почвах, богатых гумусом, на известковых обнажениях и в местах с близким залеганием известняков. Чистых зарослей не образует.

В условиях культуры оптимальными для роста и развития являются почвы с повышенной влажностью (от 17 до 36 %), базирующиеся на мелком гранулометрическом составе отложений (торфяно-болотные, суглинистые). На участках с застоем воды более 10 дней особи погибают. Диапазон жизнедеятельности ограничен температурой ниже 5-8° С. Отрастает позднее *R. carthamoides*, вегетацию заканчивает после первых заморозков. Зимостойкость высокая, при наличии достаточного снежного покрова выпадов практически не бывает (Тимофеев, 2005б).

По жизненной форме *S. coronata* является многолетним поликарпическим травянистым растением, развитие происходит через систему дициклических (двулетних) побегов, полициклические побеги отсутствуют. Корневая система расположена в верхнем слое почвы 15-20 см. В верхней части корневища находятся мелкие апикальные почки возобновления, из которых в первый год развертываются вегетативные побеги, а на второй год – генеративные.

Продолжительность жизни вида в культуре без пересева может достигать 15-20 и более лет. С прохождением онтогенеза продуктивность начинает снижаться, после перехода из взрослого в старогенеративное возрастное состояние (с 6 по 13-й год жизни) величина сухой фитомассы постепенно уменьшается: на супеси с 270 до 142 г, на торфяниках с 252 до 116 г (Тимофеев, 2006б).

Взрослые особи образуют куст диаметром 100-150 см и высотой 140-190 см, состоящий из прямостоячих или полуразвалившихся стеблей репродуктивных побегов (рис. 4). Число их колеблется обычно в пределах 12-34 шт. на особь во взрослом и 5-14 шт. в старом генеративном возрасте. В структуре фитомассы участие вегетативных побегов незначительное (1-8 шт., или 3-12 % по массовой доле), развитие их длится до фазы бутонизации, затем они отмирают. Стеблевые листья непарные, перисто-рассеченные или перисто-раздельные, постепенно уменьшаются в размерах от основания к верхушке – от 40-20 до 7-3 см по длине, от 18-10 до 3-2 см по ширине. Прикорневые черешковые листья в меньшинстве

(2-7 шт.) – длиной 32-74 см. Число соцветий на особи обычно в пределах 15-70 штук (Мишуров и др., 2008).



Рис. 4. Растения *S. coronata* в возрасте 22 лет жизни

Осевое строение генеративных побегов *S. coronata* представляет собой повторяющиеся метамеры (части стебля с листом), число которых постепенно увеличивается от фазы стеблевания до бутонизации и далее до цветения, как 12-15...17-20...21-24 метамера. По вертикальному профилю их можно подразделить на несколько (4-5) зон: базальную, нижнюю, среднюю, верхнюю и апикальную; при этом местоположение верхних и апикальных метамеров нарастает.

На неразветвленной части стебля базальные и нижние метамеры № 1-3 в среднем длиной от 5-7 до 12-28 см (зависят от сложившихся климатических условий) отличаются черешковыми листьями; они одревеснелые, массовая доля составляет 50-60 % от фитомассы стебля, равной 7-9 г. Содержание ФЭС следующее – 0,03-0,10 % (табл. 8). Средние метамеры стеблей № 4-5 наиболее развиты – по 7-23 см, массовая доля 20-30 %, метамеры выше № 6-9 по 4-12 см, массовая доля их 10-15 %. Они также одревеснелые, содержание ФЭС – 0,2-0,7 %.

Верхние метамеры на стебле № 12-18 мелкие, длиной по 2-3 см каждый; из пазух стеблевых листьев развиваются боковые побеги 2-го порядка длиной до 70 см, которые цветут вслед за главным побегом; они же в свою очередь, формируют побеги 3-го порядка с бутонами, не достигающими фазы цветения.

Массовая доля 3-7 %, ФЭС – 1,0-1,8 %. Апикальные метамеры № 19-24 длиной по 1-2 см, массовая доля 0,3-2,0 %, ФЭС – 2,3-2,8 % и выше. Доля стеблевых листьев на нижних метамерах 28-40 %, к началу цветения они отмирают, а затем отмирают и листья средних метамеров; остаются мелкие листья апикальных частей длиной 1-3...5 см.

