

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ**

**ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ**

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 22 (*Приложение*)

*Материалы региональной научной конференции
«Диагностика, прогнозирование течения и лечение
кардио-респираторных нарушений в пульмонологии»*

Главный редактор
академик РАМН М.Т.Луценко

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
Н.Н.Вавилова /зам. редактора/,
В.П.Колосов,
Ю.М.Перельман /отв. секретарь/,
В.Б.Приходько, Б.А.Рабинович,
В.П.Самсонов

Благовещенск 2006

водорастворимые пигменты, окрашивающие среды в желтый, сиреневый, серый, коричневый цвета.

Определение антагонистических свойств по отношению к условно-патогенной микрофлоре проводили методами перпендикулярного штриха и дисков. При культивировании выделенных штаммов в лабораторных условиях, некоторые штаммы при пересевах изменяли свои культурально-морфологические признаки. Наблюдаемый факт объясняется популяционной изменчивостью отдельных видов актиномицетов. В результате диссоциации (выщелачивания) вида образуется ряд из нескольких вариантов: основной, блеклый, олигоспоровый, аспорогенный, белый, карликовый, нокардиоподобный (Кузнецова, Филиппова, 2004). Нужно сказать, что в процессе такой диссоциации происходит изменение степени вирулентности патогенных бактерий, интенсивности синтеза биологически активных соединений соответствующими продуцентами. Что касается антибиотической активности вариантов, составляющих такой гомологичный ряд, то она наиболее выражена у основного варианта, составляющего по численности около 75% и более в популяции. Остальные варианты популяции

обладают более низкой активностью.

В подавляющем большинстве случаев отдельные виды актиномицетов синтезируют не один, а несколько вторичных метаболитов (антибиотики, пигменты и т.д.). Некоторые же варианты популяции (кроме основного) синтезируют лишь один вторичный метаболит из общего комплекса биологически активных веществ, выделяемых типовым штаммом. Такие варианты называются «вариантами – моносистемами». Именно эти варианты могут быть использованы в промышленности как продуценты «чистых» продуктов, поскольку не синтезируют сопутствующих пигментов, а также в качестве модели для изучения механизмов биосинтеза антибиотиков и генетических исследований.

В современной медицине применяется более сотни лекарственных препаратов, созданных с «помощью» почвенных антибиотиков. В связи с тем, что спектр резистентных бактерий расширяется, поиск новых продуцентов биологически активных соединений становится все более актуальным, особенно из мало изученных мест обитания, таких как донные отложения водных экосистем и др. экстремальных мест обитания.



УДК 582.998:547.926

А.Н.Воробьева¹, Е.В.Зарембо², В.Г.Рыбин³

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЕ ВИДЫ РОДОВ *STEMMACANTHA* CASS. И *SERRATULA* L. – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Амурский филиал Ботанического сада-института ДВО РАН,

²Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН

³Тихоокеанский научно-исследовательский рыбохозяйственный центр

РЕЗЮМЕ

Исследованы наличие, характер распределения и динамика содержания 20-гидроксиксандрона в надземных и подземных органах дальневосточных видов родов *Serratula* и *Stemmacantha*. Выявлено, что дальневосточные виды *Serratula manshurica*, *S. centauroides*, *S. komarovii* и *Stemmacantha uniflora* является перспективными сырьевыми источниками для получения лекарственных препаратов.

SUMMARY

A.N.Vorobiova, E.V.Zarembo, V.G.Rybin

**THE FAR EAST SPECIES OF GENUS OF
STEMMACANTHA CASS.
AND *SERRATULA* L. – THE PERSPECTIVE
SOURCES OF PHYTOECODYSTEROIDS**

Distribution and the content dynamics of 20-hydroxyecdysone in the overground and underground organs of Far-Eastern species of genus *Serratula* and *Stemmacantha* have been

studied. It was shown that the species *Serratula manshurica*, *S. centauroides*, *S. komarovii* and *Stemmacantha uniflora* of Far East can be used for producing drugs.

Растения считаются важными источниками биологически активных соединений и лечебные препараты растительного происхождения составляют свыше 40% медикаментов, применяемых в медицинской практике [6].

