

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ
В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЯХ**

¹Соловьёва А.Г., ^{1,2}Еримбетов К.Т., ¹Обвинцева О.В.,
¹Федорова А.В., ³Михайлов В.В.

¹ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФИЦ ВИЖ
им. Л.К. Эрнста; ²ООО Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул»,
Обнинск Калужской обл., ³Тамбовский государственный университет
им. Г.Р. Державина, Тамбов, Российская Федерация

Цель работы – систематизация современных представлений о механизмах действия фитоэкдистероидов и оценка перспектив их применения в медицине и животноводстве. Основные разделы обзора: общая характеристика фитоэкдистероидов; молекулярные механизмы действия; физиологические и фармакологические эффекты: применение в медицине и ветеринарии. В большом количестве публикаций сообщалось, что при многократном введении фитоэкдистероидов, в том числе 20-гидроксиэкдистерона, различным животным в дозе 5-10 мг/кг можно добиться увеличения массы тела, а также массы скелетных мышц. Эти изменения связаны с усилением биосинтеза белка под влиянием фитоэкдистероидов, приводя к его общему увеличению в печени, сердце, почках и мышцах. В последнее время в качестве кормовых добавок для продуктивных животных предлагаются экстракты из растений *Rhaponticum carthamoides*, *Serratula coronata* и *Filipendula ulmaria*, содержащие фитоэкдистероиды, в частности Фитоплюс и Альгасол. В исследованиях на свиньях показано, что выше указанные добавки к корму оказывают влияние на адаптивно-компенсаторные реакции в организме поросят и свиноматок, характеризующиеся увеличением приростов живой массы и сохранности молодняка и повышением молокоотдачи у свиноматок. Ряд фармакодинамических и физиологических эффектов 20-гидроксиэкдистерона в сочетании с его безопасностью может быть основанием для применения в медико-биологических технологиях.

Ключевые слова: фитоэкдистероиды, 20-гидроксиэкдистерон, физиология, фармакология, медико-биологические технологии

Проблемы биологии продуктивных животных, 2021, 1: 26-40

Введение

В последнее время проводятся интенсивные фармакодинамические исследования фитоэкдистероидов, в частности, как средств метаболического действия (Buniam et al., 2020; Dinan et al., 2020; Khaziev et al., 2020; Еримбетов и др., 2020). Одним из наиболее широко изучаемых природных соединений стероидной структуры, выделяемых из растений, в частности из корней и корневищ левзеи сафлоровидной, является 20-гидроксиэкдистерон (20-Е). В большом количестве публикаций сообщалось, что при многократном введении фитоэкдистероидов, в том числе 20-гидроксиэкдистерона различным животным в дозе 5-10 мг/кг можно добиться увеличения массы тела, а также массы скелетных мышц. Эти изменения связаны с усилением биосинтеза белка под влиянием фитоэкдистероидов, приводя к его общему увеличению в печени, сердце, почках и мышцах (Севостьянов и др., 2006; Володин и др., 2013; Еримбетов и др., 2020). Ряд фармакодинамических и физиологических эффектов 20-Е в сочетании с его безопасностью может быть основанием для медицинского и ветеринарного применения. В частности, его корригирующие свойства в отношении метаболизма в норме и при различных патологических состояниях являются актуальными как в теоретическом, так и в практическом аспектах (Seidlova-Wuttke et al., 2010; Ветошева и др., 2012; Давие и др., 2012; Петрова, 2012; Сыров и др., 2012; Kumar et al., 2013; Zhang

et al., 2014; Anthony et al., 2015; Anthony, 2016; Phungphong et al., 2017; Wang et al., 2017; Erimbetov et al., 2019; Еримбетов и др., 2019). Несмотря на определённые успехи, достигнутые в области изучения фитоэкдистероидов, многие аспекты ещё остаются недостаточно изученными, в частности вопросы, связанные с механизмом действия, включением в список запрещённых препаратов в спорте, применением в ветеринарии и медицине.

Цель данной работы – систематизация современных представлений о механизмах действия фитоэкдистероидов и оценка перспектив их применения в медико-биологических технологиях.

Общая характеристика фитоэкдистероидов

Экдистероиды составляют самое распространенное и многочисленное семейство стероидных соединений в биосфере. Они участвуют в жизнедеятельности практически всех классов организмов, выполняя множественные функции. Присутствие экдистероидов характерно как для растительного, так и животного мира (Rees, 1995; Lafont, 2003; Васильев и др., 2015). Наиболее массово они обнаружены в папоротниках, голосеменных и высших цветковых растениях, членистоногих (насекомые и ракообразные), в некоторых одноклеточных простейших, древних группах кишечно-полостных (медузы, полипы, кораллы), а также в моллюсках, кольчатых и плоских червях (цестодах и трематодах), нематодах. Ни одним из видов млекопитающих экдистероиды не синтезируются, в организм человека и других теплокровных они поступают вместе с растительной пищей. Первые работы по выделению из растений стероидных веществ с активностью гормонов линьки и метаморфоза насекомых, были проведены в семидесятых годах прошлого века (Nakanishi et al., 1966). Регулирующее влияние экдистероидов на белоксинтезирующие процессы в организме насекомых связано в основном со стимуляцией синтеза определенных ферментов на уровне транскрипции, способствующих склеротизации кутикулы личинок в процессе их превращения в куколки (Сыров и др., 2012).

Исходя из активности и доступности, практическое значение имеют фитоэкдистероиды. Они содержатся практически во всех растительных объектах, но различия в уровнях концентрации достигают огромных величин – на 8-9 порядков (Тимофеев, 2003). Присутствие повышенных их количеств характерно, наряду с отдельными родами цветковых растений, для таких древних организмов, как папоротники, грибы, мхи, водоросли, голосеменные растения (Балтаев, 2000; Сыров и др., 2012). Фитоэкдистероиды обнаружены в таксонах растений, как близко, так и далеко отстоящих в филогенетическом плане друг от друга. В отделе Magnoliophyta экдистероиды идентифицированы во всех 10 подклассах, в 40 порядках и более 80 семействах разного уровня эволюционной продвинутойности (Володин, Чадин, 2003). Обычное их содержание составляет очень малую величину – менее 0,00001 %; примерно у 4-5% растений – сотые и тысячные доли от массы сухого вещества. Лишь у незначительного числа видов мировой флоры концентрация достигает 0,5-2% в расчёте на сухую биомассу (Сидорова, 2014). В основе строения экдизонов лежит циклопентанпергидрофенантрен, в 17-м положении которого присоединяется цепочка из восьми углеродных атомов. Это стероиды с общим количеством углеродных атомов 27, 28, 29, 30. Общими элементами в структуре фитоэкдистероидов являются цис- сочленение колец A/B в стероидном ядре, Δ^7 -6 сопряженная кетогруппировка в кольце B и 14α -ОН-группа (Алексеева, 2003).

Экдистероиды объединяют в себе группу полигидроксилированных стеринов, обладающих структурой, схожей с гормоном линьки членистоногих. Термин «экдистероид» происходит от греческого слова «экдесис», что означает линька. Очень часто можно также встретить применение термина «экдизон», как синоним слова экдистероид, однако, это недопустимо. Экдизон является собственным гормоном линьки насекомых, представляя собой (22R)-2 β , 3 β , 14α , 22, 25-пентагидрокси-5 β -холест-7-ен-6-он. Когда в растениях были открыты вещества, вызывающие линьку и метоморфоз, в частности 20-гидроксиэкдизон, они были названы экдистероидами. Такая суффиксация говорит о схожести действия при отсутствии полной идентичности в структуре, как было аналогично сделано для термина «кортикостероиды». Общая структурная формула фитоэкдистероидов представлена на рис. 1.

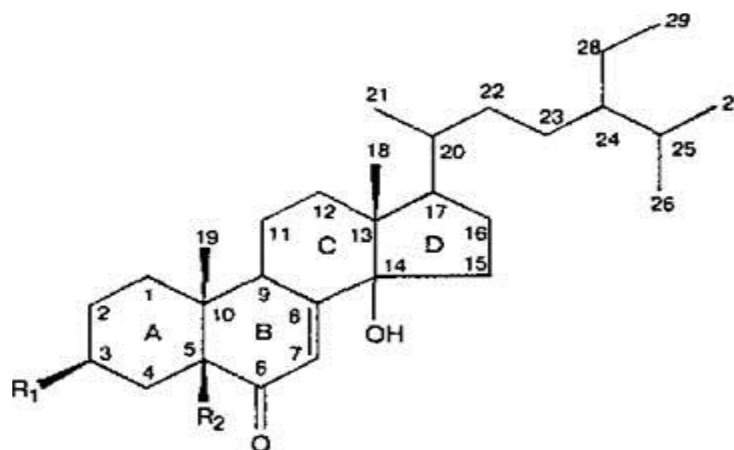


Рис. 1. Общая структурная формула фитостероидов ($R_1 - \text{OH}$, $R_2 - \text{OH}$)

Экдистероиды представляют собой стероидные соединения имеющие *цис*-сочленение колец А и В, 7-ен-6-оновую группировку и 14 α -ОН, вне зависимости от активности в тесте линьки.