Таблица 8

Характеристика метамеров генеративных побегов *S. coronata* по содержанию ФЭС

Показатель	Расположение на стебле (150-190 см)					
	базальные	нижние	средние	средние	верхние	апикальные
№ метамеров	1	2-3	4-5	6-9	12-18	19-24
Стебли: длина, см	5-7	12-28	7-23	4-12	2-3	1-2
- массовая доля, %	12-20	35-42	20-30	10-15	3-7	0.3-2
- содержание ФЭС, %	0,03	0,05-0,1	0,2-0,4	0,5-0,7	1,0-1,8	2,3-2,8
Листья стеблевые: длина, см	-	40-60	20-30	15-20	5-12	1-3
- содержание ФЭС, %	-	0,2	0,4	0,7	1,1	1,8

Таким образом, установлено концентрирование экидистероидов (2,3-2,8 %) в апикальных частях *S. coronata* с массовой долей сухого вещества около 2,0 % от всей фитомассы генеративного побега. Листовые органы вегетативных побегов, в отличие от *R. carthamoides*, не имеют практической значимости, они занимают в структуре фитомассы 3-12 % по массовой доле, быстро стареют и отмирают.

Минеральные удобрения в низкой дозе (NP)₄₅ и на фоне контроля (аммиачная селитра, мочевины, суперфосфат, аммофос) не оказывали прямого влияния на накопление ФЭС в апикальных частях стеблей. По отношению к листовым органам негативное последствие на процессы биосинтеза и накопления ФЭС проявляли азот мочевины и аммиачной селитры. При этом пул ФЭС полностью выводился из листьев и перераспределялся в апикальные части, а новый биосинтез ФЭС в листьях был подавлен. Одновременно мочевины задерживала развитие стеблевых листьев (12,2 см от 15,0 см в контроле). При использовании аммофоса N₁₀P₄₅ (азота меньше в 4,5 раза) концентрация ФЭС в апикальных частях была ниже контроля в 1,16 раза, однако это компенсировалось стимулированием увеличения размеров листьев и повышением продуктивности фитомассы в 1,4 раза на фоне других видов удобрений (Тимофеев, 2019б).

S. coronata является перспективным источником экидистероидов (сверхконцентратор), которые обнаружены в его надземной и подземной частях. Кроме экидистероидов, 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. (Мишуров и др., 2008). Профиль ЭС у *S. coronata* в сравнении с растениями *R. carthamoides* различается. Известно примерно о содержании в фитомассе 15-20 истинных экидистероидов. Основным (мажорным) экидистероидом является экидистерон *20-hydroxyecdysone*, другие соединения: *α-ecdysone*, *polypodine B*, *inokosterone*, *integristerone*, *makisterone*, *ajugasterone*, *taxisterone*, *dachryhainansterone*, *pterosterone*, *viticosterone* и т. д. (Фитоэкидистероиды, 2003).

В составе ФЭС около 75-80 % по массовой доле приходится на экидистерон, а остальные 20-25 % – на слабоактивные и неактивные ФЭС. Высокоактивных ФЭС, как у *R. carthamoides* – нет.

Структурный состав индивидуальных экидистероидов сильно зависит от фазы развития растений, с прохождением фенофаз происходит преимущественное накопление слабо- малоактивных экидистероидов: *α-ecdysone* и *inokosterone*. В сумме обычно накапливается 0,8-1,2 % ФЭС, которые главным образом концентрируются в молодых растущих органах и перераспределяются к верхушке, а затем от центральных метамеров по боковым побегам – что сопровождается ухудшением качественного состава (Тимофеев, 2009), поэтому время сбора сырья ограничено. Надземная часть серпухи венценосной включена в Государственную фармакологию Республики Казахстан (*Serratula coronata* L. herba), где нормативные сведения по содержанию ФЭС отсутствуют (Серпуха, 2009).

Серпуха венценосная включена в перечень важнейших перспективных ФЭС-растений, связанных с технологией возобновляемого растительного сырья на промышленных плантациях Европейского Севера и Сибири и требующих коммерциализации на государственном уровне – необходимого для нужд восстановительной и клинической медицины, а также для повышения функциональных резервов организма здорового человека в неблагоприятных условиях (Концепция развития биотехнологий в Коми НЦ РАН, Томском НЦ РАМН, Новосибирском СО РАСХН) (Концепция, 2015).

Сырье. Источником для целей заготовки у *S. coronata* являются ежегодно отрастающие верхние и апикальные метамеры стеблевых побегов (апикальные части) длиной 25-40 см. Оптимальным сроком заготовки лекарственного сырья венценосной является фаза от стеблевания до начала бутонизации. Полной фармакологической активности в природных условиях вид достигает на 9-12-й год жизни, в условиях культуры – на 4-6-й год произрастания. Содержание действующих веществ (ФЭС) в них максимально во время фазы бутонизации.

При смене фаз развития – бутонизация (цветение) – концентрация ФЭС в стеблевых частях по фазам развития растений сильно варьирует и меняется следующим образом: нижние метамеры – 0,1 (0,03) %; средние – 0,4 (0,1) %; верхние – 2,3 (0,7) %; апикальные части – 2,8 (0,9) %; листья стеблевые: верхние молодые 1,8 (1,1) %, средние взрослые – 1,3 (0,4) %; нижние старые – 0,2 (0,05) %.

