



УДК 577.1

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЭКДИСТЕРОИДЫ: ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Ахметкаримова Ж.С., Темиргазиев Б.С.

¹Национальный центр биотехнологии,
Коргалжинское шоссе 13/5, Нур-Султан, 010000, Республика Казахстан.

²МНПХ «Фитохимия»,
ул. М.Газалиева 4, Караганда, 100009, Республика Казахстан
akhmetkarimova@biocenter.kz

АБСТРАКТ

В связи с необходимостью разработки новых лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище адаптогенного действия большой интерес представляют фитозкдистероиды – полигидроксилированные стеринны. Обнаружено, что различные типы препаратов, экстрактов и индивидуальных соединений, обладают широким спектром фармакологического воздействия на несколько органов, таких как мозг, кровь, сердечно-сосудистую и нервную системы, а также на различные биохимические процессы и физиологические функции. Установлено, что экстракты и препараты из растений, являются безопасными и проявляют дополнительные биологические эффекты (антиоксидантное, иммуномодулирующее, противораковое, противомикробное, противопаразитарное и антифидаантное). Результаты анализа данных о химических, фармакологических и токсикологических характеристиках *R. carthamoides* демонстрируют, что этот вид обладает полезными терапевтическими свойствами, и указывают на его потенциал в качестве эффективного адаптогенного растительного средства.

Ключевые слова: растительные экдистероиды, *R. carthamoides*, стероиды, биологическая активность, химическая структура

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время экдистероидсодержащие растения представляют большой интерес в использовании их в качестве растительного сырья для получения новых адаптогенных лекарственных препаратов, тонизирующих пищевых добавок и косметических композиций. Молекулы экдистероидов представляют собой группу липофильных полигидроксилированных стероидов [1, 2], участвуют в жизнедеятельности практически всех классов организмов, выполняя множественные функции. Более того, являются естественными гормонами членистоногих, регулирующих процессы линьки и метаморфоза [3, 4].

Первый представитель был назван экдизоном (от греческого «экдизис» – линька), в связи с этим все вещества этого класса объединили под общим названием «экдизоны». В 1976 г. Карлсон [5] впервые предложил термин «экдистероиды». В настоящее время в научной литературе встречаются оба названия.

Литературные данные [6] свидетельствуют о том, что в 1939 г. Беккер и Плагте впервые получили из личинок и куколок Красноголовой синей падальницы *Calliphora erythrocephala* экстракты, обогащенные гормонами линьки. Затем Бутенандт и Карлсон [7] из 500 кг сухих куколок тутового шелкопряда *Bombyx mori* выделили 25 мг кристаллического гормона, впоследствии названного α -экдизоном.

Наличие стероидного скелета у α -экдизона было доказано дегидрированием углеводорода Дильса [8]. На основании суммарной формулы $C_{27}H_{44}O_6$ (рис.1), физико-химических исследований и данных химических превращений было определено местонахождение и установлен характер функциональных групп, а рентгеноструктурный анализ выявил стереохимию гормона и однозначно показал, что α -экдизон представляет собой (2S,3R,5R,9R,10R,13R,14S,17R)-17-[(2S,3R)-3,6-дигидрокси-6-метилгептан-2-ил]-2,3,14-тригидрокси-10,13-диметил-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-декагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6-он [9]. β -экдизон (экдистерон), также был выделен из куколок *B.mori*. Следует отметить, что в сравнении с α -экдизоном, β -экдизон содержит дополнительную ОН-группу в положении 20 и является (20R)-гидроксиэкдизоном.

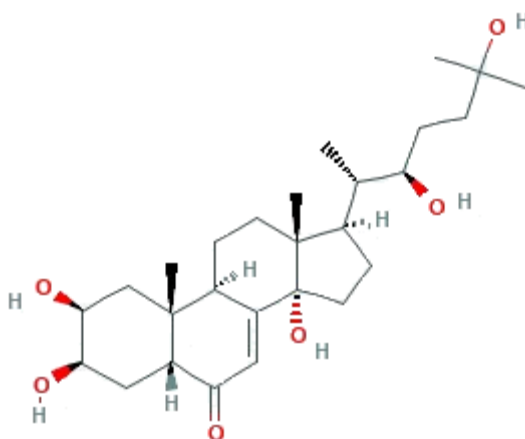


Рис.1. Структурная формула $C_{27}H_{44}O_6$

После установления строения и стереохимии первых представителей экдистероидов, исследователи стали активно изучать различные виды насекомых и ракообразных, где обнаружили аналоги α -экдизона – вещества с активностью гормонов линьки.

В работе [10] автор сообщает о выделении β -экдизона из морского ракообразного (*Jasus lalandei*), куколок дубового шелкопряда (*Anthe raea pernyi*), куколок тутового шелкопряда, табачного бражника, из корней *Achyranthes fauriei*, древесины и коры *Podocarpus elatus*, листьев «аврамова дерева» *Vitex megapotamica*, корневищ папоротника *Polypodium vulgare*, листьев шелковицы, корней *Bosea Yervamora*, листьев тисса, корней *Achyranthes obtusifolia*, листьев папоротника орляка и целых растений *A. obtusifolia*, *A. longifolia*, *Matteuccia struthiopteris*, живучки *Ajuga decumbens*, *A. incisa*, триллиума *Trillium smalli*, *T. tschonskii*, *Stachyurus praecox*, *Polypodium japonicum*, *Pleopeltis thubergiana* и *Neocheiropteris ensata*.

Первые сообщения о растительных экдистероидах появились в 1966 г. [11]. Исследовательская группа Нканиши [11] при изучении химического состава листьев растения *Podocarpus nakaii* Hay. выделила четыре экдизоноподобных веществ – понастероны А, В, С и D. Проведенные биологические испытания показали, что выделенные соединения обладают активностью гормона линьки. В том же году австралийские химики Гэлбрайт и Хорн [12] выделили экдистерон из *Podocarpus elatus* R.Br., а 1967 г. из *Polypodium vulgare* и *Achyranthes fauriei*.

Данные исследования положили начало интенсивному изучению растительных объектов в качестве источников фитоэкдистероидов. Первичные исследования показали, что экдистероиды довольно широко распространены в растительном мире. *Chilo*-тест (используют личинки рисовой огневки (*Chilo suppressalis*) флоры Японии [13] показал, что из 1056 видов (738 родов, 186 семейств) активностью обладали экстракты растений, относящихся к 77 семействам. Однако последующие исследования обнаружили, что к биологическому тестированию надо относиться с осторожностью. Так, из *Ajuga decumbens*

наряду с гормонами линьки – экдистероном в значительном количестве выделили аюгалактон, демонстрирующий в *Chilo*-тесте антиэкдизонную активность.

В качестве метода обнаружения экдистероидов в растительном объекте применяют тонкослойную хроматографию на силикагеле. Здесь необходимо отметить, что фитоэкдистероиды проявляются в виде желто-зеленных пятен при опрыскивании хроматограмм раствором ванилина в серной кислоте и последующем нагревании. Также идентификацию экдистероидов проводят при помощи современных физико-химических методов анализа: ГЖХ, ЖХ и ХМС. В настоящее время обнаружение экдистероидов проводят комбинацией таких методов, как биологическое тестирование с радио иммунным анализом и высокоэффективной жидкостной хроматографией. Опираясь на сочетание этих методов, Дайнан [14] исследовал 3000 растений и разработал эффективные методы выделения экдистеронов.

Процентное содержание фитоэкдистероидов в растительных объектах обычно составляет десятые и сотые доли от воздушно-сухого веса растений. Исключением явилось выделение экдистерона из соцветий *Serratula inermis* с выходом 2% [15]; в корнях *Cyanotheris arachnoides* и в стеблях *Diploclisia glaucescens* содержится 2,9% и 3,2% экдистерона соответственно.

Следовательно, в связи со структурным разнообразием и высоким содержанием фитоэкдистероидов, растения, в качестве источника экдистероидов, находятся в привилегированном положении по сравнению с животными организмами.

Основные этапы развития исследований экдистероидов. Согласно международной базе <http://ecdibase.org/> [16] в настоящее время известно 526 соединений экдистероидов и коммерческих продуктов на их основе, предлагаемых на мировом коммерческом рынке. Однако следует отметить, что в основе лежат экдистероиды растительного происхождения, а применяемое сырье для их выделения значительно ограничено. В связи с этим, исследования по созданию оригинальных технологий производства препарата актопротекторного и профилактического действия, а также стандартных образцов для контроля качества на основе местного промышленно доступного и технологичного растительного сырья, является актуальным и практически важным направлением современной биотехнологии, биоорганической и фармацевтической химии.

Следует отметить, что ученые многих стран проявляют научный интерес к поиску и оптимизации методов выделения экдистероидов из растительных объектов, изучением их биологических, биохимических и биотехнологических свойств.

