

Тимофеев Н.П. Левзея сафлоровидная: проблемы интродукции и перспективы использования в качестве биологически активных добавок / Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Сборник научных трудов. – Москва, РАЕН, 2001, Вып. 5. – С. 108-134

ЛЕВЗЕЯ САФЛОРОВИДНАЯ: ПРОБЛЕМЫ ИНТРОДУКЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК

Тимофеев Н.П.

КХ «БИО», г. Коряжма

Левзея сафлоровидная – *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Ijijin – растение редкое и исчезающее, обладающее уникальными свойствами. Содержит биостимуляторы – фитоэкдистероиды и занимает выдающееся место среди других адаптогенов по способности предупреждать начало развития множества болезней, эффективно снимать чрезвычайно широкий круг патологий.

Применение препаратов левзеи не имеет возрастных и сезонных ограничений. Безопасность и отсутствие побочных эффектов при их использовании выдержало испытание временем пяти тысячелетий в практике восточной медицины. Немаловажно и то, что они прекрасно сочетаются с классическими медикаментозными средствами. Пищевые добавки из левзеи используются как антидепрессанты и иммуно-стимуляторы, концентраторы психической энергии, физической и половой силы, в качестве противошоковых, антиболевых и ранозаживляющих средств.

Являясь причиной анаболического эффекта у позвоночных, стимулируя биосинтез протеина в мышечных тканях. Применяются в качестве средств высокой технологий во многих отраслях медицины, биотехнологии и сельского хозяйства. До сих пор причиной недоступности для широких масс было отсутствие культивируемой сырьевой базы.

Сегодня разработаны технологии, способствующие естественному биосинтезу экдистероидов в искусственном ценозе; устранены проблемы, ведущие к утрате высокоактивных фракций в процессе заготовки и переработки. Созданы новые, обладающие высочайшей активностью фармпрепараты (суточные дозы – 0.5-10.0 мкг/кг биомассы или 10^{-12} ... 10^{-11} М по 20-гидроксизекдуизону).

Введение

Современная медицина кажется нам всемогущей. Сведения о десятках тысяч болезней и сотнях тысяч симптомов, использование последних достижений химии и физики, делающими еще более дифференцированными и трудно понимаемыми процессы, происходящие в организме. Бесконечной чередой мелькают новые лекарства. И кажется, что нет предела совершенства новых препаратов. Мы приобретаем предлагаемые нам средства, не ведая об истинной их действенности, но веруя, что эти еще лучше, чем те, что были вчера. Но человеку уже много миллионов лет и биология его не меняется ежедневно. Значит, суть не в изобретении новых лекарств, а в несовершенстве старых. Давайте вспомним, много ли средств, которые появились два-три года, десять лет назад и были бы эффективны и сегодня. Их совсем немного, и все они простые вещества.

А есть ли на свете уникальные вещи из фармакопеи, которые находятся в употреблении человека века и даже тысячелетия? Каждый ответит, что если и есть, то их единицы. Одна из них – левзея, неувядаемая “легенда восточной медицины”, которому ученые предсказывают “будущее зеленой медицины XXI века” (Slama, 1993).

Ботаническое начало растений рода *Rhaponticum* уходит корнями в глубины древней восточной медицины, где они практиковались еще более пяти тысяч лет назад под названием Лоуш (Guo и Lou, 1992). Среди трех видов наибольшую известность приобрела левзея сафлоровидная – *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin, отнесенный к категории редких, уязвимых и исчезающих (Соболевская, 1991; Флора Сибири, 1997). Это многолетнее (до 75-150 лет) травянистое, полурозеточное растение, обитающее в субальпийских высокогорных лугах (Постников, 1995).

Фармакологическое использование левзеи не прерывалось со времен древней китайской, тибетской и монгольской медици-

ны до наших дней. В разные времена и в разных местах она была известна также под наименованием *Sinops*, *Radix Echinopsis*, *Cnicus*, *Stemmacantha*, *Leuzeae*, рапонтик, рапонтикум, маралий корень, большоголовник. В народной медицине народов Сибири и Монголии входит в состав сборов, употребляемых при болезнях легких, почек, желтухе, лихорадке и ангине (Red Book of Mongolia, 1987). Препараты левзеи занесены в Государственный реестр лекарственных средств (Лекарственные растения и сырье, 1995).

Экстракты ее используются в качестве тонизирующего и стимулирующего средства при функциональных расстройствах нервной системы, умственном и физическом утомлении, ослаблении функций разных органов, как средство от болезней сердечно-сосудистой системы, эндокринных патологий (Машковский, 1993; Рабинович, 2000).

Наибольшую знаменитость левзея приобрела в последние десятилетия в качестве адаптогена – широко известно ее стимулирующее действие, как на центральную нервную систему, так и функции организма в целом. Адаптогены, не оказывая резко выраженного влияния, наиболее эффективны при пограничных расстройствах, в качестве средств поддерживающей терапии, при перенапряжении и перенесенных заболеваниях, общем ослаблении организма – при различных патологиях они восстанавливают нарушенные его функции до оптимальных уровней, устраняя беспорядки в обмене веществ и энергии. Повышают эффективность функционирования внутренних регуляторов гомеостаза и ставят предупреждающий заслон отклонениям в организме от нормы. Значительно увеличивают выносливость человека в процессе физических и психических нагрузок, защищают организм, в том числе мозг, от вредных воздействий на клеточном уровне (Брехман, 1980; Hobbs, 1996).

Препараты левзеи малотоксичны, при соблюдении необходимых условий хорошо переносятся больными, в том числе людьми пожилого возраста. Во врачебной практике имеют преимущество перед другими средствами как растительного (женьшень, элеутерококк, лимонник, солодка, родиола, эхинацея, сума и т.д.), так и синтетического происхождения по эффективности действия, возможностью использования при широком круге патологий (Яковлев и др., 1990; Новиков и др., 1992; Miller, 1998). Применение их не имеет возрастных и се-

зонных ограничений, допускается многократная передозировка без последствий.

Лечебное действие “живой легенды восточной медицины”, а также безопасность и отсутствие побочных эффектов при применении, выдержавшее испытание временем, послужили стимулом для углубленных научных исследований. В конце 20-х годов были начаты первые работы по переносу вида в культуру, а в 40-50-е годы его фармакологическое и клиническое изучение (Кушке и Алешкина, 1955; Положий и Некратова, 1986).

Особую популярность левзея завоевала в 90-е годы в странах Запада, где было положено начало ее использования широкими массами населения в качестве пищевой добавки. На потребительском рынке присутствуют разносторонние по практическому приложению коммерческие продукты фирм *Gero Vita*, *Natural Elixir*, *LifeScience Technologies*, *Cytodyne Technologies*, *Mirra*, и т.д., базирующиеся на извлечениях из корневищ левзеи и различающихся небольшими изменениями в формулах биопрепаратов.

1. УНИКАЛЬНОСТЬ РАСТЕНИЯ-АДАПТОГЕНА

1.1. Действующие вещества – эддистероиды

В последние годы левзея интенсивно исследуется для выявления природы химических соединений. Обнаружено, что уникальная биологическая активность растения определяется сочетанием комплекса веществ, среди которых идентифицированы: моно- и полисахариды, инулин, органические кислоты, стероиды, фитостероиды, сапонины, тритерпеновые (рапонтикозиды), витамины, полиацетиленовые соединения, каучук, фенолкарбоновые кислоты и их производные, лигнин, катехины, дубильные вещества, хиноны, эфирное масло, алкалоиды, кумарины, флавоноиды, антоцианы, жирное масло, воска, липиды (Растительные ресурсы, 1993; Головкин и др., 1996), а также камеди, кристаллы щавелевокислого кальция, соли фосфорной кислоты, макро- и микроэлементы.

Наиболее значимыми из них являются фитостероиды (Балтаев и Абубакиров, 1987; Балтаев, 2000), где основная массовая доля приходится на 20-гидроксистерон (20E, *ecdysterone*, *beta-ecdysone*, *crustecdysone*; приложение 1). 20-гидроксистерон присутствует во всех органах растения (Ахрем и Ковганко, 1989; Володин и др., 1993) и является причиной разнообразных физиологических эффектов в организме

человека и теплокровных животных. Были поставлены специальные эксперименты, в которых использовались неочищенные надземные части растений левзеи параллельно с извлеченными из этих же элементов сырья химически чистыми экидистероидами (Slama и др., 1996). Результаты показали, что ответственным за физиологическую реакцию являются последние.

Кроме основного, растения содержат целый набор – “коктейль” минорных экидистеронидов (*интегристерон*, *полипидин*, *рапистерон*, *инокостерон* и их производные и т.д.). Множественность форм экидистеронидов сопровождается конъюгацией их с другими продуктами вторичного метаболизма: неорганическими (сульфаты, фосфаты) и органическими кислотами (ацетаты, бензоаты, соли коричной кислоты), сахарами и т.д. Также всегда присутствуют отклонения от стандартных структур в виде пространственных изомеров, дополнительных двойных связей, окси-групп и гидроксильных группировок в различных позициях стероидного ядра и боковых цепях (Лафон, 1998; Golbraikh A. и др., 2001).