Использование растений родов *Stemmacantha* Cass. (*Leuzea* DC., *Rhaponticum* Ludw.) и *Serratula* L. практиковалось еще в древней китайской, тибетской и монгольской медицине. Наибольшую известность они приобрели в последние десятилетия в качестве адаптогенов, значительно повышающих выносливость человека в процессе физических и психических нагрузок.

Уникальная биологическая активность растений родов *Stemmacantha* и *Serratula* определяется сочетанием комплекса веществ, среди которых идентифицированы: моно-, ди- и полисахариды,

стероиды, тритерпеновые сапонины, витамины, каучук, фенолкарбоновые кислоты и их производные, катехины, дубильные вещества, хиноны, алкалоиды, кумарины, флавоноиды, камеди, макро- и микроэлементы [7, 12].

Основными действующими веществами растений выступают фитоэкстериоиды-полигидрокси-лированные стерины, обладающие активностью гормонов липидов и метаморфоза у членистоногих [18]. При фармакологическом исследовании эндистериоидов обнаружили их психостимулирующее, адаптогенное, тонизирующее и анаболическое действия [1, 3, 13, 17], противоязвенную [9], гепатопротекторную [2], гипогликемическую [5] и гемореологическую активности [4], способность значительно снижать содержание холестерина в сыворотке крови [24]. Имеются данные по ингибированию эндокрином роста клеток саркомы и других видов раковых опухолей [10]. Показана перспектива их использования в составе лекарственных препаратов кардиотропного, антиатеросклеротического, ранозаживляющего [26] и antimикробного действия [18].

Достижением последнего времени является разработка технологий использования фитоэкстериоидов в управлении процессами роста и развития организмов. Являясь лигандами для внутриклеточных и мембранных рецепторов, они обладают способностью изменять гомеостаз организма, воздействуя на рост, дифференциацию и запрограммированную смерть клеток [25].

Механизмы взаимодействия эндистериоидов с мембранными рецепторами в качестве сигнальных молекул только начинают изучаться [29], но это не препятствует использованию эндистериоидсодержащих препаратов при нарушениях сердечно-сосудистой, центральной нервной и репродуктивной системы организма.

Потребительский рынок эндистериоидсодержащих препаратов не ограничивается только медицинской, им являются сегменты рынка, ориентированные на физическую культуру и спорт; научно-емкие отрасли биотехнологии, генетической инженерии и микробиологии; косметические и парфюмерные изделия; производство животноводческой продукции; промышленное разведение пресноводных и морских ракообразных; защиту урожая растениеводческой продукции от насекомых-вредителей; применение в качестве антипаразитарных (антигельминтных) средств; использование в качестве регуляторов роста и развития сельскохозяйственных и декоративных культур, управления признаком, устойчивостью и продуктивностью трансгенных растений [21].

Учитывая экономическую и биологическую важность фитоэкстериоидов, за последние десятилетия были приложены значительные усилия по скринингу мировой флоры с целью выявления видов-сверхпродуцентов [18]. На сегодняшний день основными источниками фитоэкстериоидов являются два вида растений – *Stemmacantha*

carthamoides (Цзин) Dittrich (левзея сафлоровидная или «маралий корень») и *Serratula coronata* L. (серпуха венценосная).

Для России экономически оправдано культивирование этих двух видов, так как базисная концентрация 20-гидроксизэлизиона (20E, мажорного компонента эндистериоидной фракции, определяющего фармакологические свойства) составляет у них 0,06% и 1,7% соответственно [16]. Для *St. carthamoides* разработана промышленная технология возделывания, а *S. coronata* проходит интродукционное изучение в различных регионах России.

Большинство растений дальневосточного региона близки по химическому составу и терапевтическому действию растениям, преимущественно европейским, признанным официальной медициной. Использовать такие растения можно, только доказав идентичность их фармакологических свойств, для этого необходимо детальное изучение химического состава растений и их лечебного действия.