Так, в Узбекистане и в России [17] ученые создают международные коллаборации с французскими и монгольскими коллегами по изучению и выделению экдистероидов из растений. Ими изучен химический состав новых растительных источников, интродуцируемых из Западной Европы в Сибирском ботаническом саду Томского государственного университета - *Silene frivaldszkyana* Hampe., *S. gigantea* L., *S. roemeri* Friv., *S. viscosa* (L.) Pers., *S. graminifolia* Otth., *S. jenissensis* Willd., *S. melzheimeri* Greuter., *S. schmuckeri* Wettst., *S. mellifera* Boiss. et Reuter. Для *S. frivaldszkyana* и *S. gigantea* характерны биосинтез 26-гидроксипроизводных экдистероидов – 26-гидроксиинтегростерона А, 20,26-дигидроксиэкдизона и 26-гидроксиполиподина В, в том числе новые – 26-гидроксиинтегростерона А и 2-дезоксидеозин-20Е-25-глюкозид.

Авторами в работе [18] впервые исследована флора Монголии на наличие экдистероидов и его продуктов. Из 297 проанализированных видов обнаружено 17, в том числе 7 новых продуцентов – *Silene ichebogdo* Grub., *S. mongolica* Maxim., *S. turgida* Bieb. ex Bunge, *Elisanthe aprica* (Turch. ex Fischer et Meyer) Peschk., *Serratula marginata* Tausch., *Chenopodium frutescens* C.A.Meyer, *Axyris prostrata* L. Впервые экдистероиды обнаружены в роде *Elisanthe* (сем. *Caryophyllaceae*).

Володин и др. [19] разработали методологию скрининга растений, основанной на принципах хемосистематики и использовании экспрессных и чувствительных методов

анализа. Авторы применяют биотест на культурах клеток *Drosophila melanogaster*, которые чувствительны к присутствию в биоматериале веществ с активностью гормона линьки, радиоиммунный анализ позволяет определять следовые количества экистероидов в пробе, а также метод ВЭЖХ. Данная методология позволяет с достаточной степенью вероятности прогнозировать обнаружение экистероидов на внутрисемейственном уровне в определенных трибах и родах, таких, как *Rhaponticum* (*R. carthamoides*, *R. serratuloides*), *Serratula* (*S. coronata*, *S. tinctoria*, *S. quinquefolia*, *S. radiata*, *S. gmelini*), *Silene* (*S. tatarica*, *S. repens*), *Chenopodium* (*Ch. bonus-henricus*) и др.

Одиноков и др. [20] исследовали экистероидный состав сока свежесобранных в период вегетации растений вида *Serratula coronata* L., произрастающих в Башкортостане. Применяя колоночную хроматографию и трехступенчатую процедуру метода ВЭЖХ, авторы выделили, и, используя комбинации 1D и 2D ^1H и ^{13}C ЯМР- и масс-спектрометрию, идентифицировали еще 17 минорных фитоэкистероидов.

В Казахстане изучение фитоэкистероидов было начато в 2000-х годах, когда А.Г. Бердин, У.А. Балтаев, Б.И. Тулеуов и др. [21, 22] сообщили о выделении 20E и ряда экистероидов при комплексном химическом исследовании надземной части реликтовых растений *R.carthamoides* (Willd.) Iljin. и *R.serratuloides* (Georgi) Bobr. Авторы отмечают, что из *R.serratuloides* (Georgi) Bobr. выделен новый С-29 экистероид, содержащий аллильную гидроксильную группу при углеродном атоме С-29-расерстерон (2 β , 3 β , 14 α , 20 R, 22 R, 29-гексагидрокси-5 β (H)-стигмаст-7, 24 (28)-диен-6-он). Из соседнего вида этого же рода – *Rhaponticum karatavicum* Regel et Schmalh., эндемика Казахстана, получен экистероид, имеющий в своей структуре метилзамещенный циклический фрагмент, состоящего из пяти атомов углерода и одного атома кислорода в положении 24 и идентифицированный, как рептанстерон 4, структура которого установлена с применением спектральных методов (ИК-, УФ-, масс- ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, ^1H - ^1H COSY-эксперимента).

Исследователи Восточной Азии Чжоу и др. [23] выделили ряд стероидных структур: стигмаста-8, 22-диен-7 α -метокси-3 β -ол, α -спинастерол-3-0- β -D-глюкопиранозид, стигмаста-4,6,8,22-тетраен-3-он, эргостерол и др из *Cucumis sativus* (сем. *Cucurbitaceae*), а Айцзюнь Цзя и др. [24] из китайского растения *Sagina japonica* Ohwi. (*Caryophyllaceae* Juss.) (японская айва) выделили три фитоэкистероида: 20E, 22,25-эпокси-24-метилен-2,3,14,20-тетрагидрокси-холест-7-ен-6-он или японикон (5) и шидастерон (6).

Наиболее современные сведения о новых фитоэкистероидах содержат работы [17, 22, 25]. Исследователи сообщают о трех новых фитоэкистероидах, содержащих фурановые циклы: ниуксиксинстерон А (20 R, 22R, 25S)-20-O,22-O-(5-гидроксиметил)-фурфурилиден-2 β , 3 β , 14 α , 25-тетрагидрокси-5 β -эргост-7-ен-6-он; ниуксиксинстерон В (20R, 22R)-20-O,22-O-(5-гидроксиметил)-фурфурилиден-2 β , 3 β , 25-тригидрокси-14 β -метил-18-нор-5 β -холеста-7,12-диен-6-они; ниуксиксинстерон С(20 R, 22R, 25R)-20-O,22-O-(5-гидроксиметил)-фурфурилиден-2 β , 3 β , 14 α , 26-пентагидроксихолест-7-ен-6-он, выделенных из *Achyranthes bidentata* Bl. (сем. *Amaranthaceae*).

Ряд фитоэкистероидных соединений, таких как: экистерон, полиподин V, 2-дезоксид-20-гидроксиэкизон, интегристерон А и 2-дезоксидизон были выделены из растения *Stachys hissarica* [26] учеными из Узбекистана. Структуры экистероидов подтверждены методами ^{13}C ЯМР, масс- ^1H и ИК-спектроскопии. Кроме того, биологическая активность (активность заживления ран) экстракта растения *S. hissarica* исследована на крысах. Эти исследования показывают, что экстракт при многократном пероральном введении в дозе 10 мг/кг ускоряет процесс заживления линейных кожных ран у крыс. Заживляющая активность экстракта *S. hissarica* эффективна и превосходит известное лекарственное средство метилурацил (2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин), особенно в случае животных с диабетом, индуцированным аллоксаном.

Обобщая структуру экистероидов, авторы данного обзора отмечают, что для экистероидов, обладающих активностью гормона линьки, характерны следующие общие структурные элементы: Δ^7 -6-кетогруппировка в кольце В; *cis*-сочленение колец А/В,

гидроксильные группы в стероидном ядре в положения 1,2,3,5,11 и 14, а также боковая цепь, преимущественно содержащая (*R*)-C22-ОН-группу. Очевидным становится факт того, что в большинстве случаев фитоэкдистероиды выделяют в свободном виде, но к настоящему времени обнаружены многие их производные – простые и сложные эфиры, а также гликозиды.

Таким образом, физиологические функции экдистероидов в растениях требуют дополнительных исследований. Отмечая роль экдистероидов в растениях следует рассматривать эту проблему точно, хотя бы на уровне семейств, еще лучше на конкретном растении, т.к. не все растения одного и того же семейства содержат в своем составе экдистероиды. Экдистероидосодержащие растения, в свою очередь, различаются количеством экдистероидов. Даже в одном и том же растении (*Chenopodium*) содержание экдистероидов градиентно увеличивается в направлении его растущих частей. Содержание экдистероидов в растениях меняется от следовых количеств до нескольких процентов. При этом растения, содержащие экдистероиды в микроколичествах, могут произрастать в жестких климатических условиях (*Kochia*, *Chenopodium*), а растения с высоким содержанием экдистероидов произрастают только в мягких условиях (*Rhaponticum*, *Serratula*). Следовательно, и значение экдистероидов в разных растениях или семействах растений различна, если в растениях с малым содержанием экдистероидов они играют определяющую роль в росте и развитии, то в растениях с содержанием экдистероидов в несколько процентов они, наверняка, вовлечены в биохимические процессы хранения, транспортировки и метаболизма стеролов. В этом случае не исключено образование таких продуктов метаболизма, которые могут выступать в роли защиты от факторов вредного воздействия окружающей среды.