Корни с корневищами накапливают на порядок меньше ФЭС – 0,1-0,2 % и практически не представляют интереса с точки зрения ежегодно возобновляемого лекарственного растительного сырья, как и прикорневые листья вегетативных побегов (Тимофеев, 2006б).

Показателями доброкачественности сырья для изготовления ФЭС-субстанции являются: повышенный выход экстрактивных веществ (48-55 %); высокий уровень суммарного содержания ФЭС (более 1,0 %); соотношение между высокоактивными и малоактивными компонентами (не менее 20-30:1), поскольку соединения низкой активности при высокой концентрации могут конкурентно заблокировать экидистероиды высокой активности в качестве агонистов их рецепторов.

Назначение. Отличительные виды фармакологической активности надземных частей – седативное (при неврозах, эпилепсии, психических заболеваниях), гемореологическое, стресс-протекторное, антиоксидантное (защита мембран красных кровяных клеток), стимулирование эритропоэза, иммунномодуляторное. Действующие вещества – экидистероиды, фенольные соединения (около 7 % флавоноидов: кверцетин, апигенин, рутин, лютеонин, сексвитерпеновые лактоны). Дубильные вещества находятся в следовых количествах.

По физиологической активности на млекопитающих *S. coronata* не может составить конкуренцию *R. carthamoides*, но обладает специфическим, присущим только ему терапевтическим эффектом. Основные проявления биологической активности растений рода *Serratula* – стресс-защитная, иммуномодулирующая, адаптогенная и антиоксидантная. Не обладает явно выраженным анаболическим действием (Пчеленко и др., 2002; Зайнуллин и др., 2003).

Способы применения и дозировки. В серии опытов Института биологии Коми НЦ (г. Сыктывкар) очищенный от балластных веществ сухой спиртовой экстракт серпухи под наименованием Метаверон (с концентрацией ФЭС около 6 %) испытана на лабораторных крысах в диапазоне 1-100 мг/кг. Наиболее эффективной выявлена дозировка около 10 мг на 1 кг массы тела животных, что эквивалентно 30-50 мг/кг, или 3 г травы серпухи в расчете на массу тела взрослого человека (Мишуров и др., 2008). Повышенные на порядок дозировки не приводили к существенному усилению биологической активности, что указывает на отсутствие прямолинейной зависимости доза-эффект.

Токсичность и безопасность. Серпуха венценосная не относится к ядовитым и токсичным растениям. В сыром виде на пастбищах скотом не поедается, в горах побеги стравливаются дикими копытными животными – маралами и пятнистыми оленями. При поедании больших количеств животными проявляет слабую антипитательную активность, обусловленную вторичными метаболитами, в частности, может содержать следы алкалоидов (Губанов и др., 1990).

При использовании субстанции из высушенной травы серпухи на подопытных крысах и белых мышях в различных формах (серпуха-порошок, спиртовой

экстракт) установлено отсутствие токсичности и других негативных эффектов. Сухой спиртовой экстракт из апикальных частей серпухи-порошка испытан в НИИСХ Северо-Востока имени Н. В. 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 (Милков, 2015). 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 существенных изменений в структуре внутренних органов.

В экспериментах НИИ питания (г. Москва) по оценке биологической эффективности и токсичности 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 около 2-3 %). По результатам опыта не выявлено неблагоприятных изменений ростовых показателей, а также изменений содержания в крови и/или моче кортикостерона, бета-эндорфина и простагландина E₂, степени фрагментации ДНК и индекса апоптоза в тимусе (Сидорова, 2014).

2.8.5. Лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria*) – усилитель активности ФЭС-субстанций

Ботаническое описание. Таволга или лабазник вязолистный – *F. ulmaria* (L.) Maxim., 1754 – травянистый многолетник из сем. розоцветные (*Rosaceae*), с широким ареалом произрастания и значительными природными ресурсами. Многолетнее травянистое растение высотой от 1,0 до 1,5-2,0 м; с прямостоячим гладким ребристым густо облиственным, простым или ветвистым стеблем и мочковатой корневой системой. Корневище ползучее. Листья прерывисто-перистораздельные, разделённые на 3-5 долей, при растирании издают резкий запах эфирных масел. Цветки многочисленные мелкие жёлто-белые кремовые душистые, собраны в густые рыхлые метёлки длиной 20-30 см (рис. 5).

Фоновый многолетник увлажненных лугов флоры Европы и Западной Азии имеет значительный ресурсный потенциал и большую вегетативную массу. Цветёт в июне – начале июля. Имеется возможность культивирования; в 1950-1960-е годы проводились интродукционные исследования лабазника в качестве источника дубильных веществ в Северо-Западных регионах, которые, однако, не были завершены. Продуктивность в природе составляет 20-80 г/м² сухих

соцветий. Зимостоек, отрастает рано (в апреле), цветение наступает в середине июня и длится около 12-20 дней, вегетация длится до середины октября. Болезнями и вредителями практически не поражается (Гудкова, 2012).