Предполагается, что возможно существуют любые комбинации этих изменений в виде тысяч различных молекул, определяющих уникальную биологическую активность неочищенных экстрактов. Как следствие, экстракты в сравнении с высокоочищенными лекарственными препаратами обладают намного более высокой активностью.

Установлено преимущество неочищенных экстрактов левзеи по сравнению с таблетированными из 20-гидроксиэкидизона лекарственными препаратами, производимых различными предприятиями и фирмами России, Узбекистана и США (Володин и др., 1996; Тимофеев и Ивановский, 1996а). Даже отходы фармпроизводства могут быть повторно использованы в качестве сырья для создания новых лекарственных средств (Колхир и др., 1996).

Последние научные разработки в области биоорганической химии направлены на обратное “восстановление исходного состояния экидистеронидов”. Так, например, искусственное введение ацетильных групп в молекулу 20-гидроксиэкидизона значительно повышает антимикробную и ранозаживляющую активность этих ацетатов (Володин и др., 1999). Разработаны методы синтеза ацильных производных 20-гидроксиэкидизона, различающихся числом, положением и природой заместителей, с последующим включением в липосомы (Пшунетлева, 2000).

Японские исследователи для повышения биологической активности предлагают использовать в одном из своих патентов (косметическое средство для роста волос) выборочную комбинацию из 117 различных фитоэкдистероидов и их производных (Tsuji и др., 1999).

1.2. Физиологическая активность

Прошло уже 45 лет с момента первого открытия экдистероидов, в том числе 35 лет в растениях, а вопрос о роли их в природе до сих пор остается открытым, являясь одной из самых интригующих загадок для исследователей. Ими занимаются десятки научных лабораторий мира, проводятся международные симпозиумы и конференции по обмену опытом, но неизвестного не становится меньше.

Экдистероиды принимают участие в жизнедеятельности почти всех классов живых организмов, выполняя множественные функции. В большинстве случаев они передаются от растений, где осуществляется их биосинтез, нижеследующим звеньям пищевой цепочки. Доподлинно известно лишь то, что 20-гидроксизэкдизон является истинным гормоном линьки для членистоногих (насекомых и ракообразных).

Некоторые морские обитатели секретируют их в качестве средств защиты и нападения. В отношении млекопитающих, человека и растений они выполняют некоторую универсальную гормоноподобную роль, но не являются ими. Экдистероиды скорее регулируют баланс гормонов и занимают место в иерархии биологически активных веществ область выше, чем последние.

Самое важное – они обеспечивают рост и развитие организмов, а также играют большую роль в межвидовых взаимоотношениях. Иными словами, эффект их проявляется в координации функций жизнедеятельности как одной, отдельно взятой особи, так и множества различных компонентов в экосистеме.

После введения в организм экдистероиды распространяются в потоке крови по внутренним органам и вызывают быстрые, в течение нескольких минут, а также медленные, длящиеся 2-3 суток, эффекты. При подкожном введении элиминация начинается через 4-10 мин, через 2 часа радиоактивная метка в крови не обнаруживается. При оральном введении всасывание более медленное.

Выделительный путь сквозной через печень, кишечник и кал (частично мочу). Через сутки после приема 20-гидроксизидизон полностью выводится из организма (Lafont и др., 1988). Они не разрушаются под воздействием кислотно-щелочного содержимого пищеварительного тракта и не оказывают отрицательного влияния на ее обитателей, т.е. ассоциации микроорганизмов (Selepcova, 1993). Последствие, после прохождения разового курса длительностью 7-10 дней, составляет до 2-х месяцев (Яковлев и др., 1990).

Перечень терапевтических показаний, при которых наблюдается положительное воздействие отваров, экстрактов, настоев и биопрепаратов из левзеи, весьма велик и разнообразен. Экдистероидсодержащие препараты регулируют минеральный, углеводный, липидный и белковый обмен, проявляют антиоксидантные и противорадикальные свойства (Осинская и др., 1992; Кузьменко и др., 1999).

Они нормализуют уровень глюкозы в крови, что применяется при лечении сахарного диабета (Молоковский и др., 1989; Takahashi и Nishimoto, 1992); уменьшают содержание холестерина (Uchiyama и Yoshida, 1974; Миронова и др., 1982); снимают воспаление печени при токсическом гепатите (Сыров и др., 1986). Экдистероидсодержащие препараты дублируют действие витамина Д₃, проявляя антирахитическое действие (Ахмед И., 1993).

Экстракты левзеи положительно влияют на улучшение памяти и запоминание информации (Moshartof, 1987), выводят из алкогольного депрессивного состояния (Ипатов, 1995). Могут применяться при лечении атеросклероза и эпилепсии (Ryosuke Napaуа и др., 1997). Тормозят развитие опухолей (Беспалов и др., 1992; Бочарова, 1999), по противовоспалительным свойствам эффективнее многих синтетических препаратов (Курмуков и Сыров, 1988).

Действуют эффективно при отравлениях хлорорганическими соединениями и тяжелыми металлами (Чабанный и др., 1994). Эффективны при болезнях кровеносной системы (Вершинина, 1967), усиливают кроветворную функцию, улучшают коронарный кровоток через снижение вязкости содержимого и расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и внутренних органов; при критических состояниях восстанавливают нормальный пульс, помогают при аритмии, ишемической бо-

лезни сердца, приступов стенокардии, от инфаркта миокарда (Сыров и др., 1997; Opletal и др., 1997).

Применение левзеи в течение 5-10 дней вызывает развитие неспецифической сопротивляемости организма к действию неблагоприятных факторов физической, химической и биологической природы, что является перспективным направлением для восстановления или перестройки иммунной системы человека (Lamer-Zagawska, 1996), развития гуморального иммунитета (Азизов и др., 1997).

У здорового человека при приеме увеличивается порог защиты организма от вредного воздействия стресса, переохлаждения, перегревания, загазованности, шума, влажности, изменения атмосферного давления, облучения ионизирующей радиацией, агрессии патогенной микрофлоры и т.д. Повышается активность элементов защитной системы крови: лимфоцитов и нейтрофилов (Trenin S., Volodin V., 1999); усиливаются функции фагоцитоза (Сахибов и др., 1989; Кузьмицкий и др., 1990).

Экдистероиды являются причиной анаболического эффекта у позвоночных, стимулируя биосинтез прогеина в тканях печени, почках, мускульных тканях (Otake и др., 1969; Сыров и Курмуков, 1976; Айзиков и др., 1978). Это свойство широко используется в профессиональном спорте для достижения высоких показателей (Chetmnykh и др., 1988; Гайджиева и др., 1995).

В отличие от синтетических стероидов, высокая расположенность к синтезу белка при их приеме (в частности, 20-гидроксиэкдизона) не сопровождается опасными для жизни последствиями. Это оказалось достойной такому популярному, но запрещенному из-за своей токсичности средству, как *дианабол* (*methandrostenolon*, *anabol*, *reforfit*, *nerobol*, *pronabol* и т.д.), используемого в скоростных и силовых видах спорта (Сыров и др., 1997; Португалов, 1997).

1.3. Сфера использования препаратов левзеи

Проблемы здоровья современного человека заключены в утрате естественной устойчивости организма к комплексу неблагоприятных и вредных факторов среды обитания. Значительная роль в снижении иммунитета принадлежит стрессовым ситуациям и нервным перегрузкам в социальной жизни. Источниками патологических состояний являются также: экстремальные факторы промышленных технологий, высокий уро-

вень напряженности составляющих внешней среды – это химическое загрязнение, дефицит естественного освещения, резкие изменения фотопериода, воздействия магнитного индекса Земли, электромагнитное космическое излучение.

Эти факторы ведут к ослаблению защитных функций организма, явным и скрытым формам заболеваний, во многих случаях к преждевременной старости и смертности. Классические медикаментозные средства прямого и сверхсильного воздействия зачастую не в состоянии вывести организм из состояния патологии.

Жесткие терапевтические воздействия приводят к развитию других побочных эффектов и осложнениям, зависимости человека от препарата, выходу патологии на новый уровень с утяжелением процесса. Между тем повышение неспецифической резистентности успешно решается через применение иммуностимулирующих средств природного происхождения. Особое положение среди них занимают растения, продуцирующие фитостероиды в качестве вторичных метаболитов.

В официальной медицине нашли применение лишь несколько лекарственных средств из левзеи, все они изготовлены из корневищ: спиртовой экстракт на 70 % этиловом спирте, таблетки из тонкоизмельченного корня в чистом виде и смеси с микрокристаллической целлюлозой. Химически чистая субстанция (20-гидроксиэкдизон), извлекаемая из корней левзеи в виде белого с кремоватым оттенком кристаллического порошка, была запатентована под наименованием "экдистен" (Абубакиров и др., 1980).