Состав и локализация эндистериоидов у дальневосточных видов *Stemmacantha* и *Serratula* изучены фрагментарно. Мы исследовали наличие, характер распределения и динамику содержания 20-гидроксизэлизиона в надземных и подземных органах дальневосточных видов *Serratula* и *Stemmacantha* с целью выявления новых источников и перспективных продуцентов этих соединений [8, 14, 15, 19, 20].

Растения для химического исследования были собраны во время полевых работ 1999-2003 гг. в различных районах Амурской, Читинской областей и Приморского края. Подготовку образцов проводили твердофазной экстракцией. Идентификацию эндистериоидов – методами УФ-спектрофотометрии и хромато-масс-спектрометрии. Количественный анализ проводили методом обратно-фазовой высокоеффективной жидкостной хроматографии.

Содержание эндистерона в вегетативных и генеративных органах *Serratula manchurica* Kitag. в зависимости от органа и фазы развития растения варьировало от 0,012 до 1,8%. Максимальное содержание 20E отмечено в молодых листьях (1,8%) в вегетативную фазу и соцветиях (0,67%) в период плодоношения [8].

Содержание 20E в надземных и подземных органах *S. sennaroides* L. варьировало от 0,045 до 1,7%. Максимальное его количество отмечено в листьях (1,7%), несколько меньшее – в стеблях (1,4%) и соцветиях (0,65%) [19].

Содержание 20E в надземных и подземных органах *S. komarovii* Цзин в зависимости от фазы развития варьировало от 0,001 до 0,47%. Максимальное содержание его наблюдалось в активно развивающихся частях органов: в период развития генеративного побега – в листьях (0,3%), в период бутонизации – в верхней части стебля (0,29%), в период цветения – в обертке и хохолках (0,31 и 0,25%, соответственно), в период плодоношения – в семянках (0,47%) [20].

Полученные экспериментальные данные мы сравнили с содержанием 20E в наиболее перспективном виде *S. coronata* (1,7%). По содержанию 20E дальневосточные виды *S. manshurica* и *S. centaureoides* превосходят или практически не отличаются от *S. coronata*. Полученные данные позволяют считать эти виды перспективным продуcentами 20-гидроксизэклизона.

Сравнение полученных данных по содержанию 20E *S. komarovii* с таковыми для *S. coronata* показало, что изученный вид уступает *S. coronata*, но позволяет рассматривать его дополнительным потенциальным источником эклистерона.

Изучению состава эклистеронид в подземных и надземных органах восточноазиатского вида *Stemmacantha uniflora* (L.) Dittrich посвящен ряд работ [14, 22, 23, 27, 28, 30]. Однако, мало сведений относительно распределения эклистеронид в растениях этого вида. Мы изучили сезонную динамику и общие тенденции распределения 20E в растениях *St. uniflora*, произрастающих в Приморском крае и Амурской области и выяснили, что высокое содержание 20E на протяжении всего вегетационного периода характерно для активно растущих органов растения.

Анализ содержания эклистерона в вегетативных и генеративных органах приморских растений *St. uniflora* в различные фазы вегетации показал, что максимальное количество 20E наблюдается в молодых листьях в фазы бутонизации и цветения (0,78% и 0,76%, соответственно) и в зрелых семинках (1,12%) [15].

Содержание 20E в надземной и подземной частях растений *St. uniflora* Приамурья в зависимости от органа и фазы развития варьировало от 0,023 до 0,85%. Максимальное его количество наблюдалось в фазу бутонизации – в верхних частях стеблей (0,47%), в период цветения и плодоношения – в молодых листьях (0,85%) и к концу вегетационного периода – в семинках (0,57%).

Полученные данные о содержании 20E в изученном виде мы сравнили с содержанием 20-гидроксизэклизона фармакопейного вида *St. carthamoides* (0,066%). Содержание этого соединения у *St. uniflora* в среднем в 10 раз выше, чем у *St. carthamoides*, поэтому дальневосточный вид можно считать перспективным продуцентом 20-гидроксизэклизона.