***Rhaponticum carthamoides*: источник растительных экдистероидов.** *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin – многолетнее травянистое растение; вид рода Рапонтикум семейства Астровые. Широко известно как Левзея сафлоровидная, или Рапонтикум сафлоровидный, или Большеголовник сафлоровидный, или Стемаканта сафлоровидная, или Маралий корень. Произрастает в горах Алтая, в Западной и Восточной Сибири, в Средней Азии. Корень у него стержневой, постепенно утолщающийся, с многочисленными разветвлениями, глубиной до 80 см. К тому же он образует мощное ветвящееся корневище. Стебель прямостоячий, неправильно-округлый, полый, слабоветвистый, малооблиственный, высотой 130-180 см. Листья сидячие, в нижней части крупные (70-90 см в длину и 15-25 см в ширину), верхние значительно меньше, глубоко-перисто-рассечённые на длинных черешках. Соцветие – плотная, округлая корзинка диаметром 5-8 см. Цветки обоеполые фиолетово-лиловой или розоватой окраски. Плод - четырёхгранная семянка фиолетово-коричневого цвета (рис.2.).



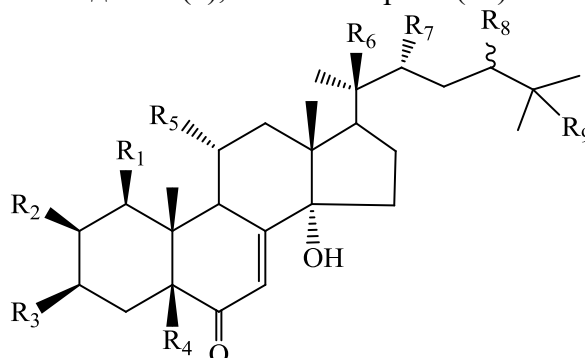
1-лист, 2-соцветие, 3-корни

Рис.2. *Rhaponticum carthamoides*

История *R. carthamoides*, как лекарственного растения, возникла много лет назад, когда местные охотники на Алтае наблюдали за поведением марала (*Cervus elaphus sibiricus*), который восстанавливал свои силы при поедании корней *R. carthamoides*. Их наблюдение дало растению традиционное название «Мараловый корень» и положило начало его использованию местными целителями. В традиционной Сибирской медицине мараловый корень издавна применяют при перенапряжениях и общей слабости после болезней. Так, в XX веке свойства *R. carthamoides* по наращиванию мышечной массы и увеличению силы изучали Советские ученые. Препараты, полученные на основе экстракта *R. carthamoides* применяли спортсмены для восстановления после длительных физических нагрузок. Из-за адаптогенных и тонизирующих свойств экстракты и некоторые соединения, выделенные из корней и корневищ *R. carthamoides* используют в различных пищевых добавках, нутрицевтических препаратах для стимулирования роста мышц, устранения физической слабости и умственной усталости, инфекционных заболеваний, а также для восстановления после операций и химической интоксикации. Входят в состав различных безалкогольных напитков, фиточаев, косметических средств, средств для ванн и др.

Химическая структура. Анализ исследований авторов [27] свидетельствует о том, что из различных частей *R. carthamoides* были выделены несколько классов соединений, основными группами которых были стероиды (рис.3.), в частности экдистероиды и фенолы.

В одном из ранних фитохимических отчетов [28], касающихся экдистероидов *R. carthamoides*, было обнаружено выделение 20-гидроксиэкдизона (20E), ранее известного как β -экдизон, экдистерон или полиподин А (1), и инокостерона (12) из его подземных частей.

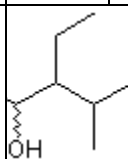
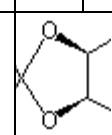
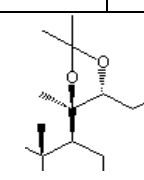
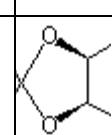
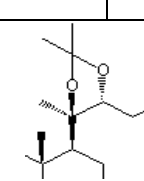

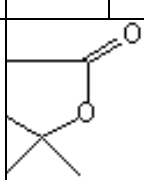
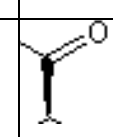

Рис. 3. Структура экдистероидов

Дальнейшие исследования [29] определили, что 20E является наиболее распространенным экдистероидом в различных частях растения с содержанием 0,04-0,81%, 0,03–1,22% и 0,27–1,51% сухого вещества для корней, надземной части и семян, соответственно. Более чем за 30-летний период интенсивных исследований химии *R. carthamoides* в корнях, надземных частях или семенах растения было обнаружено более 40 различных экдистероидных соединений (таблица 1).

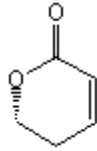
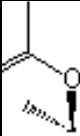

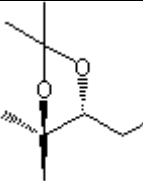
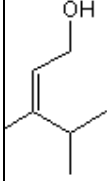
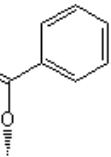
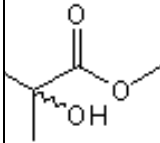
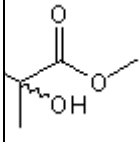
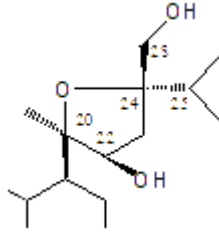
Таблица 1. Фитоэкдистероиды *R. carthamoides*

№	Название экдистероида	1	2	3	4	5	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
1	2						8	9	10	1
1	hydroxyecdysone		H	H			ОН	ОН	H	H
2	odine B		H	H	H		ОН	ОН	H	H
3	sterone A		H	H			ОН	ОН	H	H
4	isterone A	H	H	H			ОН	ОН	H	H

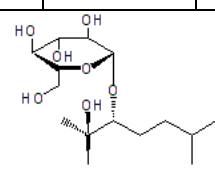
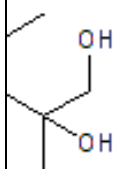
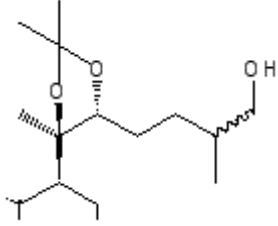
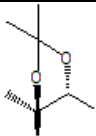


5	sterone B	H	H	H	H		OH	OH	H	H
6	terone		H	H			OH	H	H	H
7	sterone C		H	H		H	OH	OH	H	H
8	ysone		H	H			H	OH	H	H
1	2						8	9	10	1
9	rone		H	H		H	OH	OH	H	H
10	terone D		H	H	H		OH	OH	H	H
11	sterone A	H	H	H			OH	OH	H	H
12	terone		H	H			OH	OH		
13	ydroxyecdysone 2,3;20,22-								H	H
14	ydroxyecdysone 2,3- de						OH	OH	H	H
15	ydroxyecdysone 20,22- de		H	H					H	H
16	ko-20-hydroxyecdysone		H	H			OH	O	H	H
17)-Dehydromakisterone A		H	H			OH	OH	O	H
18	1)-Dehydro-242- sterone C		H	H			OH	OH		H
19	amosterone		H	H			OH	OH		
20	osterone		H	H			O			
21	erone		H	H						
22	exirone		H	H		H	OH	OH	H	H



23	asterone		H	H			OH			H
24	sterone C		H	H			OH	OH	CH ₂	H
25	sterone D 20-acetate		H	H	H			OH	H	H
26	sterone B		H	H		H	OH	OH	OH	
27	sterone C		H	H			OH	OH		H
28	odine B 20,22-acetonide		H	H	H				H	H
29	1)[Z]-Dehydroamarasterone B		H	H			OH	OH		
30	odine B 22-benzoate		H	H	H		OH		H	H
31	amosterone A		H	H	H		OH	OH		
32	amosterone B		H	H			OH	OH		
33	amoleusterone		H	H		H				
34	oxy-28-hydroxymakisterone C			H			OH	H	P	H



35	20-hydroxyecdysone		H	H			OH	OH	H	H
36	β-ponasterone A 22-glucoside		H	H						
37	20-Hydroxyecdysone (one)		H	H			OH	OH	H	H
38	hydroxymakisterone C	H	H	H			OH	OH	CH ₂	H
39	hydroxymakisterone C		H	H			OH	OH		
1	2						8	9	10	1
40	hydroxypnasterone A		H	H			OH	OH	H	H
41	sterone 20,22-acetonide		H	H						
42	sterone A 20,22-acetonide	H	H	H						
43	sterone		H	H		H	OH	OH	H	H

Некоторые стеролы, такие как, β-ситостерол, стигмастерол, Δ⁷-авенастерол, кампестерол и холестерол, были обнаружены в корнях и холестерол, стигмастерол, β-

ситостерол и β -ситостанол в семенах растения. Структуры экистероидов, представленные в табл., были проверены с помощью *The Ecdysone Handbook* [16].