Химический состав. Спектр биологически активных веществ иной, чем у *R. carthamoides* и *S. coronata* (ФЭС не синтезирует). Надземная часть *F. ulmaria* содержит эфирное масло, состоящее из смеси более чем 100 соединений, где в фазе розеточных листьев основным компонентом являются борнилацетат (28,1 %) и α -бисаболол (10,8 %), в фазе стеблевания – салициловый альдегид (57,2 %), в фазе бутонизации – борнилацетат (19,5 %); в фазе цветения – метилсалицилат (18,7-28 %) и салициловый альдегид (28,3 %) (Зыкова и Ефремов, 2012).

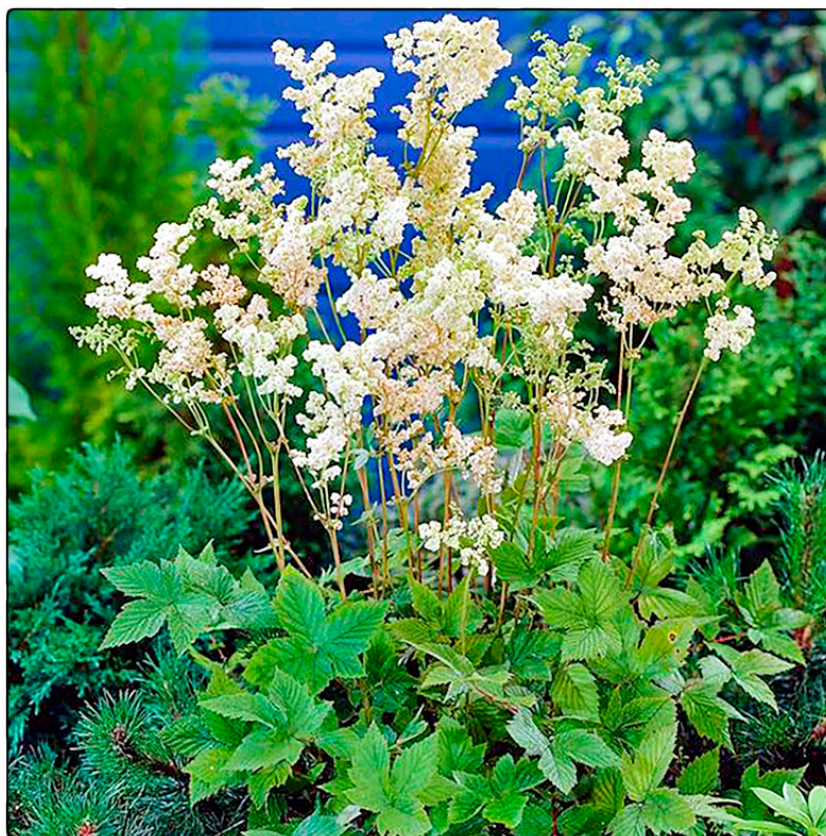


Рис. 5. Растения *F. ulmaria* (<https://www.pinterest.ru/pin/31314159894773896/>)

Химический состав действующих веществ можно отнести к трем основным группам (Венгеровский и др., 2011; Башилов, 2012; Гудкова, 2012; Зыкова и Ефремов, 2012; Краснов и Авдеева, 2012; Шалдаева и др., 2018):

а) противовоспалительные вещества – салицилаты до 1,3 % (салициловый альдегид, метилсалицилат, борнилацетат, спиреин, гелицин, изсалицин), простые фенолы, фенолокислоты;

б) антиоксиданты – флавоноиды 4-10 % (кверцетин и его гликозиды – спиреозид, рутин, изокверцитрин, кемпферол, гиперозид);

в) дубильные вещества противомикробного действия – конденсированные полифенолы 7-12 % (танины), в т. ч. в листьях содержание их доходит до 14-35 %.

Главные действующие вещества – салицилаты (салициловый альдегид и т. д.), флавоноиды (кверцетин и его гликозиды), конденсированные полифенолы (танины, обладающие связывающим действием экдистерона от разрушения микрофлорой кишечника).

Применение. В целом лабазник обладает весьма широким спектром действия на организм млекопитающих и применяется в народной и официальной медицине при ревматоидном артрите, сахарном диабете, артралгиях, гельминтозах, подагре, онкологических болезнях, гипертонии, анемиях, гепатитах и многих других патологиях. Антиоксидантная активность экстрактов цветков выше, чем в листьях. Салициловые гликозиды, в максимальном количестве содержащиеся в период бутонизации-начала цветения (в основном в соцветиях), способны тормозить биосинтез лейкотриенов, простагландинов и других эйкозаноидов, участвующих в активации процессов воспаления и биоокисления. Поэтому фармакологи из Республики Беларусь считают, что высокая антиоксидантная активность позволяет рекомендовать *F. ulmaria* в составе фитокомпозиций для профилактики и терапии патологий, основным патогенетическим фактором которых является неконтролируемые окислительные процессы (Башилов, 2012).