В настоящее время выделены следующие общие элементы фитостероидов:

- Общее число углеродных атомов составляет 27, 28, 29 или 30 у соединений с полной боковой цепью или 24, 21, и 19 – у соединений, имеющих разрыв боковой цепи в положениях C24-C25, C20-C22 и C17-C20;
- Наличие 3 β -ОН-, 3 α -ОН-, либо 3-оксо-группы;
- Наличие ОН-групп в стероидном ядре в положениях C1, C2, C5, C11, C19;
- Наличие ОН-групп в положениях C20, C22, C23, C24, C25, C26/27 у соединений имеющие боковую цепь;
- Конъюгирование в положениях C2, C3, C20, C22, C25 с остатками неорганических (сульфаты) и органических кислот (ацетаты, циннаматы, бензоаты, пальмитаты, п-кумараты), сахарами, с образованием соответствующих гликозидов (галактозиды, глюкозиды, ксилозиды) или ацетоном (2,3- и 20,2 - ацетониды);
- Наличие дополнительных ненасыщенных связей Δ^9 -10, Δ^{24} -25;
- Наличие пяти- и шестичленных лактонных колец.

Также существует термин «экдистероидподобные соединения»; в отличие от экдистероидов, у них отсутствует 14 α -ОН, либо 7-ен, либо присутствует одна дополнительная связь в положении 4 и 14. Экдистероиды и экдистероидподобные вещества являются продуктами вторичного обмена веществ растений, физиологическая роль которых окончательно не выяснена. Первичный химический синтез экдистероидов в искусственных условиях не осуществляется; из более активных природных соединений методом химической трансформации, как правило, могут быть получены малоактивные продукты вторичного значения (Dinan, 2003; Dinan et al., 2020). Схожие проблемы возникают при использовании методов биотехнологии – биосинтез в условиях культуры тканей, клеток или модифицированных корней сопровождается накоплением неидентифицированных или неактивных соединений (Ануфриева и др., 1998; Тимофеев, 2004).

Предполагается существование более 1000 различных структур этого класса соединений, но пока выделено и подтверждено строение лишь их незначительной части (Балтаев, 2000). История изучения биологического действия фитостероидов начиналась с постановки вопроса о том, что они, как гормоны насекомых, могут «оказывать какое-либо физиологическое действие на организмы, не способные к их эндогенному продуцированию и стоящие, по сравнению с беспозвоночными животными, на более высокой ступени эволюции». Когда было установлено, отсутствие гормонального действия экдистероидов на млекопитающих, и одновременно были выявлены их многочисленные физиологические и фармакологические эффекты, стали очевидными

широкие потенциальные возможности практического использования этих соединений (Матаев, Володин, 2011).

В настоящее время в разных странах ведущими лабораториями проводится скрининг мировой флоры с целью идентификации видов – сверхпродуцентов, биотестирование и молекулярное моделирование активности всех известных и вновь открываемых экистероидов для выявления наиболее перспективных соединений (Dinan et al., 2020).

Молекулярные механизмы действия

Самым распространенным фитоэкистероидом является 20-гидроксизкистерон – стероидное соединение природного происхождения, содержащееся в серпухе венценосной (*Serratula coronata*), левзее сафлоровидной (*Rhapodium carthamoides*), живучке туркестанской (*Ajuga turkestanica*), смолевке татарской (*Silene tatarica*) и многих других. Соединение выполняет роль гормона линьки и метаморфоза членистоногих. Несмотря на то, что гормональное стероидоподобное (опосредуемое активацией внутриклеточных рецепторов и, далее, – генома) действие экистерона у млекопитающих и человека сомнительно, биологическая активность для человека данного соединения, как регулятора мембранных клеточных рецепторов и сигнальных (вторичных мессенджерных) систем, не вызывает сомнений. Показано анаболическое действие этого соединения на костную и мышечную ткани (Cheng et al., 2013; Foucault et al., 2014; Удинцев и др., 2014; Hirunsai et al., 2016; Part et al., 2018; Csábi et al., 2019) и благоприятное влияние на физическую работоспособность животных и человека (Tarkowská, Strnad, 2016), однако для клинической практики не меньшее значение имеют его эффекты на систему гемостаза, иммуностропное действие, антиаритмическая активность (Удинцев и др., 2014). При дискуссируемости вопроса о механизмах гормоноподобного действия экистерона у человека посредством воздействия на неидентифицированные мембранные рецепторы и фосфатидилинозитолкиназный/Akt-киназный механизм (Gorelick-Feldman et al., 2010), неспецифические ядерные «ксенорецепторы» (Dinan et al., 2020), центральные ГАМК – регуляторные механизмы (Okada et al., 1998) или даже кортиколиберин – регуляторный механизм (Dai et al., 2017; Lu et al., 2018a,b), не вызывает сомнений анаболическое и пролиферативное действие этого соединения на клетки и ткани человека (Удинцев и др., 2014).

Существенный прогресс достигнут к настоящему времени в понимании природы молекулярных механизмов, обеспечивающих множественность биологических эффектов фитоэкистероидов, в том числе влияние на белковый, углеводный обмен и клеточный апоптоз. Имеются экспериментальные доказательства участия 20-Е (или его метаболитов) в PI3K пути активации серин-треониновой протеинкиназы В (РКВ) обозначаемой также как РКВ/Akt или просто Akt – сигнальной макромолекулы, выполняющей ключевые функции в регуляции клеточной активности (Gorelick-Feldman et al., 2010). Akt участвует во многих важных клеточных процессах, включая метаболизм глюкозы, рост клеток и их выживаемость (Whiteman et al., 2002), что объясняет широкий спектр эффектов фитоэкистероидов. 20-гидроксизкистерон (или возможно его метаболит) взаимодействует с рецептором клеточной мембраны, молекулярная природа которого ещё не определена (Сидорова, 2014). Этот рецептор взаимодействует с G-белком, субъединицы которого ($G_{\alpha q}$ или $G_{\beta \gamma}$) активируют фосфолипазу C ($PLC\beta$). Находясь в составе комплекса рецептор-G-белок, фосфолипаза C катализирует расщепление мембранного фосфолипида фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (PIP2) на два вторичных медиатора – инозитолтрифосфат (IP3) и диацилглицерин (DAG). Эти медиаторы вовлекаются в последующие этапы сигнальных путей.

IP3 модулирует кальциевые каналы саркоплазматического ретикулума; в результате связывания IP3 с активируемым им Ca^{2+} каналом (IP3 рецептором) происходит выход кальция из саркоплазматического ретикулума, который служит депо ионов кальция (концентрация Ca^{2+} может достигать 10^{-3} М). При увеличении уровня ионов Ca^{2+} от 7-10 М до микромолярных концентраций в цитоплазме повышается активность фосфатидилинозит-3-киназы (PI3K), которая является одним из важнейших регуляторных белков, находящихся на пересечении различных сигнальных путей, контролируемых ключевые функции клетки. Фосфатидилинозит-3-киназа представляет собой гетеродимер, состоящий из регуляторной субъединицы с молекулярной массой 85 кДа (p85) и

каталитической субъединицы 110 кДа (p110) (Carpenter et al., 1993; Nakamura et al., 2009). При клонировании было выявлено не менее пяти форм каждой из субъединиц. Фосфатидилинозит-3-киназа (PI3K) активирует протеинкиназу В (PKB), при этом фермент фосфорилирует фосфатидилинозит-4-монофосфат (PI4P) и фосфатидилинозит-4,5-дифосфат (PI4, 5P2) по 3-ОН группе спирта (Сидорова, 2014).

Образовавшиеся фосфатидилинозитдифосфат (PI3,4P2) и фосфатидилинозиттрифосфат (PI3,4,5P3) выступают в качестве посадочной площадки для неактивной формы протеинкиназы В и, взаимодействуя с неактивной PKB через PH-домен (Pleckstrin Homology domain, 120 остатков аминокислот), выполняющий функции заякоривания фермента, прикрепляют PKB к клеточной мембране. Фиксированная на мембране PKB фосфорилируется фосфоинозитидзависимой протеинкиназой 1 (PDK-1) по остатку треонина 308 (T308) и неидентифицированной PDK-2 протеинкиназой 2 по остатку серина 473 (Ser-473). Это дифосфорилирование приводит к активации PKB и её диссоциации в цитозоль (Сидорова, 2014).