В дальнейшем она послужила для приготовления лекарственной формы, а также начинкой для разнообразных по форме и содержанию биологически активных добавок. Клинические испытания в острых опытах показали, что даже самые большие дозы 20-гидроксиэкдизона не вызывают смертности животных. Порог LD_{50} , с которого начинаются некоторые негативные реакции организма, варьирует в пределах от 6 до 9 г/кг массы тела (Matsuda и др., 1970; Ogawa и др., 1974). Последнее обстоятельство, делая его безопасным для потребления, открыло новые пути для использования в качестве пищевой добавки.

Потребителями экдистероидсодержащих средств из левзеи являются следующие сегменты рынка, ориентированные на:

а) здоровье человека (антидепрессанты и иммуностимуляторы, секс-комфорт, сжигатели жира, противошоковые, антиболевые и ранозаживляющие средства);

б) физическую культуру и спорт (профессиональный и любительский, культуризм),

в) косметические и парфюмерные изделия;

г) использование в качестве спецсредств (эликсиры бестрашия, концентраторы психической энергии, антигипнотические и противоснотворные средства);

д) наукоемкие отрасли биотехнологии (генная инженерия, пересадка органов, микробиология);

е) отрасли, связанные с производством животноводческой продукции (мясо-молочное, пушное звероводство, шелководство, пчеловодство), а также конный спорт;

ж) защиту урожая растениеводческой продукции от насекомых вредителей (плодовое садоводство, лесная и амбарная энтомология);

з) применение в качестве антипаразитарных средств;

и) использование в качестве регуляторов роста и развития растений.

Экдистероидсодержащие препараты могут быть представлены во множестве клонов. В качестве компонентов выступают экстракты других адаптогенных, витаминоносных и эфиромасличных растений, микро- и макроэлементы, шоколад, ваниль, липиды, мед, цветочная пыльца, нейтральные наполнители.

По форме выпуска возможны препараты в виде таблеток, капсул, жидкого во флаконах и сухого фиточая, экстрактов, напитков, кремов, бальзамов, лосьонов и шампуней, тонизирующих безалкогольных и водочных напитков. Методы введения человеку самые разнообразные: орально, внутримышечно, внутривенно, массаж, ванны, ингаляции, аромалампа. Для домашних животных они включаются в состав комбикормов, кормовых оздоровительных добавок или используются как ветпрепараты.

Основной массе населения препараты левзеи необходимы для поддержания общего тонуса организма, устранения расстройств, связанных с нарушением обмена веществ и менструального цикла, реабилитации в послеоперационный период, выздоравливания после тяжелой болезни. Прием в качестве пищевых добавок снимает раздражительность, неврозы, психоастенические состояния, гипервозбудимость и вялость, боязнь,

испуг и страх. Важным свойством является способность подавлять любую боль в организме, в какой бы точке она не локализовалась. Эффективно использование левзеи в домашних условиях для быстрого отрезвления при алкогольном опьянении, от избавления от последствий пищевого отравления, для нормализации артериального давления и уровня сахара в крови, ускоренного заживления ран и переломов костей.

В них нуждаются работники умственного труда, деятельность которых связана с необходимостью запоминания большого массива информации, сосредоточения внимания и проявления точности, преодоления логических трудностей. Прием левзеи позволяет как бы "предугадывать события", что объясняется интенсивной аналитической деятельностью мозга, не отвлекаемой на посторонние раздражители.

Оправдано ее использование службами чрезвычайных ситуаций, когда работу необходимо вести в напряженной психо-эмоциональной обстановке, связанной с действием сильных раздражителей, дефицита времени и недостатка (избытка) информации.

Биологически активные добавки из левзеи предназначены для приобретения силы и выносливости в профессиональном спорте, для наращивания мышечных волокон в бодибилдинге. Механизм действия в данном случае обусловлен активным влиянием 20-гидроксизидизона на метаболические процессы, связанные с синтезом белка и расходом энергии на клеточном уровне, что эффективно сказывается на устранении усталости мышц в ходе напряженных физических нагрузок (Гаджиева и др., 1995). Это же является причиной сжигания излишнего жира в организме.

Наряду со спортивной, адаптогены важное место занимают в морской, космической и военной медицине для преодоления запредельных физических и интеллектуальных нагрузок у нормального здорового человека (Сейфулла, 1994). Позволяя многократно концентрировать психическую энергию, утончая работу органов чувств и не поддаваться действию сна, препараты из левзеи могут служить основой "эликсиров бесстрашия". Левзея – незаменимое средство снятия усталости для грибников, ягодников, туристов и дачников.

Благоприятное влияние на психо-эмоциональное состояние личности, сердечно-сосудистую систему и динамическую работоспособность организма лежит в основе препаратов для улуч-

шения половой функции и усиления либидо. Левзея является одним из лучших средств для восстановления и поддержания половой активности, устраняет фригидность и расстройство потенции. У женщин улучшаются репродуктивные функции (способность к зачатию и рождению полноценного потомства).

Исходя из свойств экидистероидов усиливать циркуляцию крови в капиллярных сосудах, улучшать их физический и химический состав, ускорять регенерацию клеток эпидермиса и роговицы (Meubeck и др., 1997; Ковлер и др., 1998), левзея может использоваться в косметических изделиях для усиления роста (восстановления) волос, заживления ран и яв, лечения ожогов, устранения морщин, омоложения и защиты кожи от ультрафиолетового солнечного облучения. Запатентовано использование экидистероидов в составе культуральной среды клеток, используемых при трансплантации человеческих органов и кожи (Tsujii и др., 1999).

В последнее время, основываясь на идентичности 20-гидроксизекдизона ключевому гормону линьки насекомых, ведутся интенсивные научные работы по созданию антипаразитарных средств для борьбы с вредными членистоногими и нематодами. Недавно появились в продаже экологически чистые инсектициды нового поколения компании Rohm and Haas, в частности Confim 2F, Confim 240, предназначенные для борьбы с гусеницами яблонной плодожорки и личинками листогрызущих вредителей в плодовых садах.

Левзея – идеальное, проверенное практикой средство для интенсификации животноводства (Моисеев и др., 1963; Кудзинай и др., 1980; Тимофеев, 1999а). Используется в производстве пушнины, при содержании крупного и мелкого рогатого скота, птиц, в конном спорте. Применяется в составе кормовых добавок как биостимулятор, служит для увеличения надоев молока и среднесуточных приростов (на 35-40%), устранения смертности нарождающегося молодняка у любых видов животных и птиц (в 2.1 раза). Ее применение устраняет яловость и сокращает сервис-период у домашнего скота (Кочанов и др., 1994), увеличивает силу пчелиной семьи.

Еще одна сфера, где могут быть использованы препараты левзеи – в качестве регуляторов роста и развития растений. По химической структуре экидистероиды являются ближайшими аналогами брассиностероидов, нового класса фитогормонов. Неочищенные экстракты, содержащие модифицированные

формы экистероидов, обладают более значительно высокой активностью, чем химически чистый 20-гидроксиэкизон.

Фактически они интегрируют в себе положительные свойства нескольких классов фитогормонов: повышают всхожесть семян, способствуют развитию мощного фотосинтетического аппарата, придают устойчивость к заморозкам и фитопатогенам. Биопрепараты левзеи значительно увеличивают продуктивность растений как с единицы площади, так и долю выхода товарной продукции [Тимофеев, 1999б].

2. ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

2.1. Сырьевая база экистероидсодержащих препаратов

Коммерческие препараты, базирующиеся на химически чистом 20-гидроксиэкизоне (экистен, ратибол, леветон, Русс-Олимпик, Prime 1, Prime Plus, Triboxin, Cytodin ZM, FirmEase и т.д.) в сравнении с корневищами оказались очень удобным для потребления, но чрезвычайно дорогими и недоступными для широких масс населения. Минимальная дневная доза его обходится человеку \$ 1.2-1.5, а максимальная на порядок выше.

В последнее время дефицит лекарственного сырья левзеи вынудил разработчиков препаратов использовать 20-гидроксиэкизон, извлеченный из других экистероидсодержащих растений. Привлекаются такие виды, как *Pfafia paniculata* (сума), *Polypodium vulgare* (папоротник), *Polypodium decumanum*, *Serratula coronata* (серпуха), а также ведутся научные изыскания по видам из родов *Silene*, *Lychnis*, *Ajuga*, *Paris*, *Helleborus* (смолевка, живучка, вороний глаз, морозник) и т.д.

В большинстве случаев (кроме серпухи) это мелкие травы, растущие рассеянно в тенистых таежных лесах и оврагах, по тенистым берегам болот России, или же в топях джунглей Амазонки. В качестве лекарственного сырья у них используются выкапываемые из земли корневища или выдергиваемая из земли надземная часть. Некоторые травы весьма ядовиты, другие не рекомендованы в качестве лекарственных растений.