Что касается фенольных соединений *R. carthamoides*, то несколько авторов сообщили о наличии различных флавоноидов или антоцианов в корнях, надземных частях и цветах растения. Хайду и др. [30] выделили (E)-3,3'-диметокси-4,4'-дигидроксистерилбин, вещество, биогенетически близкое к флавоноидам, из корней растения. Помимо флавоноидов, ряд фенольных кислот, несколько лигнанов, такие как картамогенин, карфамозид, трахелогенин или трахелозид и танины, например, эллаговая кислота также была обнаружена как в подземной, так и в надземной части вида. В последнее время появились фенилпропаноиды серотонина, а именно N-(Z)-феруоилсеротонин, N-(Z)-изоферуоилсеротонин, N-(E)-феруоилсеротонин и N-(E)-изоферуоилсеротонин, которые были выделены из семян.

Что касается других групп соединений, обнаруженных в *R. carthamoides*, различные полиацетилены и сесквитерпеновые лактоны, такие, как цинаропикри, репдиолид, хлороянерин, репенсолид (цебеллин E) и джанерин, были выделены из корней растения [31]. Тритерпеноидные гликозиды, а именно рапонтикозиды A, B, C, D, E, F, G и H, обнаружили в корнях и надземных частях *R. carthamoides*. Компоненты тритерпеноидов, описанные в литературе для подземных частей растения – это паркеол и паркейлацетат, известные как карфаменол и карфаменилацетат, соответственно.

Анализ исследований показал несмотря на то, что эфирное масло иногда упоминается среди химических компонентов *R. carthamoides*, имеется лишь несколько отчетов, посвященных его подробному анализу. В работе [32] авторы сообщили о содержании эфирного масла в высушенном растительном материале от 0,07% до 0,11% и от 0,08% до 0,09% в подземных органах и листьях, соответственно. Монотерпены, среди которых преобладает гераниол (17,04–18,27%), наиболее распространены в эфирном масле из корней и корневищ, тогда как сесквитерпены, представленные β -кариофилленом (24,65–32,30%), определены как одно из важных соединений в масле из корней и корневищ. Также наблюдалось относительно высокое содержание линалоола (8,88–12,07%) в корневищах и корнях, а нерала (8,12–10,22%) в листьях растения.

Авторы [33] отмечают, что в результате анализа эфирного масла установлено преобладающее содержание сесквитерпенов, в то время как в работе [34] сообщалось, что 13-норципера-1(5),11(12)-диен, циперен и алифатическое соединение аплотаксен идентифицированы как три основных компонента масла. Данное расхождение свидетельствует о том, что дальнейшие исследования химического состава эфирных масел *R. carthamoides* могут предоставить интересную информацию о химии этого вида.

Биологическая активность. Авторы в работе [35] классифицировали *R. carthamoides* как адаптоген - термин, используемый травниками для обозначения натурального травяного продукта, который повышает сопротивляемость организма к стрессам, таким, как травмы, беспокойство и физическая усталость .

Фармакологические и клинические исследования, проведенные за последние пол века, показали, что экстракт и отдельные соединения (особенно экистероиды), выделенные из разных частей растения, обладают биологической активностью. Демонстрируют явно выраженные адаптогенные свойства, включая иммуностимуляцию, устранение свободных радикалов для предотвращения окислительной патологии, увеличение биосинтеза белка и повышение физической активности наряду с выносливостью и работоспособностью, улучшение сердечно-сосудистых функций и умственной деятельности.

С 1970-х годов анаболический эффект *R. carthamoides* отмечен в ряде экспериментов на лабораторных животных (мышь/крысы). Согласно результатам более ранних работ [36] введение крысам вещества 20E в дозе 5 мг/кг в течение 7 дней, приводит к увеличению веса печени, сердца, почек и передней большеберцовой мышцы. Эффект стимулирования роста при использовании 20E отмечен в экспериментах с японскими перепелами [37]. 37-ми дневной рацион перепел-несушек, содержащий градуированное количества измельченных



семян *R. carthamoides* в составе которых 20Е привел к значительному увеличению веса только вылупившихся перепелов.

В клинических испытаниях [38] препараты под названием «Экдистен» (активный ингредиент 20Е), Леветон и Прайм Плюс (комбинация Экдистена, нерафинированного сахара и казеина) принимались перорально в течение 20 дней тремя отдельными группами легкоатлетов в условиях ежедневных аэробно-анаэробных нагрузок. Тренировки значительно снизили содержание жира и увеличили мышечную массу во всех группах лечившихся людей по сравнению с контрольной группой. Дальнейшие исследования, проведенные после 20-дневного приема настойки *R. carthamoides* и Леветона, вызвали заметное снижение свертываемости крови, повышение работоспособности и реабилитации при интенсивных физических нагрузках. Также автором отмечено влияние на гуморальный иммунитет бегунов на беговой дорожке и полевых бегах. Применение препаратов способствовало восстановлению пониженных иммуноглобулинов А (IgA) и G (IgG), а также концентрации компонента системы комплемента С3 в сыворотке крови.

Пероральное введение 20Е в дозе 5 мг/кг заметно стимулировало секрецию и улучшило химические характеристики желчи из-за снижения содержания холестерина и повышения уровней желчных кислот и билирубина у лабораторных крыс с токсическим гепатитом, вызванным гелиотрином [39]. Этаноловый экстракт корня проявил выраженные противодиабетические свойства, снижая уровень глюкозы в крови и увеличивая пониженный уровень гликогена в печени в экспериментах на мышах и крысах с аллоксан-индуцированным диабетом. В работе [40] авторы исследовали сухой экстракт на гемореологическую активность на крысах со спонтанной гипертензией. Пятидневное лечение подопытных крыс с острым инфарктом миокарда в суточной дозе 150 мг/кг улучшило реологические характеристики крови, такие, как снижение вязкости цельной крови и плазмы, увеличение спонтанной агрегации эритроцитов и концентрации фибриногена и повышение деформируемости эритроцитов, а также электрофоретическую подвижность. Многократное профилактическое введение препарата растительного адаптогена на основе экстракта *R. carthamoides* оказало выраженный антиаритмический эффект на модели надпочечниковой аритмии у крыс. В других исследованиях [41] исследователи акцентировали внимание на демонстрации инсулинстимулирующей и антигипергликемической активности. Повторное введение *R. carthamoides* увеличивало содержание эритроцитов и гемоглобина в крови и оказывало заметное влияние на регенерацию красной крови при гемотоксической фенилгидразиновой анемии у крыс. Так же отмечено, что препарат, состоящий из флавоноидов, выделенных из *R. carthamoides*, а именно гесперетин, кверцетин, кверцетагетин, лютеолин, кемпферол, изорамнетин, хризантемин и цианин, предотвращают накопление холестерина и триглицеридов в тритоне WR 1339, индуцированном гиперлипидемией. При дальнейших исследованиях флавоноиды *R. carthamoides* существенно уменьшили проявления атеросклеротического процесса у кроликов, тогда как их терапевтический эффект связан как с гиполипидемической активностью, так и со способностью флавоноидов подавлять местные механизмы атерогенеза, повышая сопротивление сосудистой стенки. Авторы [42] сообщают, что в исследованиях *in vitro* определена антитромбоцитарная активность сырого этанольного экстракта и флавоноидов из надземных частей *R. carthamoides* в плазме, богатой тромбоцитами. В качестве агонистов агрегации тромбоцитов использовали арахидоновую кислоту (АК), аденозиндифосфат (АДФ), коллаген (КОЛ) и тромбин. Суммарный экстракт показал значительное ингибирование агрегации, вызванной КОЛ и АДФ. Из протестированных флавоноидов эриодиктиол и патулетин вызвали КОЛ- и АК-индуцированную агрегацию.

Данные ряда исследований *in vivo*, обобщенные выше, продемонстрировали значительный положительный эффект экстрактов, полученных из *R. carthamoides*, 20Е и флавоноидов на сердечно-сосудистую систему и характеристики крови на животных

моделях с различными индуцированными или спонтанными нарушениями, такими, как атеросклероз, антиаритмия, диабет, инфаркт миокарда и гепатит [40, 43].

В одном из исследований *in vitro* [44], посвященных влиянию на иммунологические характеристики, было обнаружено, что комбинация экстракта *R. carthamoides* и сарколизина подавляла процесс лимфолейкоза у мышей. Результаты более поздних исследований показали, что препарат на основе экстракта корня *R. carthamoides* обладает ингибирующим действием на канцерогенез, вызванный трансплацентарным введением N-нитрозилмочевины. При введении препарата в течение года наблюдается более высокая выживаемость крыс и меньшая встречаемость опухоли центральной нервной системы.

