

ЭКДИСТЕРОИДЫ В ПРИРОДЕ И ИХ СВОЙСТВА**Э. М. НАУМОВА, Б. Г. ВАЛЕНТИНОВ**

Тульский государственный университет, Тула

Экдистероиды — биологически активные вещества природного происхождения. Известна их адаптогенная активность, гормоноподобный и биорегуляционный эффекты, используемые в традиционной и народной медицине. Источники получения сырья многообразны. Области применения зависят от способов получения экдистероидов и их природных источников.

Ключевые слова: экдистероиды, адаптогены, биологическая активность.

В медицинской практике издавна используются разнообразные фитоадаптогены, при различных нозологических формах, на разных этапах развития заболеваний.

В последние десятилетия начата разработка технологий использования экдистероидов, синтезируемых растениями, в управлении процессами роста и развития различных организмов, чему посвящено достаточно много исследований в России и за рубежом (Тимофеев Н. П., 1994, 2001; Володин В. В., 1999 и др.).

Известны адаптогенные и иммуномодулирующие эффекты экдистероидов, используемые как в классической, так и в народной и нетрадиционной медицине (Морозов В. Н. и соавт., 2003). Экдистероиды являются лигандами для внутриклеточных и мембранных рецепторов, управляют ими, обладают способностью изменять гомеостаз организма, воздействуя на рост, дифференциацию и запрограммированную смерть клеток, апоптоз. Они переключают состояния транскрипционного механизма генов по принципу включено-выключено, участвуя также в трансмембранной передаче сигналов внутриклеточным мишеням через каскад вторичных мессенджеров (Wang S. et al., 2000; Carlson G. R. et al., 2001; Kuchagova S., Fagkas R., 2002). [1,3,4]

В практической медицине содержащие экдистероиды составы используются для предупреждения болезней и поддержания иммунного статуса у здорового человека, занимают важное место в спортивной, космической и военной медицине, применяются при трансплантации человеческих органов и кожи.

Молекулы экдистероидов относятся к линофильным поли-гидроксилированным стероидам, участвуют в жизнедеятельности различных классов организмов, выполняя множественные функции. Их роль в живой природе пока не ясна, но достоверно известно, что один из основных представителей экдистероидов — *20-hydroxyecdysone* является гормоном линьки у членистоногих (насекомых и ракообразных). В организмах млекопитающих, в т. ч. человека, экдистероиды играют универсальную роль, аналогичную гормонам, но не являются ими.

Есть мнение, что они регулируют баланс гормонов и среди биологически активных веществ занимают место выше, чем гормоны (Тимофеев Н. П., 2001).

Экдистероиды участвовали в развитии экосистем и адаптации их к окружающей среде, они обнаруживаются у цветковых растений, у папоротников, грибов, мхов, водорослей, голосеменных растений. Появившиеся в сравнении с растениями на более поздних этапах эволюции насекомые стали использовать их в качестве гормонального фактора развития. Гормональное действие экдистероидов проявляется в чрезвычайно низких концентрациях, есть мнение, что повышенный синтез их у древних папоротников и голосеменных растений первоначально был защитным механизмом от поедания их насекомыми-фитофагами. [1,3,5]

Открытие в 60-е годы XX-го века наличия громадных количеств гормонов линьки в растениях (в миллионы раз превышающей концентрацию их в насекомых) было большой научной сенсацией. Предполагалось, что это открытие позволит найти экологически безопасный и эффективный метод управления численностью насекомых-вредителей. Однако при детальном исследовании оказалось, что большинство насекомых невосприимчивы к экдистероидам, или приобрели способность к их детоксикации (Дайнен Л., 1998). При поступлении экдистероидов внутрь насекомые стали синтезировать зооэкдистероиды собственного производства (экдизоны) — по другим метаболическим путям, отличным от растений (Тимофеев Н. П., 2001).

Многолетние исследования в области клеточной и молекулярной биологии, экологической генетики и физиологических наук установили:

— экдистероиды являются естественными и абсолютно безопасными лигандами в молекулярных системах переключения генов (Suhr S. T. et al 1998; Wang S. et al., 2000; Carlson G. R. et al., 2001; Jepson I. et al., 2002);

— механизмы экдизон- (экдистероид) индуцированных систем экспрессии генов, подобные выявленным в клетках насекомых, применимы и к млекопитающим, включая человека (Saez E. et al., 2000; Albanese C. Et al., 2000);

— 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 (Vogtli M. et al., 1998; Vegeto E. et al., 1999; Natesan S., Gilman M., 2000; Aarnisa lo P. et al., 2002; Jessee J. et al., 2002).

Эти сведения, наряду с расшифровкой генома человека, позволяют предположить, что генными переключателями удастся выключать клетки, продуцирующие патологические структуры, и остановить прогрессирование болезней (Juliano R. et al., 2001; Wolter S. et al., 2002). Вероятно встраивание и экспрессия отсутствующих в клетках организма-хозяина генов, осуществляющих генерацию лечебных и способствующих регенерации поврежденных тканей факторов (Patrick C. et al., 2001).