По величине продуктивности, технологичности возделывания и переработки, содержанию экистероидов в массовых органах эти растения не могут составить конкуренции левзее. То, что чрезвычайно важно для познания путей биосинтеза экистероидов в научном плане, в ближайшем будущем не имеет перспектив для промышленного производства фармпрепаратов. Даже в случае, когда какая-нибудь культура рекомендова-

на для возделывания, нет оснований утверждать, что препараты из растений-заменителей будут обладают такой же силой биологической активности, как и изготовленные из левзеи.

Как было отмечено выше, физиологический эффект лекарственного сырья определяется сочетанием в нем не только химически чистого 20-гидроксиэкдизона, но и тысячами других модифицированных компонентов. Жалобы на непостоянство биологической активности экдистероидсодержащих препаратов, присутствующие на Интернет-страницах, могут быть связаны с привлечением альтернативных источников.

Добавим, что химическим путем экдистероиды не синтезируются; хотя теоретически процесс и осуществим, но обходится он весьма дорого. Достаточно хорошо разработаны биохимические технологии по извлечению его из растительных материалов. На международном рынке 20-гидроксиэкдизон при химической чистоте свыше 95 % предлагается по цене 3.5-6.0 у.е. за 1 мг (фирмы *Aldrich-Sigma*, *Latoxan*, *Northen Biochemical Company*).

Поэтому, исходя из целого ряда причин практического характера, считается общепринятым, что левзея среди экдистероидсодержащих видов растений занимает выдающее положение и реальной замены ему не существует (Сыров, 1994; Странски и др., 1998). Сегодня большой спрос на мировом рынке остро поставил вопрос о необходимости иметь культивируемую сырьевую базу левзеи для нужд фармпромышленности.

2.2. Надземная фитомасса вместо корней

Заглядывая в страницы истории, нужно отметить, что левзея в качестве источника уникальных фармпрепаратов начала изучаться научными учреждениями еще с 1927 года (Положий и Некратова, 1986). Потенциал ее достойно был оценен, но к сожалению, как и другие растения-адаптогены, она не была успешно введена в клинику (Rege и др., 1999). Причины здесь кроются в следующем:

1. На субальпийских высокогорных лугах невозможна заготовка надземной биомассы растений. Поэтому на предприятиях по производству препаратов левзеи в качестве сырья использовались только подземные органы, из-за чего площадь последних катастрофически сократился (Постников, 1995, Некратова, 1998).

2. Использование корневищ не технологично в промышленном производстве. Кроме того, используемые дозы действующего вещества 20-гидроксизекдизона (10-20 мг/кг массы тела), в масштабной деятельности требуют ежегодного уничтожения сотен тысяч и даже миллионов гектаров площадей (Тимофеев, 2000а).

3. Создание сырьевой базы экистероидсодержащих растений, культивирование их сопряжено с немалыми трудностями; общепринятые технологии здесь не подходят, а возможность отчуждения продукции возникает только через 3-4 года после закладки агропопуляции (Постников, 1999; Мишуров и Тимофеев, 1999). Существуют большие проблемы по выживаемости в ценозе, получения качественных семян, не позволяющими создавать крупные промышленные плантации (Черник, 1983; Трулевич, 1991; Тимофеев, 1997а). Длительность жизни растения сокращается в культуре в 10-15 раз от природной нормы.

4. Процессы заготовки и сушки и хранения сырья сопровождаются значительными потерями действующих веществ, что многократно повышает стоимость химического и удешевляет значимость растительного продукта (Тимофеев и Володин, 1996б). Вид во время переработки теряет исходную активность.

Из приведенного краткого проблемного анализа можно констатировать, что требуется разработка новых фармпрепаратов из левзеи, которые разрешили бы существующий круг проблем, исходя из следующего подхода:

- в основе всей технологии должны лежать источники ежегодно возобновляемого сырья, которыми могут быть только надземные части растений;

- сроки отчуждения должны характеризоваться сочетанием максимального уровня урожайности с высокой концентрацией экистероидов в фитомассе;

- используемые методы заготовки, режимы сушки и хранения обязаны гарантировать сохранность целевых веществ, особенно мобильных высокоактивных фракций;

- нужна оптимизация использования лекарственного сырья в сторону минимизации доз.

Таким образом, в масштабном производстве лекарственного растительного сырья неперспективно ориентироваться на использование корневищ. Научные исследования должны быть направлены на разработку новых фармсредств из надземной

фитомассы, на оптимизацию используемых доз и удешевление конечного продукта.

2.3. Проблемы технологии производства лекарственного сырья

Из надземных частей левзеи, хотя они по биологической активности не уступают корневищам, не существует официальных фармсредств, кроме как препарата в виде зеленого чая "*Maralal*" (*Herba leuzeae*), выпускаемого в Чехии (Kren и др., 1992). Изучение влияния надземной фитомассы левзеи на животных ранее уже проводились в бывшем СССР и за рубежом. В экспериментах была доказана их нетоксичность в дозах, достигающих до 0.3-0.5 кг сухого вещества на 1 кг массы тела (Koudela и др., 1995; Selepcova и др., 1995).

Крысы могут жить на рационе, состоящей из 50 % травяной муки левзеи. В длительных опытах, когда измельченные зеленые части растений использовались в рационах, неблагоприятных эффектов размножения не было.

Экдистероиды содержатся во всех органах левзеи и уровень их концентрации может служить одним из важнейших характеристик качества лекарственного сырья. Накопление экдистероидов в различных элементах фитомассы зависит от сочетания множества факторов, довольно часто процесс противоположен деятельности человека. Спектр разброса абсолютных концентраций 20-гидроксиэкдизона в растительном сырье наблюдается в пределах от 0.022 до 0.87 %.

Довольно часто в ней присутствует лишь жестко связанная с клеточными молекулярными структурами малоактивная фракция экдистероидов, и отсутствует высокоактивная мобильная часть. Поэтому, если исходить из концентрации действующего вещества, эмпирические дозы использования соответствуют классической дозе "жесткого" 20-гидроксиэкдизона (5-20 мг/кг) и поэтому, как и в случае использования корневищ, неприменимы в масштабном производстве.

Задача производителя лекарственного сырья состоит в том, чтобы: а) создать условия в ценозе, благоприятствующие естественному биосинтезу и накоплению физиологически активных фракций экдистероидов в определенных органах растений; б) сохранить исходное содержание целевых веществ в сырье во время процессов заготовки и консервации; в) обеспечить технологическую долговечность конечного продукта, т.е. миними-

зировать потери действующих веществ во время хранения (Тимофеев, 2001).

В оптимальных условиях возделывания выход на устойчивый уровень концентрации фитоэкдистероидов достигается с 4-5-го года жизни. На содержание их в массовых органах оказывают влияние погодные и климатические условия: температура воздуха, спектральный состав света, атмосферное и почвенное увлажнение, стрессовые факторы. Важное место занимает фактор реутилизации, при котором содержание целевых веществ в фитомассе может оказаться на 25-60 % выше.

После биосинтеза происходит перераспределение экдистероидов в пределах вегетативных и генеративных органов, а затем отток в корневую систему и сброс в почву. Агротехнические приемы (сроки, кратность и нормы отчуждения биомассы, виды удобрений, междурядные обработки) оказывают заметное влияние на величину концентрации и градиент распределения экдистероидов по различным сферам.

Для экдистероидсодержащего сырья характерна сильная трофическая зависимость сохранности действующих веществ, предопределяемая возрастом растений, климатическими условиями выращивания, способом уборки, элементным составом сырья. Общепринятые методы переработки не обеспечивают сохранность действующих веществ. Кинетика сушки растительного материала, отличающегося высокой влагоудерживающей способностью, прямо пропорциональна физической структуре, но последняя отрицательно коррелирует с сохранностью экдистероидов.

В целом технология переработки, применяемое оборудование и режимы вызывают многократное варьирование уровня их содержания. Срок хранения продукта зависит, кроме условий возделывания, обработки и способа консервирования, также и от вида упаковки, состава газовой смеси, его физической структуры (содержание 20-гидроксиэкдизона может колебаться в пределах от 0,004 до 0,460 %).

3. ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ – В ПРОИЗВОДСТВО

3.1. Фармпрепараты нового поколения

В последние годы разработаны научные основы создания агропулаций левзеи в качестве промышленно возделываемого лекарственного растения. Установлены особенности жизненного цикла; факторы устойчивости в ценозе; структура биомас-

сы и динамика накопления экдистероидов в отдельных органах и онтогенезе; определены оптимальные сроки и методы заготовки, режимы переработки растительного материала; экономические составляющие производства (Тимофеев и др., 1996-2001). Все это открывает возможности для разработки новых, обладающих высокой анаболической и иммуно-стимулирующей активностью дешевых фармпрепаратов из надземной биомассы левзеи (приложение 2). В частности, созданы первые два препарата нового поколения – **“БИОИНФУЗИН”** и **“БЦА-ФИТО”**.

