

## **Экдистероиды**

**А.А.Ивановский, Н.П.Тимофеев\***

*Зональный НИИСХ Северо-Востока им. Н.В.Рудницкого, г. Киров, Россия*

*\*КХ "БИО", г. Киров, Россия*

Являясь лигандами для внутри-клеточных и мембранных рецепторов,

экдистероиды обладают способностью изменять гомеостаз организма, воздей-

ствуя на рост, дифференциацию и запрограммированную смерть клеток [15, 17, 19]. В практической медицине средства, содержащие экдистероиды, используются для поддержания иммунного статуса человека, применяются при трансплантации органов и тканей. Наличие экдистероидов характерно для таких древних организмов, как папоротники, грибы, мхи, водоросли, голосеменные растения и насекомые. В 60-е гг. XX в. открытие гормонов линьки в растениях (в миллионы раз превышающей концентрацию их в насекомых) явилось большой научной сенсацией. Предполагалось, что это открытие позволит найти экологически безопасный и эффективный метод управления численностью насекомых-вредителей. Однако, как показали исследования, большинство насекомых невосприимчивы к фитозекдистероидам [2, 16].

В 1954 г. немецким ученым удалось изолировать 25 мг неизвестного вещества из куколок тутового шелкопряда (*Bombix mori*) и кристаллизовать его [8]. В 1963 г. установлена его структура, которая идентифицировалась как  $\alpha$ -ecdysone (экдизон) с молекулярной массой = 464, относящийся к классу экдистероидов. В 1965 г. произошла расшифровка строения молекулы рентгеноструктурным методом, где в сравнении с  $\beta$ -ecdysterone отсутствует ОН-группа при углеродном атоме C<sub>20</sub> [13, 14]. В настоящее время наиболее изучены следующие экдистероиды:

- *ponasterone* (понастерон) первый фитозекдистероид, выделенный в 1966 г. японскими учеными из хвойного дерева *Podocarpus nakaii*. В дальнейшем он был обнаружен в родственных видах – *Podocarpus macrophyllus*, *Podocarpus reichei*, с концентрацией около 100 мг/кг, а также в тисовых – *Taxus canadensis*, *T. chinensis*, *T. cuspidata* (50...80 мг/кг). В конце 70-х и в начале 80-х гг. было открыто присутствие *ponasterone* в ра-

кообразных, а в 1995 г. в грибах из семейства свинушковых – *Paxillaceae* в концентрации до 50 мг/кг [18, 7];

- *ecdysterone* ( $\beta$ -ecdysterone, *20-hydroxyecdysone*, 20E; экдистерон, *20-гидроксиэкдизон*) впервые был изолирован в 1966 г. из ракообразного *Jasus calandei*, в количестве 2 мг из 1 т, и был назван *crustedysone* [10]. Затем найден в куколках тутового шелкопряда – *Bombix mori* и *Antharea pernyi*. [12]. В том же году выделен из хвойных и папоротников: сначала в количестве 50 мг из 1 кг *Podocarpus elatus*, а затем из корневищ *Polipodium vulgare*, с концентрацией до 10 г/кг. Установлено, что *ecdysterone* содержится в абсолютном большинстве растений [9], включая злаковые и крестоцветные культуры (*Arabidopsis thaliana*). Главными источниками выделения *ecdysterone* в промышленных масштабах являются: многолетнее растение рапунтикум сафлоровидный (левзея сафлоровидная) – *Rhaponticum carthamoides* (Willd Iljin) и серпуха венценосная – *Serratula coronata*. Концентрация *ecdysterone* в левзее составляет 0,12...0,57 %, а в серпухе венценосной – 0,31...1,15 %. Для первого из них разработана технология возделывания и открыта возможность создания нового класса высокоактивных фармпрепаратов из надземных органов. Второй вид проходит интродукционное изучение в различных регионах России. Продуцирующий экдистероиды вид *Rhaponticum carthamoides* предоставляет возможность обойтись без трудоемких процессов экстракции, очистки и изоляции индивидуальных соединений, являясь основой промышленного источника получения нового класса экдистероид содержащих препаратов;

- *muristerone A* (муристерон) самый активный, редкий и чрезвычайно дорогой экдистероид из ныне известных, обнаружен в 1972 г. немецкими учеными в семенах растений из

рода *Иротоа*, произрастающих на южных склонах Гималайских гор [7].

Совсем недавно открыта возможность искусственной фотохимической трансформации экистероидов, при которой образуются димеры [11]. Источники получения экистероидов принято подразделять на фито-, зоо- и микоэкистероиды (то есть растения, насекомые, ракообразные, нематоды и грибы). Важнейшими источниками выделения экистероидов в промышленных масштабах являются растения. Различия в уровнях концентрации экистероидов в растениях достигают огромных величин – от 20...300 мг/кг до 20...30 г/кг. В виду сложности выделения и очистки экистероидов из растительной биомассы и высокой себестоимости конечных продуктов разработаны технологии получения экистероидов биотехнологическими методами [6].