В официальной медицине нашли применение лекарственные средства, изготовленные только из подземных органов *St. carthamoides*: экстракт на 70% этиловом спирте, таблетки из тонкоизмельченного корня в чистом виде и смеси с микрекристаллической целлюлозой. Химически чистая субстанция 20E, извлекаемая из корневищ этого вида в виде кристаллического порошка, была запатентована под наименованием «Эклистен». Однако, *St. carthamoides* является эндемиком Алтая, видом, включенным в «Красную книгу», и заготовка его корневищ ограничена. Кроме того, выделение эклистеронид из подземных органов является весьма трудоемким процессом, что обуславливает высокую стоимость 20-гидроксизэклизона. Так, на

международном рынке 20E при химической чистоте выше 95% предлагается по цене 3,5-6,0 у.е. за 1 мг (фирмы «Aldrich-Sigma», «Latokan», «Northen Biochemical Company» и др.). Добавим, что химическим путем эклистерониды не синтезируются, достаточно хорошо разработаны биохимические технологии по извлечению его из растительных материалов.

Из надземных частей *St. carthamoides* не существует официальных фармсредств, кроме как препарата в виде зеленого чая «Maralan», выпускаемого в Чехии. Поэтому, исходя из целого ряда причин практического характера, в настоящее время ведутся разработки получения эклистеронидсодержащих препаратов из надземных частей видов-сверхпродуцентов [11].

По результатам наших исследований, дальневосточные виды *S. manshurica*, *S. centaureoides*, *S. komarovii* и *St. uniflora* являются перспективными сырьевыми источниками для получения эклистеронидсодержащих препаратов и лекарственных средств с широким терапевтическим действием.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (проекты МК-4620.2006.4 и МК-6993.2006.4) и гранта ДВО РАН № 8470.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптогенный эффект эклистеронидсодержащей фракции *Serratula coronata* L. [Текст] Пчеленко Л.Д. [и др.] //Химия раст. сырья.-2002.-№1.-С.69-80.
2. Влияние фитоэклистеронид и неборола на показатели углеводного и липидного обменов и фосфолипидный спектр мембран митохондрий печени крыс при экспериментальном сахарном диабете [Текст] Сыров В.Н. [и др.] //Укр. биохим. журн.-1992.-Т.64.-С.61-67.
3. Влияние эклистерона на биосинтез белков и нуклеиновых кислот в органах мышей [Текст] Тодоров И.Н. [и др.] //Хим.-фармацевт. журн.-2000.-Т.34.-№9.-С.3-5.
4. Гемореологическая активность экстрактов из надземной части *Lycneus chalcedonica* L., *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Плю при экспериментальном инфаркте миокарда [Текст] Плотников М.Б. [и др.] //Раст. ресурсы.-1999.-Т.59, вып.1.-С.103-107.
5. Гипогликемическая активность суммы фитоэклистеронид из *Ajuga turkestanica* [Текст] Кутепова Т.А. [и др.] //Химико-фармац. журн.-2001.-№11.-С.24-25.
6. Дальневосточные растения – наш доктор [Текст] Ю.Г. Тагильцев, Р.Д. Колесникова, А.А. Нечаев. Хабаровск: Артек-Медиа, 2004.-520 с.
7. Дикорастущие полезные растения России [Текст] А.Ф. Гаммерман.-СПб.: Из-во СПХФА, 2001.-663 с.
8. Динамика содержания 20-гидроксизэклизона в различных органах дальневосточного вида *Serratula manshurica* Kitag. [Текст] Зарембо Е.В. [и др.] //Растит. ресурсы.-2004.-Т.40, вып.3.-С.65-72.