“БИОИНФУЗИН” предназначен для внутримышечного и внутривенного введения. Применяется для повышения общей резистентности организма в период патологических состояний различной этиологии, усиления половой активности, лечения респираторных заболеваний. Особенность механизма действия – стимулирующая активность малых и ингибирующее действие больших доз на пролиферативные процессы в организме. Препарат оказывает сильный биостимулирующий эффект на организм (Ивановский, 2000). Об этом свидетельствуют такие показатели естественной резистентности в сыворотке крови, как общий белок и его фракции, лизоцимная, бактерицидная, нейтрофильная и антителообразующая, фагоцитарная активность клеток.

Рост всех исследуемых показателей на 7-й день в сравнении с контролем составляет в среднем на 15-30 % и более. Биологическая активность, выявленная через показатели антителообразующих клеток селезенки и гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови, превосходит контрольные цифры в 1,5-2 раза. Анаболический эффект при однократном использовании равен 10-12 %.

Кратность при внутривенном введении – 1 раз в сутки, длительность курса 5-7 дней. Дозы составляют 0.02-0.05 мл/кг. При внутримышечном введении ежедневные дозы в 2 раза выше. Суточные дозы по 20-гидроксиэкдизону равны 0.1-0.5 мкг/кг (10^{-12} ... $2 \cdot 10^{-13}$ М). LD_{50} в опытах на острую токсичность равнялась 9.5 г/кг, что свидетельствует о полной безопасности препарата. Выпускается в герметически закрытых стеклянных флаконах по 10, 20, 50, 100 и 200 мл. Содержит 0.0005 % 20-гидроксиэкдизона.

“БЦА-ФИТО” предназначен для лечебно-профилактического использования в ветеринарной практике, применяется при за-

болеваниях желудочно-кишечного тракта у телят, поросят и птиц. После дополнительных клинических испытаний может быть применен и к человеку. Представляет смесь сильного препарата-пробиотика БЦА (три вида микроорганизмов-синергистов) с левзеей сафлоровидной. Расфасован в стеклянные флаконы или полиэтиленовые пакеты, емкостью от 50 до 500 г. Содержит 0.005 % 20-гидроксиэкдизона. Препарат обладает высокой антагонистической активностью к кишечной палочке, стрептококкам, протее, стафилококкам и возбудителям дизентерии.

Для него характерна высокая степень целлюлозолитической активности, что делает невозможным развитие патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Наряду с антибактериальными свойствами, препарат обладает также анаболическим и иммуно-стимулирующим эффектом. «БЦА-ФИТО» не оказывает негативного влияния на качество получаемой продукции, не вызывает осложнений. С успехом заменяет целый комплекс антимикробных лекарственных средств: антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов, являясь при этом экологически чистым продуктом. Противопоказаний к применению не установлено.

С профилактической целью препарат применяют 1-2 раза в сутки (с кормом или питьем), из расчета 0.1 г/кг биомассы, независимо от возраста. Суточная доза по 20-гидроксиэкдизону равна 5-10 мкг/кг ($1 \dots 2 \cdot 10^{-11}$ М). Продолжительность курса от 3-5 до 30 дней. После длительного употребления необходим перерыв на месяц. При диарее дозу препарата увеличивают до 1 г/кг; применяют растворением в горячей воде – 1 раз в сутки в течение 3-5 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абубакиров Н.К., Султанов М.В., Сыров В.Н., Курмуков А.Г., Балтаев У.А., Новосельская И.А., Маматханов А.В., Горюнов М.В., Шакиров Т.Т., Иамсутдинов И., Якубова М.Р. и Гаскина Г.А. Тонизирующий препарат, содержащий фитоекдистеронды (экадиген). – Патент СССР 1312774; 0604 1980.
2. Азизов А.Р., Сейфулла Р.Д., Чубарова А.В. Эффект настойки левзеи и левзетона на гуморальный иммунитет спортсменов // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1997, № 6. – С. 47-48.
3. Айзиков М.И., Курмуков А.Г., Сыров В.Н. Физиологическая активность и корреляция изменения белкового, углеводного и жирового обмена под влиянием экадистерона и неробола // Фармакология природных веществ, 1978. – С. 107-125.
4. Ахмед И. Фитоекдистеронды серпухи невооруженной (*Serratula inermis*) и их влияние на биосинтез нуклеотидов и нуклеиновых кислот в тканях цыплят

с различной обеспеченностью витамином ДЗ: Авторсф. канд...биол. наук. – Киев, 1993. – 27 с.

5. Ахрем А.А., Ковганко В.В. Экдистеронды: химия и биологическая активность. – Минск: Наука и техника, 1989. – 327 с.

6. Балтаев У.А. Фитоэкдистерониды: структура, источники и пути биосинтеза в растениях // Биоорганическая химия, 2000, № 26 (12). – С. 892-925.

7. Балтаев У.А., Абубакиров Н.К. Фитоэкдистерониды *Rhaponticum carthamoides* // Химия природных соединений, 1987, № 5. – С. 681-684.

8. Беспалов В.Г., Александров В.А., Еременко К.В., Давыдов В.В., Лазарева Н.А., Лимаренко А.Ю., Слепян Л.И., Петров А.С., Троян Д.Н. Тормозящий эффект фитоадаптогенных препаратов биоженшеня, элеутерококка колючего и левзеи сафлоровидной на развитии опухолей нервной системы у крыс, индуцированных N-нитрозоэтилмочевинной // Вопросы онкологии, 1992, № 9. – С. 1073-1080.

9. Бочарова О.А. Адаптогены как средства профилактической онкологии // Вестник Российской академии медицинских наук, 1999, № 5. – С. 49-53.

10. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. – М., 1980.

11. Вершинина С.Ф. О влиянии экстракта левзеи сафлоровидной и сарколизина на течение лимфолейкоза NK-Ly у мышей // Вопросы онкологии, 1967, № 13 (5). – С. 99-101.

12. Володин В.В., Мишуров В.П., Колесова Н.А., Тюкавин Ю.А., Портнягина Н.В., Постников Б.А. Экдистерониды растений семейства Asteraceae. Сыктывкар, 1993. – 20 с. (Научные доклады) / Коми научный центр УрО РАН. Вып. 319.

13. Володин В.В., Тимофеев Н.П., Колесова Н.А. Содержание 20-гидроксиэкдизона в различных экдистеронидсодержащих лекарственных препаратах // Тез. докл. международного совещания по фитоэкдистероидам. – Сыктывкар, 1996. – С. 138.

14. Володин В.В., Ширшова Т.И., Бурцева С.А., Мельник М.В. Биологическая активность 20-гидроксиэкдизона и его адетатов // Растительные ресурсы, 1999. Вып. 2. – С. 76-81.

15. Гаджиева Р.М., Португалов С.Н., Панюшкин В.В., Кондратьева И.И. Сравнительное изучение анаболизирующего действия препаратов растительного происхождения эндистена, леветона и "Прайм-Плас" // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1995, № 5. – С. 46-48.

16. Головки Т.К., Гармаш Е.В., Куренкова С.В., Табаленкова Г.Н., Фролов Ю.М. Рапонттик сафлоровидный в культуре на Европейском Севере-Востоке (эколого-физиологические исследования) / Коми научный центр УрО РАН. – Сыктывкар, 1996. – 140 с.

17. Ивановский А.А. Влияние "Бюинфузина" на некоторые показатели иммунитета // Ветеринария, 2000, № 9. – С. 43-46.

18. Ипатов А.Н. Использование отвара корневищ левзеи сафлоровидной для лечения больных алкоголизмом с депрессивными состояниями // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 1995, № 4. – С. 78-79.

19. Ковлер А.А., Володин В.В., Пилунглева Е.А. Экдистеронидсодержащие липосомы и их характеристика // Научные доклады Коми НЦ УрО РАН. Вып. 407. – Сыктывкар, 1998. – 18 с.

20. Колхир В.К., Сакович Г.С., Соколов С.Я., Толстых Л.П., Савина А.А., Бойко В.П., Омский П.П., Сидорова Е.А. Использование шрота корней левзеи как лекарственного сырья (экспериментальное обоснование) // Медико-фармацевтический вестник, 1996, № 6.