В цитозоле активированная PKB осуществляет фосфорилирование разнообразных белков-субстратов, тем самым модулируя их функции и играя центральную роль в многообразных клеточных процессах.

Семейство протеинкиназ В (PKB) человека и животных включает в себя три внутриклеточных белка, кодируемых генами Akt1, Akt2, Akt3:

1) RAC-альфа серин/треониновая протеинкиназа (продукт гена Akt1) участвует в путях, которые обеспечивают выживание клеток, путём ингибирования апоптоза. Также способна индуцировать биосинтез белка, таким образом, косвенно участвует в гипертрофии скелетных мышц и общем росте тканей. Из-за блокирования апоптоза выступает причиной многих типов рака. Киназа Akt1 состоит из 480 аминокислотных остатков. По своей структуре она очень близка к двум другим членам семейства протеинкиназ В (Akt2 и Akt3) и включает следующие домены: N-концевой домен гомологичный PH домену, киназный домен и C-концевой регуляторный домен, содержащий гидрофобный мотив. Регуляция активности киназы происходит за счёт фосфорилирования/дефосфорилирования двух аминокислотных остатков – Thr-308 в киназном домене и Ser-473 в гидрофобном мотиве. В настоящее время различают несколько независимых механизмов, активируемых через PKB и способных привести к ингибированию апоптоза. Следует отметить, что среди прямых мишеней PKB не было обнаружено основных белков семейства Bcl-2, относящихся к наиболее распространённым негативным регуляторам апоптоза. Исключение составляет лишь Bad, фосфорилирование которого киназой PKB предотвращает его связывание с Bcl-2 (Zundel, Giaccia, 1998; Сидорова, 2014).

2) RAC-бета серин/треониновая протеинкиназа (продукт гена Akt2) участвует в инсулиновом сигнальном пути, индуцирует транспорт глюкозы из цитоплазматических везикул в плазмалемму. Гипогликемический эффект 20-Е связан с изменением активности в печени некоторых ключевых ферментов метаболизма углеводов, а именно – со снижением уровня глюкозо-6-фосфатазы, стимуляцией гликоген синтазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Эти изменения приводят, как известно, к повышению синтеза гликогена, снижению высвобождения глюкозы из печени в кровь, повышению конверсии глюкозы в липиды. На культурах клеток гепатоцитов показано, что влияние 20-Е на углеводный обмен, также как и его анаболическое действие, опосредовано системой PI3K/Akt. Фосфорилированная (активированная) Akt стимулирует перемещение везикул, содержащих транспортер глюкозы Glut-4, к клеточным мембранам гепатоцита, что приводит к повышению поглощения глюкозы из крови. Также снижается транскрипция генов, кодирующих глюкозо-6-фосфатазу и фосфоэнолпируват карбоксикиназу: ключевых ферментов глюконеогенеза.

3) Функции RAC-гамма серин/треониновой протеинкиназы (продукт гена Akt3) недостаточно изучены; показано, что она стимулируется тромбоцитарным фактором роста (PDGF), инсулином и инсулиноподобным фактором роста-1 (IGF-1). У взрослых экспрессируется в основном в мозге, лёгких и почках (Сидорова, 2014).

Обнаружено, что различные растительные стероидные соединения – фитоэкдистероиды, усиливают синтез белка и активируют передачу сигналов Akt аналогично IGF-I в культивируемых миоцитах (Gorelick-Feldman et al., 2008; Gorelick-Feldman et al., 2010). Считается, что анаболическое

адаптогенное действие их, в частности 20-Е, может найти применение в питании спортсменов (Володин и др., 2013). В экспериментах на свиньях было обнаружено увеличение синтеза и отложения белка, роста мышц при введении 20-Е в рацион (Kratky et al., 1997; Еримбетов и др., 2019). Скармливание этих и других фитоэкдистероидов вызывает у мышей снижение уровня ожирения (Kizelsztejn et al., 2009). Тем не менее, недавние исследования по кормлению не смогли выявить чётко выраженного воздействия 20-Е на передачу сигналов Akt или mTORC1 в скелетных мышцах (Anthony, 2015). Это позволяет предположить, что фитоэкдистероиды могут участвовать в регуляции долгосрочных транскрипционных изменений в распаде мышечного белка, в отличие от сигнальных механизмов, которые регулируют синтез мышечного белка (Anthony et al., 2015; Anthony, 2016). В сравнительных исследованиях по некоторым вопросам регуляции 20-гидроксизекдистероидом и ретаболилом (стероидный анаболический препарат) биосинтеза белка у млекопитающих (мышь при введении дозы 5 и 10 мг/кг), показано, что белково-анаболический эффект 20-Е в организме высших животных не связан с его влиянием на синтез мРНК, а является лишь отражением ускорения трансляционных процессов за счёт сопряжённой стимуляции инициации трансляции и элонгации. Соответствующее действие ретаболила направлено, прежде всего, на транскрипционные процессы с последующей генерализованной стимуляцией синтеза белковых макромолекул на цитоплазматическом уровне вследствие увеличения количества и активности полирибосом (Сыров и др., 2012).

Показано, что фитоэкдистероиды снижают уровень холестерина и триглицеролов в крови. Одним из эффектов, способствующих гипохолестеринемии и гипотриглицеролемии, является усиление липолитической активности триглицероллипазы. Немаловажно отметить способность некоторых фитоэкдистероидов ингибировать перекисное окисление липидов (Севостьянов и др., 2006; Федорова и др., 2020).

Физиологические и фармакологические эффекты

В последние годы в работах, посвящённых экдистероидам, определены три основных перспективных направления для клинического применения разрабатываемых в мире препаратов:

- использование экдистероидов как средств гормон-заместительной терапии у женщин в постменопаузе, что обосновывается благоприятным и сопоставимым с действием эстрогенов действием подобных препаратов на костную, хрящевую ткань, мышцы, кожу без нежелательных эстрогенных эффектов (Hu et al., 2010; Seidlova-Wuttke et al., 2010);
- как средств нейропротекторного действия при нейродегенеративных заболеваниях, травмах головного мозга, инсультах (Zhang et al., 2014; Chakraborty, Basu, 2017);
- как средств адаптогенного действия с благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему (Cahlíková et al., 2011) гипогликемическим действием (Zhang et al., 2011), эффектом коррекции патологических процессов при метаболическом синдроме, ожирении (Mallek et al., 2018), эффективным антиоксидантным действием при отравлениях и поражениях различного генеза (Удинцев и др., 2014).

При сочетании определенных условий, фитоэкдистероиды у человека и других млекопитающих могут обладать гормоно- или витаминоподобными действиями, но не являются при этом истинными эндогенными гормонами (Arthur et al., 2014; Jing et al., 2014). В большинстве случаев они передаются от растений, в которых осуществляется их биосинтез по звеньям пищевой цепочки.

Будучи введенными в организм человека и теплокровных животных, экдистероиды распространяются в потоке крови по внутренним органам и вызывают быстродействующие, наступающие в течение нескольких минут, а также длительные (в течение многих суток) эффекты. При внутримышечной инъекции элиминация начинается через 4-10 мин, через 2 часа радиоактивная метка экдистероидов в крови не обнаруживается. При пероральном введении процесс всасывания из кишечника в сравнении с внутривенным является более длительным (Hikino et al., 1972; Lafont et al., 1988).

Экдистероиды относятся к низкотоксичным веществам; ЛД₅₀ для 20-Е составляет 6,4 г/кг при внутривенном и 9,0 г/кг при пероральном введении (Lafont, Dinan, 2003). Полупериод их

распада в организме сравнительно невелик; различия в длительности связаны с дозами используемых соединений, способами их введения, интенсивностью абсорбции в кровь, видами подопытных животных и т.д. Например, для овец полупериод распада 20-Е равен 0,2 ч при внутривенном введении, 0,4 ч – при пероральном и 2,0 ч – при внутримышечном введении. У крыс период полувыведения был равен 0,13 ч (8 мин) при внутривенном введении. У мужчин этот показатель в крови при дозе 0,2 мг/кг в ходе перорального введения составил 9 ч для 20-Е и 4 ч для α -экдизона. Для ронастерона А длительность полураспада при внутрибрюшной инъекции составила 0,8 ч (Albanese et al., 2000).