Особое положение в плане аккумуляции экистероидов занимает левзея сафлоровидная. В народной медицине левзея входит в состав сборов, употребляемых при болезнях легких, почек, печени и других патологических состояниях. Экстракты левзеи используются в качестве тонизирующего и стимулирующего средства при функциональных расстройствах нервной системы, умственном и физическом утомлении, как средство от болезней сердечно-сосудистой системы, эндокринных патологий и так далее [5]. Наибольшую известность левзея приобрела в последние годы в качестве адаптогена. Во врачебной практике препараты из левзеи имеют преимущество перед другими средствами растительного происхождения (женьшень, элеутерококк, лимонник, солодка, родиола, эхинацея и другие). Обнаружено, что уникальная биологическая активность растения определяется соче-

танием комплекса веществ, среди которых идентифицированы: моно-, ди- и полисахариды, инулин, органические кислоты, стероиды, фитоэкидионы, сапонины тритерпеновые (рапонтикозиды), витамины, полиацетиленовые соединения, каучук, фенолкарбоновые кислоты и их производные, лигнин, катехины, дубильные вещества, хиноны, эфирное масло, алкалоиды, кумарины, флавоноиды, антоцианы, воска, липиды, а также камеди, кристаллы щавелевокислого кальция, соли фосфорной кислоты, макро- и микроэлементы, витамины, экистероиды и аминокислоты [1, 4].

В настоящее время в НИИСХ Северо-Востока созданы два препарата на основе левзеи сафлоровидной [3]. Это "Биоинфузин", который предназначен для парентерального введения. Содержит 0,0005 % 20-гидроксиэкидизона. Применяется животным для повышения общей резистентности организма с целью профилактики и терапии патологических состояний организма различной этиологии. Препарат оказывает иммуностимулирующий эффект на организм, о чем свидетельствуют такие показатели как общий белок и его фракции, а также лизоцимная, бактерицидная и фагоцитарная активность крови. ЛД<sub>50</sub> биоинфузина для белых мышей составляет 9,5 г/кг, что говорит о низком уровне токсичности препарата. Другой препарат - "БЦЛ-фито" применяется перорально при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у телят, поросят и птиц. Препарат представляет смесь пробиотика БЦЛ (три вида микроорганизмов-синергистов) с порошком левзеи сафлоровидной. Наряду с антибактериальными свойствами, препарат обладает анаболическим и иммуностимулирующим эффектом, что подтвердили испытания на курах, телятах и свиньях.

## Литература.

1. Головки Т.К., Гармаш Е.В., Куренкова С.В., Табаленкова Г.Н., Фролов Ю.М. Рапонтик сафлоровидный в культуре на Европейском Севере-Востоке (эколого-физиологические исследования) // Коми научный центр УрО РАН. – Сыктывкар, 1996. – 140 с.
2. Дайнен Л. Стратегия оценки роли фитозкдистероидов как детеррентов по отношению к беспозвоночным-фитофагам // Физиология растений, 1998; № 3. – С. 347-359.
3. Ивановский А.А. Автореферат на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук, 2001, 50 С.
4. Лафон Р. Фитозкдистероиды и мировая флора: Разнообразие, распространение, биосинтез и эволюция // Физиология растений, 1998, № 3. – С. 326-346.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. Часть 1. – М.: Медицина, 1993.– 736 с.
6. Орлова И.В.; Носов А.М.; Лукша В.Г.; Володин В.В. Синтез эkdистероидов в растениях и культурах клеток *Rhaponticum carthamoides* Willd. (Iljin) // Физиология растений, 1994. – Т.41; N 6. - С. 907-912.
7. Тимофеев Н.П. Промышленные источники получения эkdистероидов. Ч. I. Ponasterone и muristerone. // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Сб. трудов. Вып. 7. – М., РАЕН, 2003. – С. 11
8. Butenandt A., Karlson P. Über die isolierung eines metamorphose-hormones der insekten in kristallisierten form // Z. Naturforsch, 1954; N. 9b. – P. 389-391.
9. 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.
10. Hampshire F., Horn D.H.S. Structure of crustecdysone, a crustacean moulting hormone // J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1966. – P. 37-38.
11. Harmata J., Dinan L. Biological activity of natural and synthetic ecdysteroids in the  $B_{II}$  bioassay // Archives of Insect Biochemistry and Physiology, 1997; V. 35. – P. 219-225.
12. Hocks P., Wiechert R. 20-Hydroxyecdysone, isoliert aus insekten // Tetrahedron Lett., 1966; V. 26. – P. 2989-2993.
13. Huber R., Hoppe W. Zur chemie des ecdysone. VII. Die kristall- und molekülstrukturanalyse des insektenverpuppung hormons ecdysone mit der automatisierten faltmolekülmethode // Chem. Ber., 1965; V. 98. – P. 2403-2424.
14. Karlson P., Hoffmeister H., Hummel H., Hocks P., Spitteler G. Zur chemie des ecdysone. VI. Reaktionen des ecdysone-moleküls // Chem. Ber., 1965; N. 98. – P. 2394-2402.
15. Kucharova S., Farkas R. Hormone nuclear receptors and their ligands: role in programmed cell death (review) // Endocr. Regul., 2002. – V. 36; N. 1. – P. 37-60.
16. Saez E., Nelson M. C., Eshelman B., Banayo E., Koder A., Cho G. J., Evans R. M. Identification of ligands and coligands for the ecdysone-regulated gene switch // Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2000; N. 97. – P. 14512-14517.
17. Voigt B., Whiting P., Dinan L. The ecdysteroid agonist/antagonist and brassinosteroid-like activities of synthetic brassinosteroid/ecdysteroid hybrid molecules // Cellular and Molecular Life Sciences, 2001. – V. 58; N. 8. – P. 1133-1140.
18. Vokac K., Budesinsky M., Harmata J. New ecdysteroids from mushrooms / Communication presented at the 16th Conference on isoprenoids, 1995; Sept 17-23.
19. Volodin V., Chadin I., Whiting P., Dinan L. Screening plants of European North-East Russia for ecdysteroids // Biochemical Systematics and Ecology, 2002. – V. 30; Is. 6. – P. 525-578.