В народной медицине применяют все части растений (цветки, листья, корни) в виде отваров, настоев, настоек и мазей. Настой цветков используют для лечения ревматизма, астмы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Настойка листьев применяется при трофических язвах нижних конечностей, ранах и ожогах, отвар корней – при нервных расстройствах, гипертонической болезни, как антигельминтное средство и для снятия спазма внутренних органов.

Лабазник нетоксичен и оказывает вяжущее, противовоспалительное, антиокислительное, антимикробное, седативное (противотревожное при стрессе), обезболивающее действие. Фармакологические исследования выявили наличие антиканцерогенной и бактериостатической активности. Цветки лабазника вязолистного разрешены к применению в качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства.

Таволга (лабазник) входит в официальную фармакопею многих стран Западной Европы. Внесен в Государственную фармакопею РФ (ВФС РФ 42-1777-87) и Республики Беларусь (*Filipendulae ulmariae* flores; Meadowsweet flower; ГФ РБ, 2007, т. 2, стр. 360). Лекарственным сырьем являются высушенная цветущая верхушечная часть соцветий (не менее 50 %) с мелкими стеблевыми листьями, которые должны содержать не менее 2 % суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин (Лабазника цветки, 2007).

Литература к главе 2

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 А1; Бюллетень № 17, 1980. Июнь 04.

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.

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

Барнаулов О.Д. Элементы стратегии фитотерапии детей, часто болеющих респираторными вирусными инфекциями. Классические фитоадаптогены // Традиционная медицина. 2015. Т. 3. № 42. С. 52-56.

Башилов А. В. Применение *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. в рамках учения об адаптогенах // Вестник Витебского государственного медицинского университета, 2012. Т. 11. № 4. С. 86-90.

Биндасова Т.Н., Тимофеев Н.П. Морфологические параметры, продуктивность и динамика экдистероидов у *Rhaponticum carthamoides* в возрасте 1-28 лет // Перспективы развития и проблемы современной ботаники. Новосибирск: Изд-во «Академиздат», 2018. С. 43-46.

Васильев А.С., Плотников М.Б., Алиев О.И., Плотникова А.М., Калинкина Г.И., Ангаскиева А.С. Гемореологическая активность экстракта из надземной части *Serratula coronata* (Asteraceae) // Растительные ресурсы. 2008. Т. 44. № 1. С. 104-109.

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.

Васильев А.С., Абдрашитова (Полومهва) Н.Ю., Удут В.В. Экдистероиды и их биологическая активность // Растительные ресурсы. 2015. Т. 51. № 2. С. 229-259.

Венгеровский А.И., Суслов Н.И., Кайгородцев А.В., Удут В.В., Гурто Р.В., Слепичев В.А., Полومهва Н.Ю. Противотревожные и энергорегуляторные свойства водного экстракта *Filipendula vulgaris* (Rosaceae) // Растительные ресурсы. 2011. № 3. С. 136-145.

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. Выпуск 3 (19). С. 65-69.

Володин В.В., И. Чадин И.Ф. Обзор: Экдистероиды в мировой флоре // Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН. 2003. Вып. 67. С. 2-11.

Володина С.О., Володин В.В., Чадин И.Ф. Ресурсы, биотехнология и использование экдистероидсодержащих растений // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 12. № 1. С. 668-674.

Губанов И.А., Киселева К.В., Новиков В.С., Тихомиров В.Н. Луговые травянистые растения: Биология и охрана. М.: Агропромиздат, 1990. 183 с.

Гудкова Н.Ю. О перспективах интродукции представителей рода Лабазник (*Filipendula* Mill.) в качестве источников лекарственного сырья // Сельскохозяйственная биология. 2012. № 1. С. 73-79.

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.

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* // Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными растительными ресурсами и создания функциональных продуктов. М.: РАЕН, 2001. С. 59-62.

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.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Состав эфирного масла надземной части *Filipendula ulmaria* (Rosaceae) в разных фазах развития растений // Растительные ресурсы. 2012. № 3. С. 370-376.

Ивановский А.А., Латушкина Н.А., Тимкина Е.Ю. Влияние экстракта из комплекса трав на клинико-гематологический статус белых мышей // Аграрная наука Северо-Востока. 2018. № 2 (63). С. 81-84.

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

Концепция развития биотехнологий в Республике Коми на период до 2020 года // Распоряжение правительства РК от № 371-р. Сыктывкар, 25 сентября 2015 г. 20 с.

Краснов Е.А., Авдеева Е.Ю. Химический состав растений рода *Filipendula* (Обзор) // Химия растительного сырья. 2012. № 4. С. 5-12.

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

Лабазника вязолистного цветки *Filipendulae ulmariae* flores (Meadowsweet flower) / Государственная фармакопея Республики Беларусь. Минск: Минздрав РБ, 2007. Т. 2. С. 360.