Показано, что 20-Е после приёма не разрушается под воздействием кислотно-щелочного содержимого пищеварительного тракта и не оказывает отрицательного воздействия на ассоциации микроорганизмов, обитающих в нём (Selepcova et al., 1993). Выделительный путь – через печень и желчь в кишечник (кал) и мочу. Через сутки после приёма, 20- гидроксiekдизон почти полностью элиминируется из организма (Lafont et al., 1988). В лаборатории допингового контроля методами газовой хроматографии было обнаружено, что при приёме перорально 20 мг препарата экдистен остаточное количество экдистероида 20-гидроксiekдистерона через 21 час было равно 0,19 % от исходного (Tsitsimpikou et al., 2001). Одновременно, наряду с основным, использованным в эксперименте экдистероидом, в моче спортсменов идентифицировано появление новых метаболитов, в частности, менее активных 2-деоксiekдистерона и деоксiekдистерона. Данный факт может быть объяснен микробиальной трансформацией 20-гидроксiekдистерона под действием анаэробных бактерий, заселяющих кишечник человека (Lafont, Dinan, 2003).

Физиологические эффекты экдистероидов на организм человека и теплокровных животных весьма разнообразны. Они участвуют в регуляции процессов минерального, углеводного, липидного и белкового обмена (Rajendran et al., 2013; Francesco et al., 2019; Хабибуллин и др., 2019; Еримбетов и др., 2020). Способность их к нормализации уровня сахара в крови может быть полезной при лечении сахарного диабета (Сыров и др., 2012; Kumar et al., 2013; Graf et al., 2014). Экдистероиды нормализуют также уровень холестерина, снимают воспаление печени, вызванное токсическим гепатитом, обладают способностью дублировать действие витамина D₃, проявляя антирахитичный эффект (Сидоров, 2014).

Установлено, что введение фитоэкдистероидов, обладающих выраженной белоксинтезирующей активностью (20-гидроксiekдистерон, туркестерон), сопровождается у крыс как и в случае введения стеранабола (неробол), гипогликемическим эффектом. Сахароснижающее действие соединений этих двух классов в определённой степени является отражением их активирующего влияния (опосредованного в случае фитоэкдистероидов и специфического в случае стеранаболов) на ферментативные реакции углеводного метаболизма, суть которых сводится к более интенсивному потреблению глюкозы крови для энергетического обеспечения стимулируемых ими белково-анаболических процессов (Сыров и др., 2012).

По данным зарубежных авторов (Buniam et al., 2020), введение крысам 20-Е в дозах 5-20 мг/кг может облегчить кардиометаболическое расстройство, вызванное диетой с высоким содержанием жиров и фруктозы и при депривации женских половых гормонов. В частности, крысы, получавшие 20-гидроксiekдистерон, имели меньшую массу тела, абдоминального жира, нормальное кровяное давление с более низким уровнем липопротеинов низкой плотности по сравнению с контролем, и механизмы, лежащие в основе этого благоприятного эффекта, потенциально опосредуются активацией сигнальных путей AMPK и FGF21. 20-гидроксiekдистерон оказывает благоприятное воздействие на энергетические реакции в организме за счёт усиления синтеза ряда ферментов (глутамат-, сукцинат-, НАДН- дегидрогеназы, сукцинат-, НАДН-оксидазы), стимулирует аэробные процессы окисления глюкозы. (Севостьянов и др., 2006).

Известно проявление ими антиоксидантных (Осинская и др., 1992; Кузьменко и др., 1999; Федорова и др., 2020), противомикробных, противовоспалительных и ранозаживляющих свойств. Кроме того, они оказывают иммуномодуляторное, адаптогенное, стрессопротективное и ноотропное действие, а также противосудорожный эффект при спонтанной эпилепсии (Сидорова, 2014).

Установлено стимулирование кроветворной функции (эритропоэз), усиление регенерации и возрастание концентрации эритроцитов и гемоглобина в крови при использовании 20-

гидроксиэкдистерона. Наблюдается повышение активности элементов защитной системы крови – лимфоцитов и нейтрофилов, усиление функций фагоцитоза. Ацетаты и производные 20-гидроксиэкдистерона также стимулировали биосинтез ДНК в лимфоцитах человека и животных, активированных поликлональными митогенами. Показано превентивное и терапевтическое действие фитоэкдистероидов при индуцируемой анемии и лейкопении, нарушений в деятельности половой функции, а также климактерического синдрома, вызванного возрастными изменениями в регуляции репродуктивного цикла (Васильев, 2012; Сидорова и др., 2014).

Применение фитоэкдистероидов в медицине и животноводстве

О весомых достижениях российских исследователей в изучении фитоэкдистероидов и их авторитете в этой области свидетельствует проведение первого (1996 г) и второго (2010 г) международных совещаний по фитоэкдистероидам в Сыктывкаре на базе Института биологии Коми НЦ УрО РАН. Экдистероидсодержащие препараты адаптогенного действия начали использовать в практической медицине еще с 1961 г. в СССР, когда экстракт корневищ рапонтникума сафлоровидного вошёл в Государственную Фармакопею СССР. Корневища растения стандартизовались по сумме экстрактивных веществ ещё до установления того факта, что тонизирующие свойства рапонтникума сафлоровидного связаны с наличием экдистероидов, которые были обнаружены в растении только в 1974 г. Первым отечественным экдистероид-содержащим препаратом тонизирующего действия стал лекарственный препарат «Экдистен», выделенный из корневищ рапонтникума сафлоровидного и разрешённый к медицинскому применению с 1987 г. (производство ЗАО «ВИВИТЕХ»). Препарат находит применение в качестве тонизирующего средства; у спортсменов во время интенсивных тренировок, в качестве средства, повышающего скоростно-силовые качества в период подготовки к соревнованиям, а также при дисфункциях сердечнососудистой системы, особенно с выраженными признаками перенапряжения миокарда и усиления белкового катаболизма. Кроме использования в спортивной медицине, препарат может быть эффективно применён при лечении лямблиоза у больных с выраженными нарушениями иммунного статуса (больные туберкулёзом и ВИЧ-инфицированные). Терапевтическая доза составляет 30 мг/сут.

Высокая эффективность и безвредность данного препарата при использовании в период подготовки высоко квалифицированных спортсменов привели к разработке и регистрации в 2007 г. новых отечественных экдистероидсодержащих БАД к пище для спортивной медицины, в том числе обогащённых комплексом витаминов группы В, витаминами-антиоксидантами (витамины А, С и Е), комплексом витаминов – С, В1, Е, В2, В6, А, D3, фолиевая кислота, никотиновая кислота. По мнению разработчиков, эти БАДы могут быть использованы в питании людей, испытывающих большие физические и умственные нагрузки, и в спорте для ускоренного набора мышечной массы, увеличения мышечной силы, во время интенсивных тренировок. В 2013 г. зарегистрирован ещё один специализированный пищевой продукт для питания спортсменов, содержащий в своем составе экстракт корня рапонтникума сафлоровидного, экстракты винограда и яблока, растительные полифенолы, витамины В₂, В₆, В₁. Следует отметить также многолетние экспериментальные исследования и разработки узбекскими учёными препаратов на основе экдистероидов, стимулирующих психическую и физиологическую активность. Ими созданы лекарственные препараты, а также БАДы, содержащие экдистерон, туркестерон, циастерон и другие фитоэкдистероиды, выделенные из рапонтникума сафлоровидного и живучки туркестанской (*Ajuga turkestanica*). При применении этих средств в клинических условиях, у пациентов наблюдалось улучшение психоэмоционального статуса, повышались умственная и физическая работоспособность, ускорялся процесс реабилитации после заболеваний. Установлена эффективность этих препаратов в практике спортивной медицины в плане ускорения адаптации и восстановления после максимальных и субмаксимальных физических нагрузок. Препарат на основе экстракта живучки туркестанской также повышал адаптационные возможности организма женщин к стрессовым ситуациям (Васильев, 2012; Сидорова и др., 2014).

В результате широкого скрининга, основанного на принципах хемосистематики, данных этноботанических исследований и проведенных в нашей стране исследований специалистами

лаборатории биохимии и биотехнологии ИБ Коми НЦ УрО РАН, в качестве растительного источника 20-Е были предложены, растения рода *Serratula* L. (сем. Asteraceae), в частности, серпуха венценосная (*Serratula coronata* L.). В надземной части растений, находящихся в фазе бутонизации и начала цветения, содержание 20-гидроксиэкдистерона составляет около 2% в расчете на сухую массу, что на порядок выше, чем в корневищах рапontiкума сафлоровидного. Была разработана схема получения экдистероидсодержащей субстанции из надземной части серпухи венценосной, состоящая из следующих стадий: 1) водная экстракция растительного сырья; 2) извлечение из сгущенного водного экстракта конечного продукта смесью этилацетат-метанол или хлороформ-метанол; 3) упаривание органических извлечений досуха; 4) хроматографическая очистка экдистероидов на оксиде алюминия в системе хлороформ-метанол или этилацетат-метанол возрастающей полярности; 5) перекристаллизация конечного продукта в системе этилацетат-метанол при соотношении 9:1. Авторы разработки считают возможным применение этого способа и для выделения экдистероидов из других видов растительного сырья (Володин, Чадин, 2003).