В клиническом исследовании на людях, препарат под названием AdMax, комбинация сухих экстрактов этанола и воды из корней *R. carthamoides*, *Rhodiola rosea*, *Eleutherococcus senticosus* и плодов лимонника китайского, был изучен в отношении его влияния на иммунитет у больных раком яичников [45]. Двадцать восемь пациентов с эпителиальным раком яичников III – IV стадии получали однократное лечение цисплатином 75 мг/м² и циклофосфамидом 600 мг/м². Периферическая кровь была собрана через 4 недели после химиотерапии. Подклассы Т-, В- и NK-лимфоцитов, а также концентрации IgM, IgA и IgG были протестированы в образцах крови. У пациентов, которые принимали AdMax (270 мг в день) в течение 4 недель после химиотерапии, среднее количество четырех подклассов Т-клеток было увеличено по сравнению со средним количеством подклассов Т-клеток у пациентов, которые не принимали AdMax. У пациентов, принимавших AdMax, также было увеличено среднее количество IgG и IgM. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинация экстрактов из адаптогенных растений (в том числе *R. carthamoides*) может усиливать подавленный иммунитет у больных раком яичников, получающих химиотерапию.

Таким образом, результаты научных исследований, описанных выше, демонстрируют высокую биологическую активность *R. carthamoides* с антиоксидантными, иммуномодулярными и противораковыми свойствами растения, дополнительно исследованные *in vivo* и клинических испытаниях.

В работах [46] авторами отмечена ингибирующая активность экстрактов из корней или надземных частей *R. carthamoides* в условиях *in vitro* на грамположительные бактерии *Bacillus cereus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides fragilis* и некоторые грибы. Липидная фракция семян продемонстрировала антимикробную активность в отношении *Proteus vulgaris*, *Aspergillus niger* и *Penicillium verrucosum*. В работе авторов [33] этилацетатная фракция, полученная из надземной части *R. carthamoides*, ингибировала в условиях *in vitro* рост 19 различных штаммов *Staphylococcus aureus* с минимальными ингибирующими концентрациями (МПК) от 128 до 512 мкг/мл. Данная фракция проявила высокую активность против клинических изолятов, которые показали ассоциированную устойчивость к оксациллину, цiproфлоксацину и эритромицину. Тиофенполиен (Е)-2-[5-(гепт-5-ен-1,3-диинил)тиен-2-ил]этан-1,2-диол, выделенный из этанольного экстракта подземных частей, демонстрирует значительную противогрибковую активность, главным образом, против *Candida glabrata*, *Aspergillus fumigatus* и *Trichophyton mentagrophytes var. mentagrophytes* с МПК от 4 до 32 мкг/мл. Активность после 24 часов инкубации против *A. fumigatus* и *Candida tropicalis* составила 1/2 и 1/4 от эффекта кетоконазола, соответственно [31].

Авторы [47] провели исследования на противоинфекционную активность *R. carthamoides* с участием людей. В результате этого исследования препарат Экдистен продемонстрировал значительную эффективность при лечении пациентов со стойким и острым лямблиозом.

Учитывая ингибирующую активность 20Е на бактерии и грибы, где наблюдались довольно высокие концентрации в диапазоне от 100 до 400 мкг/мл, некоторые другие эффективные группы соединений, такие как полиацетилены, по-видимому, отвечают за его антимикробный эффект.

Фитоэкдистероиды выделенные из *R. carthamoides* являются безопасными соединениями. В ранних токсикологических исследованиях [48] сообщается о том, что



водно-этанольный экстракт корня *R. carthamoides*, введенный внутрибрюшным и подкожным способом, в дозах до 40 000 мг/кг, не привел к гибели самцов мышей-альбиносов после длительного его применения. В скрининговом тесте [49] на эмбриотоксичность цыплят обнаружено, что 20E и полипод В не являются эмбриотоксичными. Единственное исследование, показывающее определенную степень токсикологического риска, связанного с *R. carthamoides*, проведено группой исследователей под руководством Чобот [50]. Соединения (Е)-2-[5-(гепт-5-ен-1,3-диинил)-тиен-2-ил]этан-1,2-диол и тиофенполиен, выделенные из корней растения, продемонстрировали фототоксическую активность, значительно выше в сравнении со стандартным фотосенсибилизатором ксантотоксином, при фотоокислении гистидина в креветках (*Artemia salina*) и в тесте с иловыми червями (*Tubifex tubifex*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя результаты многочисленных исследований, представленных в данном обзоре, авторы отмечают, что проведенные исследования в области клеточной и молекулярной биологии, экологической генетики и физиологии, биохимии и биоорганической химии привели к значительному открытию: экдистероиды являются естественными и абсолютно безопасными лигандами в молекулярных системах переключения генов; механизмы экдистероид индуцированных систем экспрессии генов, подобные клеткам насекомых, применимы и к млекопитающим, включая человека. Такие системы можно искусственно конструировать, модифицировать и клонировать, создавая рекомбинатные белки-рецепторы и активаторы транскрипции на основе стероидных, тироидных, ретиноидных рецепторов насекомых и млекопитающих, ретро- и альфа-вирусов, бактериофагов и шоковых белков.

Итак, являясь лигандами для внутриклеточных и мембранных рецепторов, их управляющими элементами, экдистероиды обладают способностью изменять гомеостазис организма, воздействуя на рост, дифференциацию и запрограммированную смерть клеток, выработку специфических продуктов их метаболизма. Становится очевидным тот факт, что роль экдистероидов, как лигандов, состоит в переключении между двумя состояниями транскрипционного механизма генов по принципу включено/выключено и в трансмембранной передаче сигналов внутриклеточным мишеням через каскад вторичных мессенджеров. Несомненно, что механизмы взаимодействия экдистероидов с мембранными рецепторами только еще начинают изучаться, но этот факт не препятствует широкому практическому использованию экдистероид содержащих препаратов при нарушениях сердечно-сосудистой, центральной нервной и репродуктивной системы, общего гомеостазиса организма. Более того, в практической медицине экдистероид содержащие составы стали использоваться для предупреждения иммунного статуса у здорового человека, а также занимают важное место в спортивной, космической и военной медицине, применяются при трансплантации человеческих органов и кожи.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета наук Министерства образования и науки Республики Казахстан (НТП «Создание биобанка редких и исчезающих видов флоры и фауны Казахстана для сохранения биоразнообразия» на 2021-2022 гг.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Севостьянов А.Е. Соколов В.А., Дармограй В.Н. Перспективы применения фитоэкдистероидов в офтальмологии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. – 2006. – Т. 1. – С. 71-79.



2. Girault J.-P., Lafont R., Kerb U. Ecdysone catabolism in the white mouse // Drug metabolism and disposition. – 1988. – Т. 16, № 5. – С. 716-720.
3. Ахрем А., Ковганко Н. Экдистероиды: химия и биологическая активность. Минск, 1989. – 247 с.
4. Ширшова Т.И., Политова Н.К., Бурцева С.А., Бешлей И.В., Володин В.В. Антимикробная активность нативных экдистероидов растения *Serratula coronata* L. и некоторых их ацильных производных // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, № 5. – С. 34-36.
5. Karlson P. Manual de bioquímica. Marin, 1976. – 472 с.
6. Becker E., Plagge E. Über das die pupariumbildung auslösende hormon der fliegen // Biol. Zbl. – 1939. – Vol. 59. – С. 326-341.
7. Butenandt A., Karlson P. Über die Isolierung eines metamorphose-hormons der insekten in kristallisierter form // Verlag der zeitschrift für naturforschung (Published online). – Vol.9, №6. – С. 389-391. DOI:10.1515/znb-1954-0601.
8. Karlson P. New concepts on the mode of action of hormones // Perspectives in Biology and Medicine. – 1963. – Vol. 6, № 2. – С. 203-214. DOI:10.1353/pbm.1963.0026.
9. Hoppe W., Huber R. On the chemistry of ecdysone II. Determination of the skeleton of sterin and its orientation by diffuse X-ray diffraction in ecdysone crystals // Chemical reports. – 1965. – Vol. 98, № 7. – С. 2353-2360. DOI: 10.1002/cber.19650980739.
10. Rice E.L. Pest control with nature's chemicals. Allelochemicals and pheromones in gardening and agriculture. University of Oklahoma Press, 1983. – 224с.
11. Nakanishi K., Koreeda M., Sasaki S., Chang M., Hsu H. Insect hormones. The structure of ponasterone A, insect-moulting hormone from the leaves of *Podocarpus nakaii* Hay // Chemical Communications (London). – 1966. – № 24. – С. 915-917. DOI:10.1039/c19660000915.
12. Galbraith M., Horn D. An insect-moulting hormone from a plant // Chemical Communications (London). – 1966. № 24. – С. 905-906. DOI:10.1039/C19660000905
13. Imai S., Toyosato T., Sakai M., Sato Y., Fujioka S., Murata E., Goto M. Isolation of cyasterone and ecdysterone from plant materials // Chemical & pharmaceutical bulletin. – 1969. – Vol. 17, № 2. – С. 340-342. DOI:10.1248/cpb.17.340.
14. Dinan L., Whiting P., Girault J.-P., Lafont R., Dhadialla S. T., Cress E. D., Mugat B., Antoniewski C., Lepesant J.-A. Cucurbitacins are insect steroid hormone antagonists acting at the ecdysteroid receptor // Biochemical Journal. – 1997. – Vol. 327, № 3. – С. 643-650. DOI: 10.1042/bj3270643.
15. Yatsyuk Ya.K., Lyashenko S.S. Flavonoids of *Serratula inermis* // Chemistry of natural compounds. – 1969. – Vol. 5, № 1. – С. 46-47. DOI:10.1007/BF00564927.
16. <http://ecdybase.org/>
17. Yusupova U.Yu., Usmanov D.A., Ramazonov N. Sh. Phytoecdysteroids from the aerial part of *Silene popovii* // Chemistry of natural compounds. – 2020. – Vol. 56. – С. 562-563. DOI:10.1007/s10600-020-03092-1.
18. Zibareva L., Yeriomina V.I., Munkhjargal N., Girault J.P., Dinan L., Lafont R. The phytoecdysteroid profiles of 7 species of *Silene* (Caryophyllaceae) // Archives of Insect Biochemistry and Physiology. – 2009. – Vol. 72, № 4. – С. 234-248.
19. Dinan L., Harmatha J., Volodin V., Lafont R. Phytoecdysteroids: diversity, biosynthesis and distribution // Ecdysone: structures and functions. – 2009. – С. 3-45. DOI:10.1007/978-1-4020-9112-4_1.
20. Savchenko R.G., Kostyleva S.A., Apaeva A.V., Mesheryakova E.S., Tukhbatullin A.A., Odinokov V.N., Parfenova L.V. Sonochemically assisted 2, 3-dideoxygenation and skeletal rearrangement of ecdysteroid derivatives // Ultrasonics sonochemistry. – 2019. – Vol. 52. – С. 505-511. DOI:10.1016/j.ultsonch.2018.12.029.