21. Кочанов Н.Е., Василенко Т.Ф., Борисенков М.Ф. Эсгальный цикл коровы. – Сыктывкар, 1994. – 60 с.
22. Кудзиной М.А., Барейша М.С., Кучерява Л.В. Новые растения с фитогормональной активностью для животноводства // Вестник Академии наук БССР (Серия: сельскохозяйственная наука), 1980. – С. 107-110.
23. Кузьменко А.И., Морозова Р.П., Николенко И.А., Доиченко Г.В. Антиоксидантный эффект 20-гидроксизекдизона в модельных системах // Военно-медицинский журнал, 1999, № 3. – С. 35-38.
24. Кузьмицкий Б.Б., Голубева М.Б., Конопля Н.А., Ковганко Н.В., Ахрем А.А. Новые перспективы в поиске индуцированных модуляторов среди соединений стероидной структуры // Фармакология и токсикология, 1990, № 3. – С. 20-22.
25. Курмуков А.Г., Сыров В.Н. Противовоспалительные свойства экидистерона // Медицинский журнал Узбекистана, 1988, № 10. – С. 68-70.
26. Кушке Э.Э., Алешкина Я.А. Левзея сафлоровидная. – М.: Медгиз, 1955. – 11 с.
27. Лафон Р. Фитоэкидстероиды и мировая флора: Разнообразие, распространение, биосинтез и эволюция // Физиология растений, 1998, № 3. – С. 326-346.
28. Лекарственные растения и сырье // Государственный реестр лекарственных средств. – М., 1995. – С.353.
29. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. Часть 1. – М.: Медицина, 1993. – 736 с.
30. Миронова В.Н., Холодова Ю.Д., Скачкова Т.Ф. Гипохолестеролемический эффект фитоэкидизонов в экспериментальной гиперхолестеролемии па крысах // Вопросы медицинской химии, 1982, № 3. – С. 101-104.
31. Мишуков В.П., Тимофеев Н.П. Актуальные задачи по созданию, культивированию и использованию сырьевой базы экидистероидсодержащих растений // Материалы IX Международного симпозиума по новым кормовым растениям – Сыктывкар, 1999. – С. 121-123.
32. Монсеев К.А., Вавилов П.П., Болотова В.С., Космортон В.А. Новые перспективные силосные растения в Коми АССР. – Сыктывкар, 1963. – 240 с.
33. Молоковская И.др., Давыдов В.В., Тюленев В.В. Активность препаратов адаптогенных растений в экспериментальном диабете // Проблемы эндокринологии, 1989, № 6. – С. 82-87.
34. Некратова Н.А. Эколого-биологические особенности лекарственных растений как основа эксплуатации их природных популяций // Проблемы ботаники на рубеже XX-XXI веков. Тезисы докладов, представленных II (X) съезду Русского ботанического общества. – СПб: Бот. ин-т РАН, 1998. Т. 1. – С. 347-348.
35. Новиков В.С., Шамарин И.А., Бортновский В.Н. Опыт фармакологической коррекции нарушений сна у моряков в плавании // Военно-медицинский журнал, 1992, № 8. – С. 47-49.
36. Осинская Л.Ф., Саад Л.М., Холодова Ю.Д. Антирадикальные свойства и антиоксидантная активность экидистерона // Украинский биохимический журнал, 1992, Т. 64. – С. 114-117.
37. Положий А.В., Некратова Н.А. Радонит сафлоровидный – *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Cjlin // Биологические особенности растений, нуждающихся в охране. – Новосибирск, 1986. – С. 198-226.
38. Португалов С.Н. Реальные заменители анаболических стероидов // Качай мускулы. – 1997, № 7.
39. Постышков Б.А. Маралий корень и основы введения его в культуру. – Новосибирск, СО РАСХН, 1995. – 276 с.

40. Постников Б.А. Биотехнологические аспекты создания промышленных плапгаций маральего корня // Эколого-популяционный анализ кормовых растений естественной флоры, интродукция и использование. Материалы IX Международного симпозиума по новым кормовым растениям. – Сыктывкар, 1999. – С. 156-157.

41. Пылушлева Е.А. Синтез ацильных производных 20-гидроксизекдизона и липосомы на их основе: Автореф. канд. хим. наук. – М., 2000. – 22 с.

42. Рабинович А.М. Лекарственные растения на приусадебном участке: Возделывание и применение в медицине и ветеринарии. – М.: Изд. Дом МСП, 2000. – 329 с.

43. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Т.7. Сем. Asteraceae. – СПб.: Наука, 1993. – С. 161-163.

44. Сахибов А.Д., Сыров В.Н., Усмакова А.С., Абакумова О.Ю. Экспериментальный анализ иммуноотропического действия фитоэксдистерондов // Доклады Академии Наук Узбекской ССР, 1989. – С. 55-57.

45. Сейфулла Р.Д. Применение лекарственных средств здоровью человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1994. № 4. – С. 3-6.

46. Соболевская К.А. Интродукция растений в Сибири. – Новосибирск, Наука, 1991. – 184 с.

47. Странски К., Немец В., Слава К. Липидный состав семян у содержащего экдистерониды вида растений *Leuzea carthamoides* (Willd.) Iljin DC (Asteraceae) // Физиология растений. – 1998. Т. 45. № 3. – С. 390-396.

48. Сыров В.Н. Фитоэксдистеронды: биологические эффекты в организме высших животных и перспективы использования в медицине // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1994, № 5. – С. 61-66.

49. Сыров В.Н., Курмуков А.Г. Об анаболической активности фитоэксдизона-эксдистерона, выделенного из *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin. – Фармакология и токсикология, 1976, № 6. – С. 690-693.

50. Сыров В.Н., Набиев А.Н., Султанов М.В. Действие фитоэксдистерондов на желчеотделительные функции печени в норме и при экспериментальном гепатите // Фармакология и токсикология, 1986, № 3. – С. 100-103.

51. Сыров В.Н., Назирова С.С., Кушбактова З.А. Результаты экспериментального изучения фитоэксдистерондов в качестве стимуляторов электропоза у лабораторных животных // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1997, № 3. – С. 41-44.

52. Тимофеев Н.П., Ивановский А.А. Анаболический эффект малых доз пренаратов рапонтика // Тез. докл. международного совещания по фитоэксдистеронам. – Сыктывкар, 1996а. – С. 133.

53. Тимофеев Н.П., Володия В.В., Фролов Ю.М. Некоторые аспекты производства эксдистероидсодержащего сырья из надземной части *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin // Тез. докл. международного совещания по фитоэксдистеронам. – Сыктывкар, 1996б. – С. 90.

54. Тимофеев Н.П. Устойчивость *Rhaponticum carthamoides* в агроценозе // Интродукция растений на Европейском Северо-Востоке. – Сыктывкар, 1997а. – С. 103-109. (Тр. Коми науч. центра УрО Российской АН; № 150).

55. Тимофеев Н.П. Технология и экономика возделывания *Rhaponticum carthamoides* в качестве сырьевого источника 20-гидроксизекдизона // II Международный симпозиум "Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования". – Пушдино, 1997б. Т. 5. – С. 880-882.

56. Тимофеев Н.П., Володин В.В., Ю.М. Фролов. Распределение 20-гидроксизекдизона в структуре биомассы надземной части *Rhaponticum*

carthamoides (Willd.) Iljin // Растительные ресурсы. – 1998. Т. 38. Вып. 3. – С. 63-69.

57. Тимофеев Н.П. Новая технология и производственная эффективность высококачественного растительного сырья рапонтика сафлоровидного // III Международный симпозиум «Новые и неградиционные растения и перспективы их практического использования». Т. 3. – Пушкино, 1999а. – С. 465-467.

58. Тимофеев Н.П. Фитоэкдистероиды: Физиологическое воздействие на *Stachys S.* Перспективы практического использования в растениеводстве // Третий Международный симпозиум «Новые и неградиционные растения и перспективы их практического использования». Т. 1. – Пушкино, 1999б. – С. 381-382.

59. Тимофеев Н.П. Разработка новых фармпрепаратов из левзеи сафлоровидной ("Биоинфузин" и "БЦА-ФИТО") // Инновационные технологии и продукты. Сб. трудов. Вып. 4. – Новосибирск, НТФ "АРИС", 2000а. – С. 26-36.

60. Тимофеев Н.П. Биологические основы введения в культуру *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin в подзоне средней тайги европейского Северо-Востока России: Автореф. дис. канд. биол. наук. – Сыктывкар, 2000б. – 27 с.

61. Тимофеев Н.П. Накопление и сохранность 20-гидроксизекдизона в лекарственном сырье левзеи // Материалы I Российской научно-практической конференции "Актуальные проблемы инноваций в создании фитопродуктов на основе нетрадиционных растительных ресурсов и их использование в фитотерапии. – М., 2001.

62. Трулевич Н.В. Эколого-фитоценологические основы интродукции растений. – М.: Наука, 1991. – 216 с.

63. Флора Сибири. В 14 т. Т. 13: Asteraceae (Compositae). – Новосибирск: Наука, Сибирское предприятие РАН, 1997. – 472 с.

64. Чабаный В.Н., Левитский Е.А., Губский Ю.И., Холодова Ю.Д., Вистунова И.Е., Будмаска М.И. Генотоксический эффект препаратов на основе экдистероидов при отравлении крыс тетраметилом и хлороформом // Украинский биохимический журнал. – 1994. Т. 66. № 5. – С. 66-77.

65. Черныш В.Ф. Биологические особенности развития семян травянистых интродуктов: Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 1983. – 22 с.

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

67. Chernykh NS et al. The action of methandrostenolone and ecdysterone on the physical endurance of animals and on protein metabolism in the skeletal muscles // Farmakol Toksikol. – 1988. V. 51(6). – P. 57-60.

68. Guo D, Lou Z. Textual study of Chinese drug Loulu // Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih. – 1992. Oct. V. 17 (10). – P.579-81. 638.