Таким образом, из надземной части серпухи венценосной была получена субстанция «Серпистен», представляющая смесь 20-гидроксиэкдистерона и 25S-инокостерона в соотношении 8:1. По результатам проведенных исследований в 2008 г. Федеральной службой Роспотребнадзора субстанция «Серпистен» была зарегистрирована в качестве БАДа к пище. В растительном экстракте серпухи венценосной содержится два мажорных экдистероида – 20-гидроксиэкдистерон и 25S-инокостерон, отличающийся от 20-гидроксиэкдистерона положением одной гидроксильной группы в боковой цепи. Оба этих экдистероида обладают очень низкой токсичностью: при внутрибрюшинном и пероральном введении 20Е в опытах на мышах LD50 составляла 6,4 и 9,0 г/кг соответственно, а при введении инокостерона – соответственно 7,8 и 9,0 г/кг (Володин, Чадин, 2003). Использование новой технологии выделения фитоэкдистероидов и наличие в листьях серпухи венценосной дополнительного компонента – 25S-инокостерона обусловили проведение ряда исследований, подтвердивших безопасность использования «Серпистена» в питании. В изученном диапазоне доз, которые значительно превышают рекомендуемые терапевтические дозы, «Серпистен» не обладал острой и хронической токсичностью и мутагенными свойствами (Володин, Чадин, 2003). На основе субстанции «Серпистен» зарегистрированы три капсулированные формы БАД – кардистен, диастен и адастен (Сидорова и др., 2014).

В качестве фармпрепаратов для ветеринарии разработаны и предлагаются «Биоинфузин» и «БЦЛ-Фито», повышающие неспецифическую резистентность (Ивановский, Тимофеев, 2001). В последнее время в качестве кормовых добавок для продуктивных животных предлагаются экстракты из растений *Rhaponticum carthamoides*, *Serratula coronata* и *Filipendula ulmaria*, содержащие фитоэкдистероиды, в частности, фитоплюс и альгасол. В исследованиях на свиньях показано, что эти добавки оказывают влияние на адаптивно-компенсаторные реакции в организме поросят и свиноматок, характеризующиеся увеличением приростов живой массы, сохранности молодняка и молокоотдачи у свиноматок (Ивановский и др., 2019). При изучении влияния экстрактивных веществ из комплекса трав – левзея сафлоровидная (*R. Carthamoides*), серпуха венценосная (*S. Coronata*), лабазник вязолистный (*F. ulmaria*) – на отдельные показатели метаболизма у лабораторных мышей, супоросных свиноматок и полученных от них поросят было установлено анаболическое действие без отрицательного эффекта на биохимический профиль при увеличении количества живых новорожденных (Ивановский и др., 2020).

Следует отметить, что многоплановые исследования фитоэкдистероидов, широко ведущиеся во всем мире, способствовали появлению на мировом рынке значительного количества различных экдистероидсодержащих препаратов и БАДов на основе экстрактов экдистероидсодержащих растений (Сидорова и др., 2014; Dinan et al., 2020). В нашей стране в настоящее время не налажено производство экдистероидсодержащих субстанций.

Заключение

Анаболическое действие, фармакологические эффекты и отсутствие гормонального воздействия фитостероидов на млекопитающих открывают широкие перспективы использования этих соединений в медицине, ветеринарии и животноводстве. Плейотропность проявлений биологической активности фитостероидов сочетается с их очень низкой токсичностью. Особый научно-практический интерес представляет фармакодинамические исследования на доклиническом и клиническом уровне. При этом важным является установление их эффективных доз. Помимо этого, актуальным является улучшение биофармацевтических свойств фитостероидов, в частности, из-за возможного снижения их адсорбции в желудочно-кишечном тракте и, как следствие, – неудовлетворительной биодоступности при высокой биологической эффективности. В целом, это может обусловить снижение общего фармакологического и физиологического действия препаратов. Актуальность повышения биологической доступности также связана с невозобновляемостью источников растительного сырья, сложностью и трудоёмкостью операций по уборке, очистке от загрязнений, промывке и сушке сырья, а также использованием в технологии выделения фитостероидов большого количества растворителей для выделения 20-гидроксистерона.

Список литературы

1. Алексеева Л. И. Экдистероиды *Serratula coronata* и *Ajuga reptans* L.: автореф. дис... к.х.н. Томск, 2003. 30 с.
2. Ануфриева Э.Н., Володин В.В., Носов А.М., Гарсия М., Лафон Р. Состав и содержание экдистероидов в растениях и культуре ткани *Serratula coronata*. // Физиология растений. 1998. № 3. С. 382-389.
3. Балтаев У.А. Фитостероиды – структура, источники и пути биосинтеза в растениях // Биоорганическая химия. 2000. Т. 26. № 12. С. 892-925.
4. Володин В.А., Сидорова Ю. С., Мазо В.К. 20-гидроксистерон – растительный адаптоген: анаболическое действие, возможное использование в спортивном питании. // Вопросы питания. 2013. Т. 82. № 6. С. 24-30.
5. Володин В.В., И. Чадин И.Ф. Экдистероиды в мировой флоре (обзор). // Вестник института биологии Коми НЦ УрО РАН. 2003. № 67. С. 2-11.
6. Ветошева В.И. Попов А.Е., Володина С.О., Володин В.В. Влияние Серпиствены на продуктивность памяти пациентов с ограниченными изменениями коронарных сосудов мозга. // Теоретическая и прикладная экология. 2012. № 1. С. 62-65.
7. Васильев, А.С., Абдрашитова (Полومهва), Н.Ю., Удуг, В.В. Экдистероиды и их биологическая активность. // Растительные ресурсы. 2015. Т. 51. № 2. С. 229-259.
8. Васильев А.С. Фармакологические эффекты экстрактов экдистероидсодержащих растений в условиях моделей синдрома повышенной вязкости крови: автореф. дисс... д.б.н. Томск, 2012. 49 с.
9. Давие Н.А., Сыров В.Н., Осипова С.О., Исламова Ж.И. Перспективы использования препаратов, созданных на основе фитостероидов, в лечении лямблиоза. // Теоретическая и прикладная экология. 2012. № 1. С. 57-61.
10. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г., Федорова А.В., Земляной Р.А. Сигнальные пути и факторы регуляции синтеза и распада белков в скелетных мышцах (обзор). // Проблемы биологии продуктивных животных. 2020. № 1. С. 24-33.
11. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г. Влияние добавки 20-гидроксистерона на метаболизм азотистый метаболизм и продуктивность поросят в период интенсивного выращивания. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2019. № 4. С. 44-52. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbior.2019.4.44-52
12. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г. Михайлов В.В. Выращивание поросят на низкопротеиновых рационах, обогащенных незаменимыми аминокислотами с добавкой экстракта левзеи. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2019. № 4. С. 73-80. DOI:10.25687/1996-6733.prodanimbior.2019.4.73-80
13. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г., Панюшкин Д.Е. Влияние 20-гидроксистерона на липидный обмен у поросят в период выращивания. // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины. 2020. Т. 242. № 2. С. 61-66.
14. Ивановский А.А., Тимофеев Н.П., Ермолина С.А. Влияние адаптогенов растительного происхождения на поросят и свиноматок. // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2019. Т. 20. № 4. С. 387-397. <<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2019.20.4.387-397>>
15. Ивановский А.А., Тимофеев Н.П. Фармпрепараты "Биоинфузин" и "БЦЛ-ФИТО", повышающие неспецифическую резистентность организма. // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2001. Т. 2. № 5. С. 29-30.