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

Левзеи сафлоровидной листья – *Leuzea leaf* (*Rhaponticum carthamoides* folia) // Государственная Фармакопея РБ, Том. II. Минск, Минздрав, 2007. С. 368-369.

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

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

Мирзаев Ю.Р., Сыров В.Н. Влияние фитоэкдистероидов на половую активность крыс-самцов // Доклады АН УзССР. 1992. № 3. С. 47-49.

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.

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. Приложение № 1. С. 58-60.

Плотников М.Б., Алиев О.И., Васильев А.С., Маслов М.Ю., Дмитрук С.Е., Краснов Е.А. Влияние экстракта левзеи сафлоровидной на реологические свойства крови у крыс с артериальной гипертензией // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2001. Т. 64. № 6. С. 45-47.

Плотникова А.М. Гемореологическая активность экстрактов левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* и серпухи венценосной *Serratula coronata* при синдроме повышенной вязкости крови различной этиологии: Дис. ... канд. мед. наук. Томск: НИИ фармакологии СО РАМН, 2012. 137 с.

Пунегова Н.В. Фармакологические свойства экистероидсодержащей субстанции «Экистерон-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.

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

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 (35). С. 22-25.

Савиновская Н.С. Биологические особенности развития и продуктивность серпухи венценосной и серпухи неколючей при интродукции // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты: Сб. науч. трудов. М.: РАЕН, 2003. Вып. 7. С. 154-161.

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

Серпуха венценосная, трава (*Serratula coronata* L. herba) / Государственная Фармакология Республики Казахстан. Т. 2. С. 727-728 // Издательский дом «Жибек жолы», Алматы, 2009. 804 с.

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

Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. 240 с

Сыров В.Н., Курмуков А.Г. Об анаболической активности фитоэкистерона, выделенного из *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjlin // Фармакология и токсикология. 1976. № 6. С. 690-693.

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

Тимофеев Н.П., Ивановский А.А. Анаболический эффект малых доз препаратов рапонтника // Международное совещание по фитоэкистероидам. Сыктывкар: Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 1996. С. 132-133.

Тимофеев Н.П., Володин В.В., Фролов Ю.М. Распределение 20-гидроксиэкистерона в структуре биомассы надземной части *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjlin // Растительные ресурсы. 1998. Т. 34. № 3. С. 63-69.

Тимофеев Н.П. Новая технология и производственная эффективность высококачественного растительного сырья рапонтника сафлоровидного // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования. Пушино: РАСХН, 1999. Том 3. С. 465-467.

Тимофеев Н.П. Промышленные источники получения экистероидов: Часть I. Ponasterone и muristerone // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты: Сборник научных трудов. М.: РАЕН, 2003. Вып. 9. С. 64-86.

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

Тимофеев Н.П. Структура популяций ресурсных видов: Возраст и динамика плотности *Rhaponticum carthamoides* и *Serratula coronata* (Asteraceae) на Европейском Севере // Растительные ресурсы. 2005б. Т. 41. № 3. С. 1-13.

Тимофеев Н.П. Санитарно-токсикологическая оценка *Rhaponticum carthamoides* // Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными природными ресурсами и создания функциональных продуктов. М.: РАЕН, 2005в. С. 123-124.

Тимофеев Н.П. Достижения и проблемы в области изучения, использования и прогнозирования биологической активности экидистероидов (Обзор) // Бутлеровские сообщения, 2006а. Том 8. № 2. С. 6-34.

Тимофеев Н.П. Продуктивность и динамика содержания фитоэкидистероидов в агропопуляциях *Rhaponticum carthamoides* и *Serratula coronata* (Asteraceae) на Европейском Севере // Растительные ресурсы. 2006б. Том 42. Вып. 2. С. 17-36.

Тимофеев Н.П., Лапин А.А., Зеленков В.Н. Оценка качества лекарственного сырья левзеи сафлоровидной методом бромной антиокислительной емкости // Бутлеровские сообщения. 2006в. Том 8. № 2. С. 35-40.

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.

Тимофеев Н.П. Изменчивость состава фитоэкидистероидов в агроценозе и их роль в поражаемости растений вредителями // Сибирский экологический журнал. 2009. Т. 16. № 6. С. 829-842.

Тимофеева Т.Н., Тимофеев Н.П. Идентификация и строение эндомикоризы у трех видов экидистероид синтезирующих лекарственных растений // Перспективы развития и проблемы современной ботаники. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2010. С. 230-232.

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

Тимофеев Н.П. Химический состав и активность экидистероидов левзеи сафлоровидной из подземных и надземных частей: Мини-обзор // Химия и технология растительных веществ. Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 2017б. С. 288-289.

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

Тимофеев Н.П. Исследование витаминов в лекарственном сырье из листьев левзеи сафлоровидной фармакопейными методами // Химия и технология растительных веществ. Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 2017г. С. 286-287.