69. Golbraikh A., Bonchev D., Tropsha A. Novel chirality descriptors derived from molecular topology // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2000. 41 (1). – P. 147-158.

70. Hobbs, Christopher. Adaptogens – Herbal Gems to Help Us Adapt. – L.: Let's Live Magazine. 1996.

71. Koudela K., Tenora J., Bajer J., Mathova A., Slama K. Simulation of growth and development in Japanese quails after oral administration of ecdysteroid-containing diet // Eur. J. Entomol. – 1995. Vol. 92. – P. 349-354.

72. Kren J., Opletal L., Sovova M. The green tea preparation "Maralan" from *Leuzea carthamoides* // Proceedings of the CADISO (Section A). – Pharmaceutical Faculty of KU, Hradec Kralove, 1992. – P. 112-113.

73. Lafont R., Girault J.P., Kerb U. Excretion and metabolism of injected ecdysone in the white mouse // *Biochemical Pharmacology*. 1988. V. 36 (6). – P. 1177-1180.
74. Łamer-Zarawska E., Serafinowicz W., Gasiorowski K., Brokos B. Immunomodulatory activity of polysaccharide-rich fraction from *Rhaponticum carthamoides* leaves // *Fitoterapia*. 1996.
75. Matsuda H., Kawaba T., Yamamoto Y. Pharmacological studies of insect metamorphosing steroids from *Achyranthis radix*. *Folia Pharmac. Jap.* – 1970. V. 66. – P. 551-563.
76. Meybeck et al. Use of an ecdysteroid for the preparation of cosmetic or dermatological compositions intended, in particular, for strengthening the water barrier function of the skin or for the preparation of a skin cell culture medium, as well as to the compositions. – US Patent 5.609.873. – March 11, 1997.
77. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions [see comments] // *Arch. Intern. Med.*, 1998. V. 158 (20). – P. 2200-2211.
78. Mosharraf A.H. Effect of extract from *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Rijn (Leuzeae) on learning and memory in rats // *Acta Physiologia et Pharmacologia Bulgarica*. 1987. V. 3. – C. 37-42.
79. Ogawa S., Nishimoto N., Matsuda H. Pharmacology of ecdysones in Vertebrates // *Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophyly*. – Springer-Verlag, Berlin, 1974. – P. 341-344.
80. Opletal L., Sovova M., Dittrich M., Solich P., Dvorak J., Kratky F., Cеровsky J., Hofbauer J. Phytotherapeutic aspects of diseases of the circulatory system. 6. *Leuzea carthamoides* (WILLD.) DC: the status of research and possible use of the taxon [Review] // *Ceska a Slovenska Farmacie*. 1997. V. 46 (6). – P. 247-55.
81. Otake T. et al. Stimulation of protein synthesis in mouse liver by ecdysone // *Chem. Pharm. Bull.*, 1969. V. 17 (1). – P. 75-81.
82. Red Book of Mongolia. 1987.
83. Rege N.N., Thatte U.M., Dalianukar S.A. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine // *Phytother Res.*, 1999. V. 13 (4). – P. 275-291.
84. Ryosuke Hanaya, Masashi Sasa, Kumatoshi Ishihara, Tomohide Akinitsu, Koji Iida, Taku Aniano, Tadao Serikawa, Kazunori Arita and Kaoru Kurisu. Antiepileptic effects of 20-hydroxyecdysone on convulsive seizures in spontaneously epileptic rats // *Jpn. J. Pharmacol.*, 1997. V. 74 (4). – P. 331-335.
85. Selepova L., Jalc D., Javorsky P., Baran M. Influence of *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) on the growth of ruminal bacteria in vitro and on fermentation in an artificial rumen (Rusitec) // *Arch Tierernahr.* 1993. V. 43 (2). – P. 147-156.
86. Selepova L., Sommer A., Vargova M. Effect of feeding on a diet containing varying amounts of *Rhaponticum carthamoides* hay meal on selected morphological parameters // *Eur. J. Entomol.* – 1995. V. 92. – P. 391-397.
87. Slama K. Ecdysteroids: insect hormones, plant defensive factors, or human medicine? // *Phytoparastica*. – 1993. Vol. 21. – P. 3-8.
88. Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathova A. Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in Japanese quail // *Experientia*. 1996. V. 52 (7). – P. 702-706.
89. Takahashi H., Nishimoto N. Antidiabetic agents containing ecdysterone or inokosterone. – J. Patent. 1992. N 04.125.135.

90. Trenin S., Volodin V.V. 20-hydroxyecdysone as a human lymphocyte and neutrophil modulator: in vitro evaluation // Archives of Insect Biochemistry and Physiology, 1999. V.41. – P. 156-161.

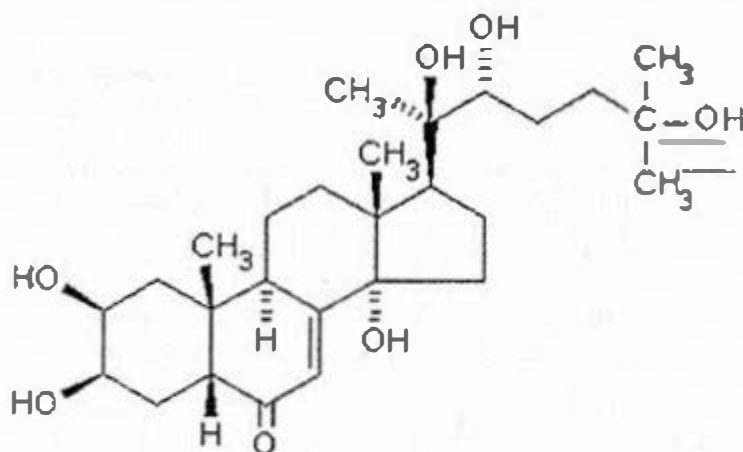
91. Tsuji et al. Blood flow amount-improving agent comprising steroid derivative and cosmetic using same. – US Patent 5,976,515. – November 2, 1999.

92. Uchiyama M., Yoshida T. Effect of ecdysterone on carbohydrate and lipid metabolism // Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophily. – Springer-Verlag: Berlin, 1974. – P. 401-416.

Приложение 1

(из прайс-листа фирмы Sigma)

20-Hydroxyecdysone



Brand	Catalog#	Quantity	Package Size	Unit Price	Ext'd Price
Sigma	H5142		5MG	193.10	193.10
Sigma	H5142		10MG	353.80	353.80

20-Hydroxyecdysone

Synonyms:

2beta,3beta,14alpha,20beta,22,25-Hexahydroxy-7-cholesten-6-one
insect moulting

Ecdysterone

hormone

Polypodine A

Molecular Formula: $C_{27}H_{44}O_7$

Molecular Weight: 480.6

CAS: 5289-74-7

Purity Grade: Minimum 95% (HPLC)

Form/Aspect: White powder

Assay: Minimum 95% (HPLC)

Comments: An ecdysteroid hormone that plays a key role insect development, cell proliferation, growth and apoptosis by controlling gene expression involved in molting and metamorphosis. It acts through a heterodimeric receptor comprising the Ecdysone Receptor and the Ultraspiracle proteins (USP). Soluble in alcohol.

Storage Temp: Store below 0°C.

Literature References: Buszczak, M., and Segraves, W.A., *Drosophila* metamorphosis: the only way is USP? *Curr. Biol.*, 8, R879-R882 (1998). Chanplin, D.T., and Truman, J.W., Ecdysteroid control of cell proliferation during optic lobe neurogenesis in the moth *Manduca sexta*. *Development*, 125, 269-277 (1998).

Krahl, R., et al., The steroid hormone 20-hydroxyecdysone enhances neurite growth of *Drosophila* mushroom body neurons isolated during metamorphosis. *J. Neurosci.*, 18, 8886-8899 (1998). Hodin, J., and Riddiford, L.M., The ecdysone receptor and ultraspiracle regulate the timing and progression of ovarian morphogenesis during *Drosophila* metamorphosis. *Dev. Genes Evol.*, 208, 304-317 (1998).

Jiang, C., et al., Steroid regulated programmed cell death during *Drosophila* metamorphosis. *Development*, 124, 4673-4683 (1997). Baehrecke, E.H., Ecdysone signaling cascade and regulation of *Drosophila* metamorphosis. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 33, 231-244 (1996).