16. Ивановский А.А., Латушкина Н.А., Тимкина Е.Ю. Влияние фитозэкстракта, содержащего экидистероиды и флавоноиды, на показатели метаболизма свиней и белых мышей. // *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2020. Т. 21. № 5. С. 597-604. <<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2020.21.5.597-604>>
17. Кузьменко А.И., Морозова Р.П., Николенко И.А., Донченко Г.В. Антиоксидантный эффект 20-гидроксиэкидизона в модельных системах. // *Военно-медицинский журнал*. 1999. № 3. С. 35-38.
18. Матаев С.И., Володин В.В. Экидистероидсодержащие растения – источники новых адаптогенов // *Вестник биотехнологии*. 2011. Т. 7. № 2. С. 52-59.
19. Осинская Л.Ф., Саад Л.М., Холодова Ю.Д. Антирадикальные свойства и антиоксидантная активность экидистерона. // *Украинский биохимический журнал*. 1992. Т. 64. С. 114-117.
20. Петрова Н.Б. Антиагрегационное и стресс-лимитирующее действие экидистероидсодержащей субстанции серпиштен. // *Теоретическая и прикладная экология*. 2012. № 1. С. 48-54.
21. Севостьянова А.Е., Соколов В.А., Дармограй В.Н. Перспективы применения фитозэкидистероидов в офтальмологии. // *Российский медико-биологический вестник*. 2006. № 1. С. 71-78.
22. Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбакова З.А., Эгамова Ф.Р., Осипова С.О. Сравнительное изучение регулирующего влияния экидистерона и ретаболила на белоксинтезирующие процессы в организме высших животных. // *Теоретическая и практическая экология*. 2012. № 1. С. 13-17.
23. Сыров В.Н., Юлдашева Н.Х., Эгамова Ф.Р., Исмаилова Г.И., Абдуллаев Н.Д., Хушбакова З.А. Оценка гипогликемического действия фитозэкидистероидов. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012. Т. 75. № 5. С. 28-31.
24. Сидорова Ю.С. Физиолого-биохимическая оценка in vivo адаптогенных свойств фитозэкидистероидсодержащего экстракта серпухи венценосной: автореф. дисс....к.б.н. Москва, 2014. 27 с.
25. Тимофеев Н.П. Промышленные источники получения экидистероидов. Часть I. Ponasterone и muristerone // *Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты*. Сб. науч. трудов. М.: РАЕН. 2003. № 9. С. 64-86.
26. Тимофеев Н.П. Исследования по экидистероидам: Использование в медицине. Интернет-ресурсы, источники и биологическая активность. // *Биомедицинская химия*. 2004. Т. 50. С. 133-152.
27. Удинцев А.В., Ихалайнен А.А., Максимов В.А. Сравнительная экспериментальная оценка параметров токсичности и фармакокинетики лекарственных субстанций на основе фитостероида экидистерона. // *WWW.MEDLINE.RU*. 2014. Т. 15. С. 12-18.
28. Федорова А.В., Еримбетов К.Т., Измestьева О.С., Дзиковская Л.А. Софронова О.В. Влияние наноразмерной формы 20-гидроксиэкидизона на антиоксидантный статус и естественную резистентность организма кроликов. // *Генетика и разведение животных*. 2020. № 3. С. 58-62.
29. Хабибуллин Р.М., Бакирова А.У., Хабибуллин И.М., Ахмадуллина Э.Т. Биохимические показатели крови и морфологические изменения мышечной ткани у мышей после физических нагрузок на фоне применения левзеи сафлоровидной. // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины*. 2019. Т. 238. № 2. С. 215-219.
30. Anthony T.G., Mirek E.T., Bargoud A.R., Phillipson-Weiner L, DeOliveira C.M., Wetstein B., Graf B.L., Kuhn P.E., Raskin I. Evaluating the effect of 20-hydroxyecdysone (20HE) on mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in the skeletal muscle and liver of rats. // *Appl. Physiol. Nutr. Metabol.* 2015. Vol. 40. P. 1324-1328.
31. Anthony T.G. Mechanisms of protein balance in skeletal muscle. // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2016. Vol. 56. P. S23-S32. 10.1016/j.domaniend.2016.02.012.
32. Albanese C., Reutens A. T., Bouzahzah B., Fu M., D'Amico M., Link T., Nicholson R., Depinho R. A., Pestel R. G. Sustained mammary gland-directed, ponasterone A-inducible expression in transgenic mice. // *FASEB J.* 2000. Vol. 14. P. 877-884.
33. Arthur S.T., Zwetsloot K.A., Lawrence M.M. Ajuga turkestanica increases Notch and Wnt signaling in aged skeletal muscle. // *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 18. nr 17. P. 2584-2592.
34. Buniam J., Chukijrungrat N., Rattanavichit Y., Surapongchai J., Weerachayaphorn J., Bupha-Intr T., Saengsirisuwan V. 20-Hydroxyecdysone ameliorates metabolic and cardiovascular dysfunction in high-fat-high-fructose-fed ovariectomized rats. // *(BMC) Complement. Med. Therap.* 2020. Vol. 20. P. 140-152. <<https://doi.org/10.1186/s12906-020-02936-1>>
35. Chakraborty S., Basu S. Dual inhibition of BACE1 and A β aggregation by β -ecdysone: application of a phytoecdysteroid scaffold in Alzheimer's disease therapeutics. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. Vol. 95. P. 281-287.
36. Csábi J., Rafai T., Hunyadi A., Zádor E. Poststerone increases muscle fibre size partly similar to its metabolically parent compound, 20-hydroxyecdysone. // *Fitoterapia*. 2019. Vol. 134. P. 459-464. DOI: 10.1016/j.fitote.2019.03.017

37. Cheng D.M., Kutzler L.W., Boler D.D., Drnevich J., Killefer J., Lila M.A. Continuous infusion of 20-hydroxyecdysone increased mass of triceps brachii in c57bl/6 mice. // *Phytother. Res.* 2013. Vol. 27. nr 1. P. 107-111. DOI: 10.1002/ptr.4679
38. Carpenter C.L., Auger K.R., Duckworth B.C., Hou W.M., Schaffhausen B. A tightly associated serine/threonine protein kinase regulates phosphoinositide 3-kinase activity. // *Mol. Cell. Biol.* 1993. Vol. 13. nr 3. P. 1657-1665.
39. Čahlíková, L. Macáková K., Chlebek J., Host'áková A., Kulhánková A., Opletal L. Ecdysterone and its activity on some degenerative diseases. // *Natl. Prod. Commun.* 2011. Vol. 6. nr 5. P. 707-718.
40. Dinan L., Mamadalieva N. Z., Lafont R. Dietary Phytoecdysteroids. // *Handb. Diet. Phytochem.* 2020. Vol. 79. P. 1-54. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-1745-3_35-1>
41. Dinan L. Ecdysteroid structure-activity relationships. // *Studies in Natural Products Chemistry.* 2003. Vol. 29. P. 3-71.
42. Dai W.W., Wang L.B., Jin G.Q., Wu H.J., Zhang J., Wang C.L., Wei Y.J., Lee J.H., Lay Y.A.E., Yao W. Beta-ecdysone protects mouse osteoblasts from glucocorticoid-induced apoptosis in vitro. // *Planta Med.* 2017. Vol. 3. P. 231-238. <<https://doi.org/10.1055/s-0043-107808>>
43. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Fedorova A.V., Zemlyanoy R.A., Solovieva A.G. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism. // *Ukrain. J. Ecol.* 2019. Vol. 9. nr 4. P. 651-656.
44. Foucault A.S., Even P., Lafont R., Dioh W., Veillet W., Tomé D., Huneau J.F., Hermier D., Quignard-Boulangé A. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone affects energy homeostasis and intestinal fat absorption in mice fed a high-fat diet. // *Physiol. Behav.* 2014. Vol. 128. P. 226-231.
45. Francesco D., Gioia S., Petropoulos A. Chapter seven-phytoestrogens, phytosteroids and saponins in vegetables: biosynthesis, functions, health effects and practical applications. // *Adv. Food Nutr. Res.* 2019. Vol. 90. P. 351-421. <<https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.02.004>>
46. Gorelick-Feldman J., Cohick W., Raskin I. Ecdysteroids elicit a rapid Ca²⁺ flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells. // *Steroids.* 2010. Vol. 75. P. 632-637.
47. Gorelick-Feldman J., Maclean D., Ilic N., Poulev A., Lila M.A., Cheng D., Raskin I. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells. // *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56. P. 3532-3537.
48. Hirunsai M., Yimlamai T., Suksamrarn A. Effect of 20-hydroxyecdysone on proteolytic regulation in skeletal muscle atrophy. // *In Vivo.* 2016. Vol. 30. nr 6. P. 869-877.
49. Hu J., Zhao T.Z., Chu W.H., Luo C.X., Tang W.H., Yi L., Feng H. Protective effects of 20-hydroxyecdysone on CoCl₂-induced cell injury in PC12 cells. // *J. Cell. Biochem.* 2010. Vol. 111. nr 6. P.1512-1521.
50. Jing Ren, Xiang-Ru Li, Peng-Cheng Liu. G-protein αq participates in the steroid hormone 20-hydroxyecdysone nongenomic signal transduction. // *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 2014. Vol. 144. Part B. P. 313-323.
51. Kumar R.N., Sundaram R., Shanthi P. Protective role of 20-OH ecdysone on lipid profile and tissue fatty acid changes in streptozotocin induced diabetic rats. // *Eur. J. Pharmac.* 2013. Vol. 698. nr. 1-3. P. 489-498.
52. Khaziev D., Galina C., Gadiev R., Valitov F., Gumarova G., Galyautdinov I. Phytoecdysteroids from *Serratula coronata* when growing ducklings. // *Res. Veter. Sci.* 2020. Vol. 128. P. 170-176. <<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.11.012>>
53. Kizelsztejn P., Govorko D., Komarnytsky S., Evans A., Wang Z., Cefalu W.T., Raskin I. 20-hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 296. P. E433-E439.
54. Kratky F., Opletal L., Hejhalek J, Kucharova S. Effect of 20-hydroxyecdysone on the protein synthesis of pigs. // *Zivocisna Vyroba.* 1997. Vol. 42. P. 445-451.
55. Lafont R. Ecdysteroids and related molecules in animals and plants. // In: *Conference on Isoprenoids. Chem. Listy.* 2003. Vol. 97. P. 280-281.
56. Lafont R., Girault J.P., Kerb U. Excretion and metabolism of injected ecdysone in the white mouse. // *Biochemical Pharmacology.* 1988.Vol. 36. nr 6. P. 1177-1180.
57. Lafont R., Dinan L. Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: an update. // *J. Insect Sci.* 2003. Vol. 3. nr 7. P. 30-32.
58. Lu M., Wang P., Zhou S., Flickinger B., Malhotra D., Ge Y., Tatar M., Dworkin L., Liu Z., Gong R. Ecdysone elicits chronic renal impairment via mineralocorticoid-like pathogenic activities.// *Cell Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 49. P. 1633-1645.
59. Lu M., Wang P., Ge Y., Dworkin L., Brem A., Liu Z., Gong R. Activation of mineralocorticoid receptor by ecdysone, an adaptogenic and anabolic ecdysteroid, promotes glomerular injury and proteinuria involving overactive GSK3β pathway signaling. // *Sci. Rep.* 2018. Vol.8. P. 122-125. <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-29483-7>>
60. Mallek A., Movassat J., Ameddah S., Liu J., Semiane N., Khalkhal A., Dahmani Y. Experimental diabetes induced by streptozotocin in the desert gerbil, *Gerbillus gerbillus*, and the effects of short-term 20-hydroxyecdysone