Тимофеев Н.П. Содержание витаминов в листьях левзеи сафлоровидной (на фоне экидистероидов) // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования, 2017д. № РЗ. С. 72-74.

Тимофеев Н.П. Управление биосинтезом и накоплением экидистероидов *Rhaponticum carthamoides* при культивировании / Химия и технология растительных веществ. Сыктывкар, Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, 2019а. С. 221.

Тимофеев Н.П. Эффективность азотно-фосфорных удобрений на плантациях серпухи венценосной по накоплению экидистероидов в фитомассе // Известия ФНЦО, 2019б. № 1. С. 118-121.

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

Тодоров И.Н., Митрохин Ю.И., Ефремова О.И., Сидоренко Л.И. Влияние экидистерона на биосинтез белков и нуклеиновых кислот в органах мышей // Химико-фармацевтический журнал. 2000. Т. 34. № 9. С. 3-5.

Томашко К.Х., Гуклер Р. Экологическое значение экидистероидов у морских артропод // Международное совещание по фитоэкидистероидам. Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН, 1996. С. 43-44.

Удинцев А.В., Ихалайнен А.А., Максимов В.А. Сравнительная экспериментальная оценка параметров токсичности и фармакокинетики лекарственных субстанций на основе фитостероида эктистерона // Фармакология. 2014. Т. 15. С. 250-262.

Фармстатья 2.5.0091.18. Госфармакопоя РФ, 14 изд. М.: ФЭМБ, 2018. Т. 4. С. 6360-6368.

Фитоэктистероиды. СПб.: Наука, 2003. 293 с.

Шаин С.С., Терехин А.А. Растения против стрессов. М.: Оверлей. 2002. 160 с.

Шалдаева Т. М., Высочина Г. И., Костикова В. А. Фенольные соединения и антиоксидантная активность некоторых видов *Filipendula* Mill. (*Rosaceae*) // Вестник Воронежского ГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018, № 1. С. 204-2012.

Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция. Л.: Наука, 1990. 238 с.

Albanese C., Reutens A. T., Bouzahzah B., Fu M., D'Amico M., Link T., Nicholson R., Depinho R.A., Pestel R.G. Sustained mammary gland-directed, ponasterone A-inducible expression in transgenic mice // FASEB J. 2000. No.14. P. 877-884.

Ambrosio G, Yuliandra T, Wuest B, Mazzarino M, de la Torre X, Botrè F, Diel P, Isenmann E, Parr MK. Urinary Elimination of Ecdysterone and Its Metabolites Following a Single-Dose Administration in Humans // Metabolites, 2021. V. 11. N 6. Article N: 366.

Brummitt R.K., Powell C.E. Authors of plant names: a list of authors of scientific names of plants, with recommended standard forms of their names, including abbreviations. Royal Botanic Gardens, Kew, 1992. 732 pp.

Butenandt A., Karlson P. Über die Isolierung eines metamorphose-hormones der Insekten in kristallisierter Form // Zeitschrift für Naturforschung, 1954. No.9b. P.389-391.

Das et al., 2021 Das N., Mishra S.K., Bishayee A., Ali E.S., Bishayee A. The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: An updated review // Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021. V. 11, N 7. P. 1740-1766.

Dilda P.; Foucault A.S.; Serova M.; On S.; Raynal S.; Veillet S.; Dioh W.; Lafont R. BIO101, a drug candidate targeting Mas receptor for the treatment of age-related muscle degeneration. From molecular target identification to clinical development // J. Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016. N 7. P. 655.

Dinan L., Savchenko T., Whiting P. On the distribution of phytoecdysteroids in plants // Cellular and Molecular Life Sci., 2001. V. 58. N 8. P. 1121-1132.

Dinan L, Dioh W, Veillet S, Lafont R. 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases // Biomedicines. 2021a. V. 9. N 5. Article N: 492.

Dinan L, Balducci C, Guibout L, Foucault AS, Bakrim A, Kumpun S, Girault JP, Tournette C, Dioh W, Dilda PJ, Veillet S, Lafont R. Ecdysteroid metabolism in mammals: The fate of ingested 20-hydroxyecdysone in mice and rats. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2021b, Apr 2. Article N: 105896.

Glazowska J., Kaminski M.M., Kaminski M. Chromatographic separation, determination and identification of ecdysteroids: Focus on maral root (*Rhaponticum carthamoides*, *Leuzea carthamoides*) // Journal of Separation Science. 2018. V. 41. N 23. P. 4304-4314.

Govaerts S. How many species of seed plants are there? // Taxon. 2001, Vol. 50. P. 1085-1090.

Hocks P., Wiechert R. 20-Hydroxyecdysone, isoliert aus Insekten. Tetrahedron Letters, 1966. V. 7. N 26. P. 2989-2993.