21. Tuleuov B., Turdybekov K., Khabdolda G., Adekenov S., Nurkenov O., Tuleuova B., Kozhanova A., Almagambetov A. Structure and stereochemistry of phytoecdysone from *Silene cretacea* fish // Russian journal of general chemistry. – 2014. – Vol. 84, № 4. – C. 704-707.
22. Temirgazyev B. S., Kučáková K., Baizhigit Y. A., Jurášek M., Džubák P., Hajdúch M., Dolenský B., Drašar P. B., Tuleuov B. I., Adekenov S. M. Bioavailability and structural study of 20-hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins // Steroids. – 2019. – Vol. 147. – C. 37-41. DOI:10.1016/j.steroids.2018.11.007.
23. Zhou X.-J., Li X.-S., Shen Y., Pei G., Wang J.-F., Cheng Y.-X. Steroids and triterpenoids from *Cucumis sativus* roots // Chemistry of natural compounds. – 2012. – Vol. 48, № 3. – C. 419-422. DOI:10.1007/s10600-012-0264-7.
24. Jia A., Li Y., Zhou J., Gao J. Three phytoecdysteroids from *Sagina japonica* and potential biotransforming pathways of japonicone // Chemistry of natural compounds. – 2010. – Vol. 46, № 5. – C. 738-741. DOI:10.1007/s10600-010-9729-8.
25. Mamadaliyeva N.Z., Youssef F.S., Ashour M.L., Akramov D.K., Sasmakov S.A., Ramazonov N.S., Azimova S.S. A comparative study on chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from three *Phlomis* species from Uzbekistan // Natural product research. – 2021. – Vol. 35, № 4. – C. 696-701. DOI:10.1080/14786419.2019.1591400.
26. Ramazanov N.S., Bobayev I.D., Yusupova U.Y., Aliyeva N.K., Egamova F.R., Yuldasheva N.K., Syrov V.N. Phytoecdysteroids-containing extract from *Stachys hissarica* plant and its wound-healing activity // Natural product research. – 2017. – Vol. 31, № 5. – C. 593-597. DOI:10.1080/14786419.2016.1205058.
27. Lamer-Zarawska E., Serafinowicz W., Gasiorowski K., Brokos B. Immunomodulatory activity of polysaccharide-rich fraction from *Rhaponticum carthamoides* leaves // Fitoterapia (Milano). – 1996. – Vol. 67, № 4. – C. 371-372.
28. Krasnov E., Saratikov A., Yakunina G. Inokosterone and ecdysterone from *Rhaponticum carthamoides* // Khimiya prirodnykh soedinenii. – 1976. Vol. 12, №4. – C.494-495.
29. Yakubova M., Sakharova N. Dinamika sodержaniya ekdisterona v podzemnikh organakh *Rhaponticum carthamoides* // Rastitelnye resursy. – 1980. – T. 16. – C. 98-100.
30. Hajdu Z., Varga E., Hohmann J., Kalman A., Argay G., Guenther G. A stilbene from the roots of *Leuzea carthamoides* // Natural products. – 1998. – T. 61, № 10. – C. 1298-1299. DOI:10.1021/np980128i.
31. Chobot V., Buchta V., Jahodářová H., Pour M., Opletal L., Jahodář L., Harant P. Antifungal activity of a thiophene polyine from *Leuzea carthamoides* // Fitoterapia. – 2003. – T. 74, № 3. – C. 288-290. DOI:10.1016/S0367-326X(03)00027-3
32. Geszprych A., Weglarz Z. Composition of essential oil from underground and aboveground organs of *Rhaponticum carthamoides* [Willd.] Iljin // Herba Polonica. – 2002. – T. 4, № 48. – C. 188-192.
33. Kokoska L., Janovska D. Chemistry and pharmacology of *Rhaponticum carthamoides*: a review // Phytochemistry. – 2009. – T. 70, № 7. – C. 842-855. DOI:10.1016/j.phytochem.2009.04.008.
34. Havlik J., Budesinsky M., Kloucek P., Kokoska L., Valterova I., Vasickova S., Zeleny V. Norsesquiterpene hydrocarbon, chemical composition and antimicrobial activity of *Rhaponticum carthamoides* root essential oil // Phytochemistry. – 2009. – T. 70, № 3. – C. 414-418. DOI:10.1016/j.phytochem.2008.12.018.
35. Brekhman I., Dardymov I. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance // Annual review of pharmacology. – 1969. – T. 9, № 1. – C. 419-430. DOI:10.1146/annurev.pa.09.040169.002223.
36. Syrov V., Kurmukov A. Anabolic activity of phytoecdysone-ecdysterone isolated from *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin // Farmakologiya i Toksikologiya. – 1976. – T. 39, № 6. – C. 690-693. PMID: 1030669.



37. Slama K., Koudela K., Tenora J., Mařhová A. Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in Japanese quail // *Experientia*. – 1996. – T. 52, № 7. – C. 702-706. DOI:10.1007/BF01925578.
38. Gadzhieva R., Portugalov S., Paniushkin V., Kondrat'eva I. A comparative study of the anabolic action of ecdysten, leveton and Prime Plus, preparations of plant origin // *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija*. – 1995. – T. 58, № 5. – C. 46-48. PMID: 8704590.
39. Syrov V., Nabiev A., Sultanov M. The effect of phytoecdysteroids on the bile secretion function of the liver in normal rats and in animals with experimental Hepatitis // *Farmakologija i Toksikologija*. – 1986. – T. 49, № 3. – C. 100-103. PMID: 3720929.
40. Plotnikov M., Aliev O., Vasil'ev A., Mlu M., Dmitruk S., Krasnov E. Effect of *Rhaponticum carthamoides* extract on hemorheological properties of blood in rats with arterial hypertension // *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija*. – 2001. – T. 64, № 6. – C. 45-47. PMID: 11871238.
41. Molokovskij D., Davydov V., Khegay M. Comparative estimation of antidiabetic activity of different adaptogenic vegetative preparations and extractions from plant material of some official medicinal plants // *Rastit. resur.* – 2002. – T. 38, № 4. – C. 15-28.
42. Koleckar V., Brojerova E., Rehakova Z., Kubikova K., Cervenka F., Kuca K., Jun D., Hronek M., Opletalova V., Opletal L. In vitro antiplatelet activity of flavonoids from *Leuzea carthamoides* // *Drug and chemical toxicology*. – 2008. – T. 31, № 1. – C. 27-35. DOI:10.1080/01480540701688444.
43. Mařmeskulova L., Maslov L. Anti-arrhythmic effect of phytoadaptogens // *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija*. – 2000. – T. 63, № 4. – C. 29-31. PMID: 11022302.
44. Vershinina S. On the effect of *Leuzea carthamoides* extract and sarcocollin on the course of lympholeukosis in NK-Ly mice // *Vopr Onkol.* – 1967. – T. 13, № 5. – C. 99-101. PMID: 5599271.
45. Kormosh N., Laktionov K., Antoshechkina M. Effect of a combination of extract from several plants on Cell-mediated and humoral immunity of patients with advanced ovarian cancer // *Phytotherapy research*. – 2006. – T. 20, № 5. – C. 424-425. DOI:10.1002/ptr.1889.
46. Kokoska L., Janovska D., Rada V., Nepovim A., Vanek T. In Vitro. Antibacterial activity of four leuzea. species // *Pharmaceutical biology*. – 2005. – T. 43, № 1. – C. 8-11. DOI:10.1080/13880200590903237.
47. Osipova S., Zhi I., Syrov V., Badalova N., Khushbaktova Z. Ecdysten in the treatment of giardiasis // *Meditinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni*. – 2002. № 1. – C. 29-33. PMID: 12224262.
48. Petkov V., Roussinov K., Todorov S., Lazarova M., Yonkov D., Draganova S. Pharmacological investigations on *Rhaponticum carthamoides* // *Planta medica*. – 1984. – T. 50, № 03. – C. 205-209. DOI: 10.1055/s-2007-969679.
49. Kosar K., Opletal L., Vokac K., Harmatha J., Sovova M. Embryotoxicity of 20-hydroxyecdysone and poly-podine B from *Leuzea carthamoides* DC // *Pharmazie*. – 1997. – T. 52, № 5. – C. 406-407.
50. Chobot V., Vytlačilová J., Kubicová L., Opletal L., Jahodář L., Laakso I., Vuorela P. Phototoxic activity of a thiophene polyacetylene from *Leuzea carthamoides* // *Fitoterapia*. – 2006. – T. 77, № 3. – C. 194-198. DOI:10.1016/j.fitote.2006.01.001.