При интеграции экдизон-индуцированных систем с компьютерными технологиями возможна ранняя диагностика состояния биологических объектов, структуры которых для исследования имеются в малых количествах (Basset J. et al., 2002). Так, лазерный флуоресцентный метод позволит регистрировать излучение при экспрессии сцепленных генов в ответ на введение лекарственных препаратов, или биологически активных веществ растительного происхождения. Сравнение с эталоном обеспечит выявление мутагенности, цитотоксичности и эффективности (Friend S., Stoughton R., 2001). Экдизон-индуцированные системы уже созданы, запатентованы, и реализуются в коммерческих интересах (<http://www.invitrogen.com>).

Экдистероиды участвуют также в не связанных с геномным воздействием эффектах, взаимодействуя с мембранными рецепторами в качестве сигнальных молекул, активизирующих вторичные мессенджеры (Constantino S. et al., 2001; Wolter S. et al., 2002). Они широко используются при патологии сердечнососудистой, центральной нервной и репродуктивной системы, при хронической алкогольной интоксикации (Морозов В. Н. и соавт., 2002, 2004; Хадарцев А. А. и соавт., 2005; Falkenstein E. et al., 2000).

Основными требованиями к источникам экдистероидов являются минимальные дозы, высокая активность, не токсичность, устойчивость к распаду, быстрое выведение из организма, малая стоимость и масштабность производства (Rossant J., McMahon A., 1999; Saez E. et al., 2000). [1,3, 4,5,6]

Востребованность экдистероидов на потребительском рынке, кроме медицины, имеется в таких отраслях, как физическая культура и спорт, биотехнология, генетическая инженерия, микробиология. Экдистероиды используются в косметике и парфюмерии; антитеррористической деятельности (эликсиры бесстрашия, концентраты физической силы и пси-

хической энергии, противогипнотические и противоснотворные средства), животноводстве, промышленном разведении пресноводных и морских ракообразных, сельском хозяйстве, пчеловодстве и др. [1,7]

Экдистероиды обнаружены в высших цветковых растениях, голосеменных, папоротниках, грибах, водорослях и мхах, а также насекомых, ракообразных и нематодах. Установлено, что практически все наземные и водные высшие растения имеют гены синтеза экдистероидов (Dinan L. et al., 2001; Volodin V. et al., 2002).

Известно строение около 300 молекул экдистероидов, наибольшее разнообразие по составу — у покрытосеменных. У насекомых обнаружено около 50 структурных аналогов (Voigt B. et al., 2001). В организмах млекопитающих наиболее активны — *ponasterone A*, *muristerone A* и *ecdysterone*. Структурные формулы их различаются только количеством и расположением гид-роксильных ОН-групп.

Ponasterone встречается у отдельных представителей папоротникообразных, грибов семейства *Paxillaceae* (свинуха толстая), а также выделен из растений семейства подокарповых — *Podocarpaceae* и тисовых — *Taxaceae*. *Muristerone A* характерен для *Ipomoea* (вьюнок пурпурный) сем. *Convolvulaceae*. *Ecdysterone* менее активен, но распространен массово среди цветковых растений.

Пути биосинтеза у растений и насекомых, возможно и у грибов, различны. Предшественниками экдистероидов выступают — ацетат, мевалонат, холестерин, кетол, кетодиол, *ecdysone*. *ponasterone*, *2,22-deoxyecdysone*, *22,25-deoxyecdysone* (Reixach N. et al., 1999). На первичных стадиях образуется *α-ecdysone*, *ponasterone A*. *Ecdysone (β-ecdysone)* — является результатом окисления этих молекул. C₂₇-экдистероиды свойственны высшим представителям растительного мира, для грибов и голосеменных характерны C₂₈ аналоги, а для папоротников — соединения со структурой C₂₉. Редко встречаются C₃₀ экдистероиды. В качестве продуктов распада основных экдистероидов (C₂₇...C₂₉) могут быть вторичные C₂₁...C₂₄ структурные аналоги. Наиболее в качестве дополнительного компонента в цветковых растениях находят *polypodine B* (полиподин В) и *ecdysone*; у членистоногих — *ecdysone*; в папоротниках и голосеменных — *ponasterone A*, *pterosterone (nтеростерон)* и *taxisterone (такси-стерон)*.

Некоторые эндемичные и редкие виды содержат экдистероиды необычного или аномального строения, не характерные для большинства исследованных объектов. В 90-е годы из китайского гриба-трутовика (*Polyporus umbellatus*, *Eichhase*) выделены экдистероиды с новыми структурами (*polypoporusteroone A...G*), в количестве 0,1–3,0 мг/кг (Ohasawa T. et al., 1992; Ihcida H. et al., 1999). Из грибов *Tapinella panuoides* и *Paxillus atrotonentosus* (свинуха толстая) получен новый тип экдистероидов {*paxillosterone*, *atrotoasterone*, *malacosterone*} и их производные (Vokac K. et al., 1998).