9. О противозвездной активности фитоэcdистероидов [Текст]/Сыров В.Н. [и др.]//Хим.-фармак. журн.-1989.-№4.-С.441-445.
10. Подавление роста экспериментально индуцированных опухолей нервной системы с помощью препаратов из *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Щип и *Plantago major* L. [Текст]Беспалов В.Г. [и др.]/Раст. ресурсы.-1992.-Т.28. Вып.4.-С.70-73.
11. Разработка новых фармпрепаратов из левзеи сафлоровидной («Бионинфузия» и «БЦЛ-ФИТО») [Текст]Н.П.Тимофеев//Иновационные технологии и продукты. Новосибирск: НТФ «АРИС», 2000.-Вып.4.-С.26-36.
12. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Т.7. Сем. Asteraceae. [Текст]П.Д.Соколов.-СПб.: Наука, 1993.-352 с.
13. Результаты экспериментального изучения фитоэcdистероидов в качестве стимуляторов эритропозза у лабораторных животных [Текст]В.Н. Сыров, С.С. Насырова, З.А. Хушбаатова//Эксперим. и клин. фармакология.-1997.-№3.-С.41-44.
14. Содержание 20-гидроксизэcdизона в видах родов *Rhaponticum* Ludw. и *Serratula* L. флоры Дальнего Востока России [Текст]Е.В.Зарембо, Л.И.Соколова, П.Г.Горовой//Раст. ресурсы.-2001.-Т.37, №3.-С.59-64.
15. Содержание 20-гидроксизэcdизона в дальневосточном виде *Stemmacantha uniflora* subsp. *satyriifolia* (Asteraceae) [Текст]Зарембо Е.В. [и др.]//Химия природ. соедин.-2003.-№5.-С.392-395.
16. Состав и содержание эcdистероидов в растениях и культуре ткани *Serratula coronata* [Текст]Ануфриева Э.Н. [и др.]//Физиол. растений.-1998.-Т.45, №3.-С.382-389.
17. Сравнительное изучение анаболической активности фитоэcdистероидов и стероидолов в эксперименте [Текст]В.Н.Сыров//Химико-фармак. журн.-2000.-№4.-С.31-35.
18. Фитоэcdистероиды [Текст]Алексеева Л.И. [и др.]-СПб.: Наука, 2003.-293с.
19. Фитоэcdистероиды *Serratula centauroides* [Текст]Воробьева А.Н. [и др.]//Химия природ. соедин.-2005.-№1.-С.85-86.
20. Фитоэcdистероиды *Serratula komarovii* [Текст]Воробьева А.Н. [и др.]//Химия природ. соедин.-2004.-№5.-С.404-406.
21. Эcdистероиды в медицине: значение, интернет-ресурсы, источники получения, активность [Электронный ресурс]Тимофеев Н.П.-Режим доступа: scitechlibrary.ru/tus/catalog/pages/5078.html.
22. A new ecdysteroids from *Rhaponticum uniflorum* [Text]Zhang Y.H. [et. al.]/Chin. Chem. Lett.-2001.-Vol.12, №9.-P.797-798.
23. A new phytoecdysone from the roots of *Rhaponticum uniflorum* [Text]Li X.Q. [et. al.]/J. As. Nat. Prod. Res.-2000.-Vol.2, №3.-P.225-229.
24. Embryotoxicity of 20-hydroxyecdysone and polypodin B from *Leuzea carthamoides* DC. [Text]Kosar K. [et. al.]/Pharmazie.-1997.-Vol.52, №5.-P.406-407.
25. Hormone nuclear receptors and their ligands: role in programmed cell death [Text]S. Kucharova, R. Farkas/Endocr. Regul.-2002.-Vol.36, №1.-P.37-60.
26. Insect hormones – ecdysteroids: their presence and actions in Vertebrates [Text]K. Slama, R. Lafont/Europ. J. Entomol.-1995.-Vol.92.-P.355-377.
27. New phytoecdysterones from *Rhaponticum uniflorum* [Text]Li X.Q. [et. al.]/J. Chin. Med. Chem.-1998.-Vol.8, №3.-P.199-201.
28. Studies on structure of ecdysterones from *Rhaponticum uniflorum* [Text]Cheng J.K. [et. al.]/Chem. J. Chin. Univ.-2002.-Vol.23, №11.-P.2084-2088.
29. The ecdysone inducible gene expression system: unexpected effects of mnuisterone A and ponasterone A on cytokine signaling in mammalian cells [Text] / Constantino S. [et. al.]/Eur. Cyt. Net.-2001.-Vol.12, №2.-P.365-367.
30. The phytosterones in *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC [Text]Li X.Q. [et. al.]/J. Shen. Pharm. Univ.-2000.-Vol.17, №4.-P.260-263.