REFERENCES

1. Cevostyanov A.E., Sokolov V.A., Darmogray V.N. Prospects for the use of phytoecdysteroids in ophthalmology. *Russian Medical And Biological Bulletin Named After Academician I.P. Pavlov*, 2006. vol. 1, pp. 71-79.



2. Girault J.-P., Lafont R., Kerb U. Ecdysone catabolism in the white mouse. *Drug Metabolism and Disposition*, 1988, vol. 16, no. 5, pp. 716-720.
3. Akhrem A., Kovganko N. Ecdysteroids: chemistry and biological activity. Minsk, 1989, pp. 247.
4. Shirshova T.I., Politova N.K., Burtseva S.A., Beshley I.V., Volodin V.V. Antimicrobial activity of native ecdysteroids of the plant *Serratula coronata* L. and some of their acyl derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2006, vol. 40, no. 5, pp. 34-36.
5. Karlson P. Manual de bioquímica. Marin, 1976, pp.472.
6. Becker E., Plagge E. Über das die Pupariumbildung auslösende Hormon der Fliegen. *Biol. Zbl*, 1939, vol. 59, pp. 326-341.
7. Butenandt A., Karlson P. Über die Isolierung eines metamorphose-hormons der insekten in kristallisierter form. *Verlag der zeitschrift für naturforschung (Published online)*, 1954, vol. 9, no. 6, pp. 389-391. doi:10.1515/znb-1954-0601.
8. Karlson P. New concepts on the mode of action of hormones. *Perspectives in Biology and Medicine*, 1963, vol. 6, no. 2, pp. 203-214. doi:10.1353/pbm.1963.0026.
9. Hoppe W., Huber R. On the chemistry of ecdysone. II. Determination of the skeleton of sterin and its orientation by diffuse X-ray diffraction in ecdysone crystals. *Chemical Reports*, 1965, vol. 98, no. 7, pp. 2353-2360. doi: 10.1002/cber.19650980739.
10. Rice E.L. Pest control with nature's chemicals. Allelochemicals and pheromones in gardening and agriculture. University of Oklahoma Press, 1983, pp. 224.
11. Nakanishi K., Koreeda M., Sasaki S., Chang M., Hsu H. Insect hormones. The structure of ponasterone A, insect-moulting hormone from the leaves of *Podocarpus nakaii* Hay. *Chemical Communications (London)*, 1966, no. 24, pp. 915-917. doi:10.1039/c19660000915.
12. Galbraith M., Horn D. An insect-moulting hormone from a plant. *Chemical Communications (London)*, 1966, no. 24, pp. 905-906. doi:10.1039/C19660000905.
13. Imai S., Toyosato T., Sakai M., Sato Y., Fujioka S., Murata E., Goto M. Isolation of cyasterone and ecdysterone from plant materials. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1969, vol. 17, no. 2, pp. 340-342. doi:10.1248/cpb.17.340.
14. Dinan L., Whiting P., Girault J.-P., Lafont R., Dhadialla S. T., Cress E. D., Mugat B., Antoniewski C., Lepesant J.-A. Cucurbitacins are insect steroid hormone antagonists acting at the ecdysteroid receptor. *Biochemical Journal*, 1997, vol. 327, no. 3, pp. 643-650. doi: 10.1042/bj3270643.
15. Yatsyuk Y.K., Lyashenko S. Flavonoids of *Serratula inermis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 1969, vol. 5, no. 1, pp. 46-47. doi:10.1007/BF00564927.
16. <http://ecdybase.org/>.
17. Yusupova U.Yu., Usmanov D.A., Ramazonov N. Sh. Phytoecdysteroids from the aerial part of *Silene popovii*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2020, vol. 56, pp. 562-563. doi:10.1007/s10600-020-03092-1.
18. Zibareva L., Yeriomina V.I., Munkhjargal N., Girault J.P., Dinan L., Lafont R. The phytoecdysteroid profiles of 7 species of *Silene* (Caryophyllaceae). *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 2009, vol. 72, no. 4, pp. 234-248.
19. Dinan L., Harmatha J., Volodin V., Lafont R. Phytoecdysteroids: diversity, biosynthesis and distribution. *Ecdysone: structures and functions*, 2009, pp. 3-45. doi:10.1007/978-1-4020-9112-4_1.
20. Savchenko R.G., Kostyleva S.A., Apaeva A.V., Mesheryakova E.S., Tukhbatullin A.A., Odinokov V.N., Parfenova L.V. Sonochemically assisted 2, 3-dideoxygenation and skeletal rearrangement of ecdysteroid derivatives. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2019, vol. 52, pp. 505-511. doi:10.1016/j.ultsonch.2018.12.029.
21. Tuleuov B., Turdybekov K., Khabdolda G., Adekenov S., Nurkenov O., Tuleuova B., Kozhanova A., Almagambetov A. Structure and stereochemistry of phytoecdysone from *Silene cretacea* Fisch. *Russian Journal of General Chemistry*, 2014, vol. 84, no. 4, pp. 704-707.

22. Temirgazyev B. S., Kučáková K., Baizhigit Y. A., Jurášek M., Džubák P., Hajdúch M., Dolenský B., Drašar P. B., Tuleuov B. I., Adekenov S. M. Bioavailability and structural study of 20-hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins. *Steroids*, 2019, vol. 147, pp. 37-41. doi:10.1016/j.steroids.2018.11.007.
23. Zhou X.-J., Li X.-S., Shen Y., Pei G., Wang J.-F., Cheng Y.-X. Steroids and triterpenoids from *Cucumis sativus* roots. *Chemistry of Natural Compounds*, 2012, vol. 48, no. 3, pp. 419-422. doi:10.1007/s10600-012-0264-7.
24. Jia A., Li Y., Zhou J., Gao J. Three phytoecdysteroids from *Sagina japonica* and potential biotransforming pathways of japonicone. *Chemistry of Natural Compounds*, 2010, vol. 46, no. 5, pp. 738-741. doi:10.1007/s10600-010-9729-8.
25. Mamadaliyeva N.Z., Youssef F.S., Ashour M.L., Akramov D.K., Sasmakov S.A., Ramazonov N.S., Azimova S.S. A comparative study on chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from three *Phlomis* species from Uzbekistan. *Natural Product Research*, 2021, vol. 35, no. 4, pp. 696-701. doi:10.1080/14786419.2019.1591400.
26. Ramazanov N.S., Bobayev I.D., Yusupova U.Y., Aliyeva N.K., Egamova F.R., Yuldasheva N.K., Syrov V.N. Phytoecdysteroids-containing extract from *Stachys hissarica* plant and its wound-healing activity. *Natural Product Research*, 2017, vol. 31, no. 5, pp. 593-597. doi:10.1080/14786419.2016.1205058.
27. Lamer-Zarawska E., Serafinowicz W., Gasiorowski K., Brokos B. Immunomodulatory activity of polysaccharide-rich fraction from *Rhaponticum carthamoides* leaves. *Fitoterapia (Milano)*, 1996, vol. 67, no. 4, pp. 371-372.
28. Krasnov E., Saratikov A., Yakunina G. Inokosterone and ecdysterone from *Rhaponticum carthamoides*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 1976, vol. 12, no. 4, pp. 494-495.
29. Yakubova M., Sakharova N. Dinamika sodержaniya ekdisterona v podzemnikh organakh *Rhaponticum carthamoides*. *Rastitelnye Resursy*, 1980, vol. 16, pp. 98-100.
30. Hajdu Z., Varga E., Hohmann J., Kalman A., Argay G., Guenther G. A Stilbene from the Roots of *Leuzea c arthamoides*. *Natural Products*, 1998, vol. 61, pp. 1298-1299. doi:10.1021/np980128i.
31. Chobot V., Buchta V., Jahodářová H., Pour M., Opletal L., Jahodář L., Harant P. Antifungal activity of a thiophene polyine from *Leuzea carthamoides*. *Fitoterapia*, 2003, vol. 74, no. 3, pp. 288-290. doi:10.1016/S0367-326X(03)00027-3.
32. Geszprych A., Weglarz Z. Composition of essential oil from underground and aboveground organs of *Rhaponticum carthamoides* [Willd.] Iljin. *Herba Polonica*, 2002. vol. 4, no. 48, pp. 188-192.
33. Kokoska L., Janovska D. Chemistry and pharmacology of *Rhaponticum carthamoides*: a review. *Phytochemistry*, 2009, vol. 70, no. 7, pp. 842-855. doi:10.1016/j.phytochem.2009.04.008.
34. Havlik J., Budesinsky M., Kloucek P., Kokoska L., Valterova I., Vasickova S., Zeleny V. Norsesquiterpene hydrocarbon, chemical composition and antimicrobial activity of *Rhaponticum carthamoides* root essential oil. *Phytochemistry*, 2009, vol. 70, no. 3, pp. 414-418. doi:10.1016/j.phytochem.2008.12.018.
35. Brekhman I., Dardymov I. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annual Review of Pharmacology*, 1969, vol. 9, no. 1, pp. 419-430. doi:10.1146/annurev.pa.09.040169.002223.
36. Syrov V., Kurmukov A. Anabolic activity of phytoecdysone-ecdysterone isolated from *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin. *Farmakologiya i Toksikologiya*, 1976, vol. 39, no. 6, pp. 690-693. pmid: 1030669.
37. Slama K., Koudela K., Tenora J., Mat'hoová A. Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in Japanese quail. *Experientia*, 1996, vol. 52, no. 7, pp. 702-706. doi:10.1007/BF01925578.
38. Gadzhieva R., Portugalov S., Paniushkin V., Kondrat'eva I. A comparative study of the anabolic action of ecdysten, leveton and Prime Plus, preparations of plant origin. *Eksperimental'naiia i Klinicheskaia Farmakologiya*, 1995, vol. 58, no. 5, pp. 46-48. pmid: 8704590.