Hunyadi A., Herke I., Lengyel K.; Báthori M., Kele Z., Simon A., Tóth G., Szendrei K. Ecdysteroid-containing food supplements from *Cyanotis arachnoidea* on the European market: evidence for spinach product counterfeiting // Scientific Reports. 2016. V. 6. Article N: 37322. Dec 8.

Kibrik N.D., Reshetnyak J.A. Therapeutical approaches to sexual disadaption // European Neuropsychopharmacology, 1996. V. 6. S.4 (N 1004). P. 167.

Koudela K., Tenora J., Bajer J., Mathova A., Slama K. Simulation of growth and development in Japanese guails after oral administration of ecdysteroid-containing diet // European Journal of Entomology, 1995. V. 92. P. 349-354.

Kratky F., Opletal L., Hejhalek J., Kucharova S. Effect of 20-hydroxyecdysone on the protein synthesis of pigs // Zivocisna Vyroba, 1997. N 42. P. 445-451.

Kumpun S., Girault J.-P., Dinan L., Blais C., Mariaa A., Dauphin-Villeman C., Yingyongnarongkul B., Suksamrarn A., Lafont R. The metabolism of 20-hydroxyecdysone in mice: Relevance to pharmacological effects and gene switch applications of ecdysteroids // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2011. N 126. P. 1-9.

Lafont R., Dinan L. Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: An update. Journal of Insect Science. 2003. V. 3. N.7. 30 pp.

Lafont R., Dilda P., Dioh W., Dupont P., Signore S.D., Veillet S. 20-hydroxyecdysone extract of pharmaceutical quality, use and preparation there of. Patent France FR 3065644 A1 (Biophytis). 2020. Februar 21.

Meybeck A., Bonte F., Redziniak G. Use of an ecdysteroid for the preparation of cosmetic or dermatological compositions intended, in particular, for strengthening the water barrier function of the skin or for the preparation of a skin cell culture medium, as well as to the compositions. US Patent 5,609,873. 1997. March 11.

Nishimoto N., Shiobara Y., Inoue S.S., Fujino M., Takemoto T., Yeoh C.L., Oliveira F.D., Akisue G., Akisue M.K., Hashimoto G. Three ecdysteroid glycosides from *Pfaffia iresinoides* // Phytochemistry, 1988. N. 27. P. 1665-1668.

Purser D.B., Baker S.K. Ecdysones used to improve productivity of ruminants. US Patent 5,922,702. 1999. July 13.

Selepcova L., Sommer A., Vargova M. Effect of feeding on a diet containing varying amounts of *Rhaponticum carthamoides* hay meall on selected morphological parametrs // European Journal of Entomology, 1995. V. 92. P. 391-397.

Shibuya T., Ario T., Fukuda S. Composition. US Patent 6,224,872. 2001. May 1.

Shikov A.N., Narkevich I.A., Flisyuk E.V., Luzhanin V.G., Pozharitskaya O.N. Medicinal plants from the 14th edition of the Russian Pharmacopoeia, recent updates // Journal of Ethnopharmacology, 2021. V. 268. 2021. Article N: 113685.

Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathova A. Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in Japanese quail // Experientia, 1996. Vol.52. No.7. P.702-706.

Slama K. Vitamin D1 versus ecdysteroids: Growth effects on cell regeneration and malignant growth in insects are similar to those in humans // Eur. J. Entomol., 2019. V. 116. P. 16-32.

Tóth N., Hunyadi A., Báthori M., Zádor E. Phytoecdysteroids and vitamin D analogues--similarities in structure and mode of action // Current medicinal chemistry, 2010. V. 17. N 18. P. 1974-1994.

Tsitsimpikou C., Tsamis G.D., Siskos P.A., Spyridaki M.H., Georgakopoulos C.G. Study of excretion of ecdysterone in human urine // Rapid Commun Mass Spectrom. 2001. Vol.15. No.19. P.1796-1801.

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

Zibareva L. Distribution and levels of phytoecdysteroids in plants of the genus *Silene* during development // Arch Insect Biochem Physiol. 2000. V. 43. N 1. P. 1-8.

**А. А. Ивановский, Н. П. Тимофеев,
Н. А. Латушкина**

**РАСТЕНИЯ КАК ИСТОЧНИК
ФИТОБИОТИКОВ И ФАРМПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЖИВОТНЫХ**



**Александр Александрович Ивановский,
Николай Петрович Тимофеев,
Наталья Александровна Латушкина**

**РАСТЕНИЯ КАК ИСТОЧНИК ФИТОБИОТИКОВ
И ФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ**

Подписано к печати 25 марта 2022 г.
Формат 60x84^{1/16}. Бумага офсетная.
Усл. печ. 7,90.
Тираж 100 экз. Заказ 3.

Отпечатано с оригинал-макета
Типография ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока
610007, г. Киров, ул. Ленина, 166а