- administration. // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018. Vol. 102. P. 354-361. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.070
61. Nakanishi K., Koreeda M., S. Sasaki S. Insect hormones. I. The structure of ponasteron A an insect moulting hormone from the leaves of *Podocarpus nakaii* Hay. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1966. Vol. 24. P. 915-917.
 62. Hikino H., Ohizumi Y., Takemoto T. Absorption, distribution, metabolism and excretion of insect-metamorphosing hormone ecdysterone in mice. // Chem. Pharmac. Bull. 1972. Vol. 20. P. 2454-2458.
 63. Nakamura M., Masuda H., M. Iwasawa M. Class IA phosphatidylinositol 3-kinases are indispensable for osteoclast function by regulating cytoskeletal organization and cell death. // Bone. 2009. Vol. 44. Suppl. 1. P. S49-S50
 64. Okada, M., Ishihara K., Sasa M., Izumi R., Yajin K., Harada Y. Enhancement of GABA-mediated inhibition of rat medial vestibular nucleus neurons by the neurosteroid 20-hydroxyecdysone. // Acta Otolaryngol. 1998. Vol. 118. nr 1. P. 11-16.
 65. Poulev A., Kuhn P., Graf B.L. Quinoa seeds leach phytoecdysteroids and other compounds with anti-diabetic properties. // Food Chem. 2014. Vol. 163. P. 178-185.
 66. Phungphong S., Kijawornrat A., Chaiduang S., Saengsirisuwan V., Bupha-Intr T. 20-Hydroxyecdysone attenuates cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats. // Steroids. 2017. Vol. 126. P. 79-84.
 67. Parr M. K., Müller-Schöll A. Pharmacology of doping agents - mechanisms promoting muscle hypertrophy. // AIMS Molecular Science. 2018. Vol. 5. nr 2. P. 131-59. DOI: 10.3934/molsci.2018.2.131
 68. Rees H.H. Ecdysteroid biosynthesis and inactivation in relation to function. // Europ. J. Entomol. 1995. Vol. 92. nr 1. P. 9-39.
 69. Rajendran N. K., Ramalingam S., Palanivelu S., Panchanatham S. Protective role of 20-OH ecdysone on lipid profile and tissue fatty acid changes in streptozotocin induced diabetic rats. // Europ. J. Pharmac. 2013. Vol. 698. P. 489-498.
 70. Seidlova-Wuttke D, Ehrhardt C, Wuttke W. Metabolic effects of 20-OH-ecdysone in ovariectomized rats // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2010. Vol. 119. nr 3-5. P. 121-126.
 71. Selepcova L. Jalc D. Javorsky P., Baran M. Influence of *Rhaponticum carthamoides* (Willd) Iljin on the growth of ruminal bacteria in vitro and on fermentation in an artificial rumen (Rusitec). // Arch Tierernähr. 1993. Vol. 43. nr 2. P.147-156.
 72. Tarkowská D., Strnad M. Plant ecdysteroids: plant sterols with intriguing distributions, biological effects and relations to plant hormones. // Planta. 2016. Vol. 244. P. 545-555. <<https://doi.org/10.1007/s00425-016-2561-z>>
 73. Tsitsimpikou C., Tsamis G.D., Siskos P.A., Spyridaki M.H., Georgakopoulos C.G. Study of excretion of ecdysterone in human urine. // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2001. Vol. 15. nr 19. P. 1796-1801.
 74. Wang, J.J., Jin H., Zheng S.L., Xia P., Cai Y., Ni X.J. Phytoecdysteroids from *Ajuga reptans* act as potential antidiabetic agent against alloxan-induced diabetic male albino rats. // Biomed. Pharmacoth. 2017. Vol. 96. P. 480-488.
 75. Whiteman E. L., Han C., Birnbaum M.J. Role of Akt/protein kinase B in metabolism. // Trends in Endocrinology & Metabolism. 2002. Vol. 13. nr 10. P. 444-451.
 76. Zhang Q., Liu R., Xichao X. Effects of 20-hydroxyecdysone on improving memory deficits in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus in rat. // Eur. J. Pharmac. 2014. Vol. 740. P. 45-52.
 77. Zhang D., Zhang M., Ding B., Wang X.L., Qui Z.Y., Qin Y. Synthesis of a novel phosphate analog of 20-hydroxyecdysone with potent hypoglycemic activity.// J. Asian Nat. Prod. Res. 2011. Vol.13. nr 4. P. 297-303.
 78. Zundel W., Giaccia A. Inhibition of the anti-apoptotic PI(3)K/Akt/Bad pathway by stress. // Genes Develop. 1998. Vol. 12. P.1941-1946.

References (for publications in Russian)

1. Alekseeva L. I. *Ekdisteroidy Serratula coronata i Ajuga reptans* L. (Ecdysteroids *Serratula coronata* and *Ajuga reptans* L.). Extended Abstract of Diss. Cand. Sci. Chem. Tomsk, 2003. 30 p.
2. Anufrieva E.N., Volodin V.V., Nosov A.M., Garsia M., Lafon R. [Composition and content of ecdysteroids in plants and tissue culture *Serratula coronata*]. *Fiziologiya rastenii – Plant Physiology*. 1998, 3: 382-389.
3. Baltaev U.A. [Phytoecdysteroids - structure, sources and pathways of biosynthesis in plants]. *Bioorganicheskaya khimiya - Bioorganic chemistry*. 2000, 26(1): 892-925.
4. Davie N.A., Syrov V.N., Osipova S.O., Islamova Zh.I. [Prospects for the use of drugs based on phytoecdysteroids in the treatment of giardiasis]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya - Theoretical and Applied Ecology*. 2012, 1: 57-61.
5. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G. [Influence of 20-hydroxyecdysone supplementation on nitrogen metabolism and productivity of piglets during intensive rearing]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2019, 4: 44-52. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbio.2019.4.44-5212

6. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G., Fedorova A.V., Zemlyanoi R.A. [Signaling pathways and factors regulating protein synthesis and degradation in skeletal muscle: a review]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2020, 1: 24-33.
7. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G., Mikhailov V.V. [Raising piglets on low-protein diets enriched with essential amino acids with the addition of Leuzea extract]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2019, 4: 73-80. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.4.73-80
8. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G., Panyushkin D.E. [Effect of 20-hydroxyecdysone on lipid metabolism in piglets during the rearing period]. *Uchenye zapiski Kazanskoi gosudarstvennoi akademii veterinarnoi meditsiny im. N.E. Baumana - Scientific Notes of Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine*. 2020, 242(2): 61-66.
9. Fedorova A.V., Erimbetov K.T., Izmet'eva O.S., Dzikovskaya L.A., Sofronova O.V. [Influence of 20-hydroxyecdysone nanosized form on antioxidant status and natural resistance of the rabbit organism]. *Genetika i razvedenie zhivotnykh - Genetics and Animal Breeding*. 2020, 3: 58-62.
10. Ivanovskii A.A., Timofeev N.P. [Pharmaceuticals "Bioinfusin" and "BCL-PHYTO", increasing the nonspecific resistance of the organism]. *Khimiya i komp'yuternoe modelirovanie. Butlerovskie soobshcheniya - Chemistry and Computational Simulation. Butlerov messages*. 2001, 2(5): 29-30.
11. Ivanovskii A.A., Timofeev N.P., Ermolina S.A. [Influence of adaptogens of plant origin on piglets and sows]. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka - Agricultural Science of the Euro-North-East*. 2019, 20(4): 387-397. <<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2019.20.4.387-397>>
12. Ivanovskii A.A., Latushkina N.A., Timkina E.Yu. [The effect of phytoextract containing ecdysteroids and flavonoids on the metabolic parameters of pigs and white mice]. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka - Agrarian Science in Euro-North-East*. 2020, 21(5): 597-604. <<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2020.21.5.597-604>>
13. Khabibullin R.M., Bakirova A.U., Khabibullin I.M., Akhmadullina E.T. [Biochemical parameters of blood and morphological changes in muscle tissue in mice after physical exertion against the background of the use of Leuzea safflower]. *Uchenye zapiski Kazanskoi gosudarstvennoi akademii veterinarnoi meditsiny im. N.E. Baumana - Scientific Notes of Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine*. 2019, 238(2): 215-219.
14. Kuz'menko A.I., Morozova R.P., Nikolenko I.A., Donchenko G.V. [Antioxidant effect of 20-hydroxyecdysone in model systems]. *Voenno-meditsinskii zhurnal - Military-Medical Journal*. 1999, 3: 35-38.
15. Mataev S.I., Volodin V.V. [Ecdysteroid-containing plants - sources of new adaptogens]. *Vestnik biotekhnologii - Biotechnology Bulletin*. 2011, 7(2): 52-59.
16. Osinskaya L.F., Saad L.M., Kholodova Yu.D. [Antiradical properties and antioxidant activity of ecdysterone]. // *Ukrainskii biokhimicheskii zhurnal - Ukrainian Biochemical Journal*. 1992, 64: 114-117.
17. Petrova N.B. [Antiaggregatory and stress-limiting effect of the ecdysteroid-containing substance seripisten]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya - Theoretical and Applied Ecology*. 2012, 1: 48-54.
18. Sevost'yanova A.E., Sokolov V.A., Darmograi V.N. [Prospects for the use of phytoecdysteroids in ophthalmology]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik - Russian Medical and Biological Bulletin*. 2006, 1: 71-78.
19. Syrov V.N., Shakhmurova G.A., Khushbaktova Z.A., Egamova F.R., Osipova S.O. [Comparative study of the regulatory effect of ecdysterone and retabolil on protein-synthesizing processes in the body of higher animals]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya - Theoretical and Applied Ecology*. 2012, 1: 13-17.
20. Syrov V.N., Yuldasheva N.Kh., Egamova F.R., Ismailova G.I., Abdullaev N.D., Khushbaktova Z.A. [Evaluation of the hypoglycemic effect of phytoecdysteroids]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya - Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012, 75(5): 28-31.
21. Sidorova Yu.S. *Fiziologo-biokhimicheskaya otsenka in vivo adaptogennykh svoistv fitoekdisteroidsoderzhashchego ekstrakta serpukhi ventsenosnoi* (Physiological and biochemical assessment in vivo of the adaptogenic properties of the phytoecdysteroid-containing extract of the crimson serrata). Extended Abstract of Diss. Cand. Sci. Biol. Moscow, 2014. 27 p.
22. Timofeev N.P. [Promyshlennyye istochniki polucheniya ekdisteroidov. Chast 'I. Ponasterone i muristerone]. In: *Netraditsionnye prirodnye resursy, innovatsionnye tekhnologii i produkty* (Unconventional natural resources, innovative technologies and products). *Scientific Works of RAEN*. 2003, 9: 64-86.
23. Timofeev N.P. [Ecdysteroid research: medical uses, internet resources, sources and biological activity]. *Biomeditsinskaya khimiya - Biomedical Chemistry*. 2004, 50: 133-152.
24. Udintsev A.V., Ikhalaïnen A.A., Maksimov V.A. [Comparative experimental evaluation of toxicity parameters and pharmacokinetics of medicinal substances based on the phytosteroid ecdysterone]. *WWW.MEDLINE.RU*. 2014, 15: 12-18.
25. Vasil'ev A.S. *Farmakologicheskie efekty ekstraktov ekdisteroidsoderzhashchikh rastenii v usloviyakh modelei sindroma povyshennoi vyazkosti krovi* (Pharmacological effects of extracts of ecdysteroid-containing plants in the conditions of high blood viscosity syndrome models). Extended Abstract of Diss. Dr. Sci. Biol. Tomsk, 2012. 39 p.

26. 41 Vasil'ev A.S., Abdrashitova (Polomeeva) N.Yu., Udut V.V. [Ecdysteroids and their biological activity]. *Rastitel'nye resursy - Plant Resources*. 2015, 51(2): 229-259.
27. Vetosheva V.I. Popov A.E., Volodina S.O., Volodin V.V. [Effect of Serpisten on memory productivity in patients with limited changes in the coronary vessels of the brain]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya - Theoretical and Applied Ecology*. 2012, 1: 62-65.
28. Volodin V.A., Sidorova Yu. S., Mazo V.K. [20-hydroxyecdysone - plant adaptogen: anabolic effect, possible use in sports nutrition]. *Voprosy pitaniya - Nutrition issues*. 2013, 82(6): 24-30.
29. Volodin V.V., I. Chadin I.F. [Ecdysteroids in the world flora]. *Vestnik Instituta biologii Komi UrO RAN - Bulletin of the Institute of Biology, Komi Ural Branch, Russian Academy of Sciences*. 2003, 67: 2-11.

DOI: 0.25687/1996-6733.prodanimbol.2021.1.26-40

Physiological mechanisms of action and the prospects for the use of phytoecdysteroids in medical and biological technologies

¹Solovieva A.G., ^{1,2}Erimbetov K.T., ¹Obvintseva O.V.,
¹Fedorova A.V., ³Mikhailov V.V.

¹ Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition –Branch of. Ernst Federal Research Center, Bjrovsk, Kaluga oblast; ²OOO Research Center "Park of Active Molecules", Obninsk, Kaluga oblast; ³ Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation

ABSTRACT. The aim of this work was to systematize modern concepts of the mechanisms of action of phytoecdysteroids and assess the prospects for their use in medicine and animal husbandry. The main sections of the review: general characteristics of phytoecdysteroids; molecular mechanisms of action; physiological and pharmacological effects: application in medicine and veterinary medicine. A large number of publications reported that with repeated administration of phytoecdysteroids, including 20-hydroxyecdysterone, to various animals at a dose of 5-10 mg/kg, an increase in body weight, as well as skeletal muscle mass, can be achieved. These changes are associated with an increase in protein biosynthesis under the influence of phytoecdysteroids, leading to its general increase in the liver, heart, kidneys and muscles. Recently, extracts from plants *Rhaponticum carthamoides*, *Serratula coronata* and *Filipendula ulmaria*, containing phytoecdysteroids, in particular Fitoplus and Algasol, have been proposed as feed additives for productive animals. Studies on pigs have shown that these feed additives have an effect on adaptive-compensatory reactions in the body of piglets and sows, characterized by an increase in live weight gain and safety of young animals and an increase in milk yield in sows. A number of pharmacodynamic and physiological effects of 20-hydroxyecdysterone in combination with its safety may be the basis for use in biomedical technologies.

Keywords: phytoecdysteroids, 20-hydroxyecdysterone, physiology, pharmacology, protein biosynthesis, medical and biological technologies

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2021, 1: 26-40

Поступило в редакцию: 10.12.2020

Получено после доработки: 25.12.2020

Соловьёва Алевтина Геннадьевна, асп., тел. 8(909)252-42-22, microbchik@mail.ru

Еримбетов Кенес Тагаевич, д.б.н., тел. 8(919)031-50-34, erimbetovkt@mail.ru

Обвинцева Ольга Витальевна, к.б.н., м.н.с., , тел. 8(903)814-79-76, obvintseva.olga@yandex.ru

Федорова Алена Владимировна, асп., тел. 8(910)609-08-61, ledifav@yandex.ru.

Михайлов Виталий Васильевич, д.б.н., тел.: 8(962)231-55-13