39. Syrov V., Nabiev A., Sultanov M. The effect of phytoecdisteroids on the bile secretion function of the liver in normal rats and in animals with experimental hepatitis. *Farmakologiya i Toksikologiya*, 1986, vol. 49, no. 3, pp. 100-103. pmid: 3720929.
40. Plotnikov M., Aliev O., Vasil'ev A., Mlu M., Dmitruk S., Krasnov E. Effect of *Rhaponticum carthamoides* extract on hemorheological properties of blood in rats with arterial hypertension. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiya*, 2001, vol. 64, no. 6, pp. 45-47. pmid: 11871238.
41. Molokovskij D., Davydov V., Khegay M. Comparative estimation of antidiabetic activity of different adaptogenic vegetative preparations and extractions from plant material of some official medicinal plants. *Rastit. Resur.*, 2002, vol. 38, no. 4, pp. 15-28.
42. Koleckar V., Brojerova E., Rehakova Z., Kubikova K., Cervenka F., Kuca K., Jun D., Hronek M., Opletalova V., Opletal L. In vitro antiplatelet activity of flavonoids from *Leuzea carthamoides*. *Drug and Chemical Toxicology*, 2008, vol. 31, no. 1, pp. 27-35. doi:10.1080/01480540701688444.
43. Maimeskulova L., Maslov L. Anti-arrhythmic effect of phytoadaptogens. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiya*, 2000, vol. 63, no. 4, pp. 29-31. pmid: 11022302.
44. Vershinina, S. On the effect of *Leuzea carthamoides* extract and sarcolysin on the course of lympholeukosis in NK-Ly mice. *Vopr Onkol.*, 1967, vol. 13, no. 5, pp. 99-101. pmid: 5599271.
45. Kormosh N., Laktionov K., Antoshechkina M. Effect of a combination of extract from several plants on Cell-mediated and humoral immunity of patients with advanced ovarian cancer. *Phytotherapy Research*, 2006, vol. 20, no. 5, pp. 424-425. doi:10.1002/ptr.1889.
46. Kokoska L., Janovska D., Rada V., Nepovim A., Vanek T. In Vitro. Antibacterial activity of four *leuzea*. species. *Pharmaceutical Biology*, 2005, vol. 43, no. 1, pp. 8-11. doi:10.1080/13880200590903237.
47. Osipova S., Zhi I., Syrov V., Badalova N., Khushbaktova Z. Ecdysten in the treatment of giardiasis. *Meditinskaja Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*, 2002, no. 1, pp. 29-33. pmid: 12224262.
48. Petkov V., Roussinov K., Todorov S., Lazarova M., Yonkov D., Draganova S. Pharmacological investigations on *Rhaponticum carthamoides*. *Planta Medica*, 1984, vol. 50, no. 3, pp. 205-209. doi: 10.1055/s-2007-969679.
49. Kosar K., Opletal L., Vokac K., Harmatha J., Sovova M. Embryotoxicity of 20-hydroxyecdysone and poly-podine B from *Leuzea carthamoides* DC. *Pharmazie*, 1997, vol. 52, no. 5, pp. 406-407.
50. Chobot V., Vytlačilová J., Kubicová L., Opletal L., Jahodář L., Laakso I., Vuorela P. Phototoxic activity of a thiophene polyacetylene from *Leuzea carthamoides*. *Fitoterapia*, 2006, vol. 77, no. 3, pp. 194-198. doi:10.1016/j.fitote.2006.01.001.

ӨСІМДІК ЭКДИСТЕРОИДТАРЫ: ХИМИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫ МЕН БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Ахметкәрімова Ж.С., Темирғазиев Б.С.

¹Ұлттық биотехнология орталығы,

Қорғалжын тасжолы 13/5, Нұр-Сұлтан, 010000, Қазақстан Республикасы.

²«Фитохимия» ХФӨХ,

М.Газалиев көшесі 4, Қарағанды, 100009, Қазақстан Республикасы

akhmetkarimova@biocenter.kz

ТҮЙІН



Адаптогендік әсері бар жаңа дәрілік препараттар мен тағамға биологиялық белсенді қоспаларды әзірлеу қажеттілігіне байланысты фитостероидтар – полигидроксиленген стеролдар үлкен қызығушылық тудырады. Әртүрлі препараттар, экстракттар және жеке қосылыстар ми, қан, жүрек-тамыр және жүйке жүйесі сияқты бірнеше мүшелерге, сондай-ақ әртүрлі биохимиялық процестер мен физиологиялық функцияларға фармакологиялық әсердің кең спектріне ие екендігі анықталды. Өсімдіктерден алынған экстракттар мен препараттар қауіпсіз және қосымша биологиялық әсерлерді (антиоксидантты, иммуномодуляциялаушы, ісікке қарсы, микробқа қарсы, антипаразитті және антифидантты) көрсететіні анықталды. *R. carthamoides*-тің химиялық, фармакологиялық және токсикологиялық сипаттамалары туралы деректерді талдау нәтижелері бұл түрдің пайдалы емдік қасиеттері бар екенін көрсетеді және тиімді адаптогендік өсімдік құралы ретінде оның әлеуетін көрсетеді.

Негізгі сөздер: өсімдік экистероидтары, *R. carthamoides*, стероидтар, биологиялық белсенділік, химиялық құрылым

PHYTOECDYSTEROIDS: CHEMICAL STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY

Akhmetkarimova Zh.S., Temirgaziev B.S.

¹ National Center for Biotechnology,
Korgalzhyn roadway 13/5, Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan.

²IRPH «Phytochemistry»,
4, M. Gazalieva street, Karaganda, 100009, Kazakhstan
akhmetkarimova@biocenter.kz

ABSTRACT

Owing to the need to develop new medicines and biologically active food additives with adaptogenic effects, phytoecdysteroids – polyhydroxylated sterols-are of great interest. Different types of drugs, extracts and individual compounds, have a wide range of pharmacological effects on several organs, such as the brain, blood, cardiovascular and nervous systems, as well as on various biochemical processes and physiological functions. Extracts and preparations from plants are safe and exhibit additional biological effects (antioxidant, immunomodulatory, anti-cancer, antimicrobial, antiparasitic and antifidant). Data on the chemical, pharmacological, and toxicological characteristics of *R. carthamoides* demonstrate that this species has beneficial therapeutic properties, and indicate its potential as an effective adaptogenic herbal remedy.

Key words: phytoecdysteroids, *R. carthamoides*, steroids, biological activity, chemical structure