У млекопитающих экистероиды не обнаружены. Искусственный химический синтез возможен только в отношении вторичных, биологически неактивных или малоактивных продуктов, путем химической трансформации основных экистероидов, в частности, *ecdysterone*. Имеется возможность искусственной фотохимической трансформации с образованием димеров (Harmatcha J. et al., 2002).

Выделяют фито-, зоо- и микоэкистероиды (т.е. растения, насекомые с ракообразными и нематодами, грибы). Зооэкистероиды, в виду чрезвычайно низких уровней содержания в членистоногих, не могут служить источниками промышленного выделения. Ценность того или иного вида растения или гриба определяется его уникальностью, складывающейся из таких показателей, как: биологическая активность, целевое предназначение, концентрация в биомассе, доступность, экономическая целесообразность. [1,3]

Различия в уровнях концентрации экистероидов в растениях достигают 8–9 порядков (от 20–300 нг/кг до 20–30 г/кг). Обычное содержание составляет очень малую величину — тысячные и сотые доли процента от сухого веса. Но встречаются растения, у которых отдельные органы в узком возрастном и вегетационном диапазоне могут концентрировать значительные количества экистероидов. К числу важнейших экистероид-содержащих растений относятся *Rhaponticum carthamoides* и *Serratula coronata* L.

Значимые концентрации экистероидов характерны для 5–6% растений (Voigt В. Et al., 2001).

Виды вторичного значения во флоре России: некоторые разновидности *Silene* — смолевки и *Lichnis* — зорьки; *Coronaria flos-cuculi* L. — горичвет кукушкин; *Helleborus purpurascens* морозник красноватый и — *Helleborus saucasicus* — морозник кавказский; *Paris quadrofolia* L.-. — вороний глаз обыкновенный; *Ajuga reptans* — живучка ползучая; *Sagina procumbens* L. — мшанка лежачая; *Potamogetan natans* — рдест плавающий и *Potamogetan perfoliatus* — рдест пронзеннолистный; *Pulmonaria officinalis* — медуница лекарственная; *Butomus ambellatus* — сусак зонтич-

ный; *Androsace filiformis* — проломник нитевидный (Volodin V. et al., 2002).

Но эти растения труднодоступны, встречаются рассеянно или одиночно, только в дикорастущем виде и не известны в культуре. Это мелкорослые, ползучие, розеточные, лесные, луговые или водные растения; ядовитые или слаботоксичные. Места их произрастания — припойменные заросли луговых кустарников, лесные опушки и вырубки, заболоченные торфяники, пустыри, обочины дорог и канава, берега озер, рек, подножия скал на высокогорных участках.

Экистероиды являются веществами, открывающими возможности управления биохимическими процессами организма, и представляют интерес в перспективе дальнейшего изучения их адаптивных и биорегуляционных эффектов. [1,2,6]

ЛИТЕРАТУРА:

1. Болюсы Хуато (результаты и перспективы применения): Монография/ под ред. Валентинова Б. Г., Хадарцева А. А. — Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. — 430 с.
2. Лишук А. Н., Хромушин В. А., Честнова Т. В., Жеребцова В. А., Наумова Э. М. Клеточные технологии в восстановительно-реабилитационных мероприятиях/ Вестник новых медицинских технологий, 2017, т. 24, № 4, с. 261–268.
3. Беляева Е. А., Зилов В. Г., Иванов Д. В. Некоторые технологии восстановительной медицины в исследованиях Тульских ученых/Вестник новых медицинских технологий, электронное издание, 2017, № 1, публ. 8–7
4. Наумова Э. М., Борисова О. Н., Беляева Е. А., Иванов Д. В. Саногенез и фрактально-модульное строение гемоиммунной системы/Вестник новых медицинских технологий, электронное издание, 2016, № 2, публ. 8–3
5. Фудин Н. А., Кидалов В. Н., Наумова Э. М., Валентинов Б. Г. Саногенез с клеточных позиций//Вестник новых медицинских технологий, электронное издание, 2015, № 4, публ. 8–3
6. Оценка эффективности лазерофореза фитоэкистероидов в реабилитологии//Наумова Э. М., Зилов В. Г., Агасаров Л. Г., Беляева Е. А. //Вестник новых медицинских технологий, электронное издание, 2016, № 2

ECDYSTEROIDS IN NATURE AND THEIR PROPERTIES

E. M. NAUMOVA, B. G. VALENTINOV

Ecdysteroids are biologically active substances of natural origin. Their adaptogenic activity, hormone-like and bio-regulatory effects used in traditional and folk medicine are known. Sources of raw materials are diverse. Applications depend on the methods of obtaining ecdysteroids and their natural sources.

Keywords: ecdysteroids, adaptogens, biological activity.