Приложение 2

Таблица 1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ФАРМПРЕПАРАТА "БИОИНФУЗИН" ОТ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (КУРС - 5 ДНЕЙ, ОСЕНЬ)

Показатели	Контроль			"БИОИНФУЗИН"		
	0 дней	12 дней	19 дней	0 дней	12 дней	19 дней
Эритроциты, млн/мкл	100	89.1	78.2	100	117.0	119.2
Гемоглобин, г/%	100	96.1	95.1	100	104.7	103.8
Фагоцитарная активность, %	100	95.3	90.6	100	112.6	119.7

Таблица 2

АНАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА "БИОИНФУЗИН" ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ (ОПЫТЫ НА БЕЛЫХ МЫШАХ)

Доза левзеи в расчете на 20Е, мкг/кг	Время последствия, дней				Условная суточная доза
	0	10	20	30	
контроль	100.0	100.4	100.4	103.4	-
387	100.0	89.6	92.2	110.0	$2.7 \cdot 10^{-11}$ М
35	100.0	98.7	104.3	112.0	$2.4 \cdot 10^{-12}$ М

Таблица 3

**Анаболический эффект дёвзев в условиях производства
(1635 еднвд свиноголовья)**

Показа- тели	Ед-ца изм-я	Длительность кормления					
		30 дней		60 дней		90 дней	
		контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Привес- валовый	г	9.8	13.9	11.2	15.2	10.8	15.3

Таблица 4

**АНАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ДЕВЗЕВ В ПРОМЫШЛЕННОМ
ПТИЦЕВОДСТВЕ (ЦЕХА С ЧИСЛЕННОСТЬЮ 45-61 ТЫСЯЧ
ПОГоловья)**

По азатеки	Ед-ца из-ния	Живая масса цыплят по возрастам, дней							
		01	10	20	30	40	50	60	70
Курочки:									
контроль	г	36	73	137	206	314	434	568	744
дөвзев	г	36	73	166	280	430	590	720	850
Пстущики:									
контроль	г	36	81	153	240	350	540	710	900
дөвзев	г	36	95	200	325	490	650	820	1040

Таблица 5

**Прямое иммунно-резистентное действие дөвзев на птицах
(уровень падежа в цехах)**

По аза- тели	Ед-ца из-ния	Курочки	Пстущики	Инфекционная болезнь птиц
Контроль	%	3.25	3.73	13.42
Дөвзев	%	2.08	2.5	5.84

Таблица 6

**Эффект иммунно-стимулирующего последствия дөвзев
в условиях производства (смертность молодняка свиней, %)**

Показа- тели	Ед-ца из-ния	Время года					
		март	апрель	май	июнь	июль	август
Контроль	%	26.2	23.1	27.6	26.2	33.3	24.1
Дөвзев	%	22.6	12.5	12.1	13.1	8.1	8.7

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК
МЕЖДУНАРОДНАЯ АКАДЕМИЯ АВТОРОВ
НАУЧНЫХ ОТКРЫТИЙ И ИЗОБРЕТЕНИЙ
ОТДЕЛЕНИЯ РАЕН И МААНОИ «НЕТРАДИЦИОННЫЕ
ПРИРОДНЫЕ РЕСУРСЫ, ИННОВАЦИОННЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ И ПРОДУКТЫ**

**СБОРНИК ТРУДОВ
“НЕТРАДИЦИОННЫЕ ПРИРОДНЫЕ
РЕСУРСЫ, ИННОВАЦИОННЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ
И ПРОДУКТЫ”**

Выпуск 5

МОСКВА 2001

Сборник трудов "Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты". Выпуск 5 - Москва. РАЕН-МААНОИ, 2001-328 с., 15 ил.



ISBN 5-94515-005-3

5-й выпуск сборника научных трудов «Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты», является логическим продолжением начинания НТФ «АРИС» (Новосибирск) по изданию первых 4-х выпусков сборника трудов «Инновационные технологии и продукты».

При подготовке к печати мы постарались максимально сохранить авторские тексты научных статей. Содержание статей имеет авторскую концепцию и фактуру, с которыми редакция может и не согласиться. Однако, редакция единодушно считает, что несогласие с точкой зрения автора статьи и изложенного в ней фактического материала, терминов и определений должны выявляться в дискуссии с приведением аргументации и доказательств оппонировавшей стороны. А для этого сборник открыт для критики, высказываний новых точек зрения на предмет исследований. Для этого, в последующих выпусках, редакция будет публиковать разделы «Критические замечания» и «Письма в редакцию» для обсуждения опубликованных статей и высказывания иных воззрений а также и для ответов на поднятые вопросы по материалам иных научных изданий.

Надеемся, что в наше время рыночных отношений данный сборник трудов, послужит в инструментом поддержания бесцензурного изложения собственных научных взглядов авторов, корректности и научной этики, а также будет, в случае необходимости, общественным защитником интеллектуальной собственности ученых и практиков от воровства и нечестности «предпринимателей» коммерциализация чужих результатов.

Спонсоры издания сборника: ОАО «ДИОД» (г. Москва), ООО Концерн «Отечественные инновационные технологии» (Тамбовская обл.), ООО Научно-технологическая фирма «АРИС» (г. Новосибирск)

Редакционный совет

ISBN 5-94515-005-3

© Отделение РАЕН «Нетрадиционные природные ресурсы и инновационные технологии, продукты», 2001 г

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие

6

Научные статьи

Хируг С.С., Выштакалюк А.Б., Лапин А.А., Соснина Н.А., Коксин В.П., Коновалов А.И., Барбю У.Е. Возможности и перспективы использования амаранта в производстве низкохолестериновой продукции иглицеводства.....	10
Выштакалюк А.Б., Хируг С.С., Ежкова М.С., Лысое В.Ф., Лапин А.А. Перспективы повышения продуктивности кур-несушек за счет включения в их рационы витаминно-травяной муки из амаранта.....	19
Стеорцов Е.В., Соснина Н.А., Лапин А.А., Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Коновалов А.И., Барбю У.Е. Новые подходы к процессу извлечения белка из высушенной фитомассы амаранта.....	28
Соснина Н.А., Каримова Л.И., Герасимов М.К., Лапин А.А., Жарковский А.П. Использование пектиновых препаратов для улучшения качества пива.....	36
Гусева Г.В. Использование нетрадиционного несоложенного сырья в пивоварении.....	41
Лапин А.А., Соснина Н.А., Мызгалеева З.Ш., Решетник О.А., Хайруллина Л.Р., Грязнов П.И., Пройдак Н.И. Разработка ассортимента и технологии производства хлебобулочных изделий лечебно-профилактического назначения с использованием фитомассы амаранта.....	49
Лапин А.А., Соснина Н.А., Грязнов П.И., Жарковский А.П., Минзанова С.Т., Коновалов А.И. Пектиновые вещества амаранта – стабилизаторы майонезов.....	56
Лапин А.А., Соснина Н.А., Мустафин И.Г., Чугунов Ю.В., Жарковский А.П. Пективсодержащие лечебно-профилактические продукты питания для иммунопрофилактики работников вредных производств.....	64
Зеленков В.Н. Субстанции на основе различных сухих форм топинамбура – перспективная основа для создания функциональных продуктов лечебно-профилактической направленности.....	73
Бажаутдинова Р.И., Федосеева Г.П., Оконежникова Т.Ф. Локализация и состав фруктозосодержащих углеводородов у растений разных семейств ...	78
Чепурной И.П. Проблемы создания инновационного производства по переработке клубней топинамбура для выработки лечебно-профилактических препаратов и пищевых продуктов.....	88
Кондратьев Е.К. Сравнительная оценка топинамбура, картофеля и сахарной свеклы в условиях Смоленской области.....	93
Кривицкая Е.И. Перспективы развития производства функциональных продуктов в экологических условиях Смоленской области.....	99
Тимофеев Н.П. Левзея сафлоровидная: проблемы интродукции и перспективы использования в качестве биологически активных добавок	108
Василенко Т.Ф. Использование растений – продуцентов эдистеронидов для регуляции функционального состояния яичников у коров в послеродовой период.....	135
Соколов М.Ю., Постников Б.А., Шкаль Н.А. Применение нового препарата природного происхождения – адаптогена и биорегулятора обменных процессов в молочном скотоводстве.....	141
Трегубов В.М., Шаин С.С. Спорынья пурпуровая – продуцент эргоалкалоидов для производства лекарственных препаратов.....	145
Звонкова Е.Н., Глотов А.А., Лапа Г.Б., Шаин С.С., Трегубов В.М., Бь-	

**Сборник трудов «Нетрадиционные природные ресурсы и
инновационные технологии, продукты»
Выпуск 5**

Редакционный совет:

Зеленков В.Н., акад. РАЕН, акад. МААНОИ, д.с.-х.н

(гл. редактор)

Ермакова З.П. (ученый секретарь

Офицеров Е.Н., акад. РАЕН, д.х.н., профессор

Поткин А.В., акад. РАЕН, д.м.н

Шаин С.С., акад. РАЕН., д.б.н., профессор

Шелков О.В. (технический редактор)

Техническая и материальная поддержка:

ОАО «ДИОД» (г. Москва)

ООО Концерн «Отечественные инновационные технологии»
(Тамбовская обл.)

ООО Научно-технологическая фирма «АРИС» (г. Новосибирск)

Информационная поддержка: Центральная научная сельскохозяйственная библиотека РАСХН (г. Москва)

Адрес для переписки: 117420, г. Москва, В-420, а/я 5,
Зеленкову В.Н.

107139, г. Москва, Орликов пер., д.3, корп. В, ЦНСХБ РАСХН,
Ермаковой З.П. (тел.207-54-48)
e-mail: zelenkov@mail.cnt.ru