

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТОВ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ (ОБЗОР)

Е.И. Молохова

д.фарм.н., профессор, кафедра промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения РФ (г. Пермь)

Д.Е. Липин

к.фарм.н., кафедра промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения РФ (г. Пермь)

Ю.В. Сорокина

к.фарм.н., доцент, кафедра промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения РФ (г. Пермь); доцент, кафедра ботаники и физиологии растений, ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова» Министерства сельского хозяйства РФ (г. Пермь)
E-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Фитоэкдистероиды (фитоэкдизоны) – полигидроксированные стеринны, идентичные гормонам членистоногих, обладающие широким спектром фармакологического действия. Целью обзора являлся поиск перспективных источников получения фитоэкдистероидов и создание на их основе лекарственных препаратов. Рассмотрены основные и альтернативные источники получения фитоэкдизонов. Показана перспективность получения фитоэкдистероидов с использованием культуры корней hairy roots. В качестве традиционного лекарственного растительного сырья представляют интерес растения – представители семейства Caryophyllaceae, семейства Lamiaceae род *Ajuga*, семейства Asteraceae род *Serratula*. Приведена номенклатура лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе фитоэкдистероидов. Показаны некоторые тенденции в создании эффективных лекарственных форм, повышающих биологическую доступность фитоэкдизонов, в том числе разработка наноразмерных комплексов.

Ключевые слова: фитоэкдистероиды (фитоэкдизоны), 20-гидроксиэкдизон, серпуха венценосная, серпистен, мази, наноразмерные формы.

Для цитирования: Молохова Е.И., Липин Д.Е., Сорокина Ю.В. Основные направления фармацевтической разработки препаратов фитоэкдистероидов (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(8):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-01>

Фитоэкдистероиды (полигидроксированные стеринны), открытые в 1966 г., показали более высокую гормональную активность в сравнении с гормонами членистоногих. В отличие от экдизонов насекомых, фитоэкдистероиды накапливаются в растениях в более высоких концентрациях, что делает их более перспективными к использованию в производстве лекарственных средств.

Для создания лекарственных препаратов на основе фитоэкдистероидов необходимо наличие сырьевой базы, проведение фитохимического анализа, доклинических исследований, необходимых для установления концентрации и дозы, а фармацевтической разработки лекарственных форм.

Ц е л ь р а б о т ы – поиск перспективных источников получения фитоэкдистероидов и создание на их основе лекарственных препаратов.

СЫРЬЕВАЯ БАЗА ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ

Впервые публикации, посвященные исследованиям фитоэкдистероидов, появились в 1969 г. Первый фитоэкдистероид понастерон А выделен К. Наканиси (1966) из растения *Podocarpus nakaii* (Hayata) [1]. Позднее экдистероиды были обнаружены также среди покрытосеменных растений: в семействах Asteraceae (*Rhaponticum carthamoides* (Willd) Ijin, *Serratula centauroides* (L.), *Serratula coronate* (L.)), Caryophyllaceae (*Silene tatarica* (L.) Pers, *Silene repens* Patr. (L.), *Silene sibirica* (L.) Pers.), Chenopodiaceae (*Chenopodium bonus-henricus* (L.)), Lamiaceae (*Ajugareptans* (L.), *Ajuga turkestanica* (Regel)), Ranunculaceae (*Helleborus caucasicum* (A.BR.)) [2]. По данным научных исследований установлены структуры свыше 150 фитоэкдистероидов, выделенных из растений [3].

Одним из наиболее изученных сырьевых источников фитоэкдистероидов является род *Rhaponticum*. Растение *Rhaponticum carthamoides* (Willd) Пјin (рапонтикум сафлоровидный) является эндемичным видом Южной Сибири, климатической зоны субальпийских и альпийских лугов Алтая и Саян. Оно официально включено в Государственную фармакопею РФ XIV издания (ФС «Рапонтикума сафлоровидного корневище с корнями» взамен ФС 42-2707-99). Содержание фитоэкдизонов в сырье рапонтикума сафлоровидного относительно невелико, что свидетельствует о необходимости поиска альтернативных растительных источников фитоэкдистероидов [2].

В 2015 г. сотрудниками Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) проведено наукометрическое исследование литературных данных, содержащих аналитический массив научных публикаций по выделению, очистке, идентификации и количественному определению фитоэкдизонов в тканях высших сосудистых растений, установлена необходимость проведения научных исследований по идентификации фитоэкдистероидов в тканях растений и методов их физико-химического анализа [1, 4].

В Институте биологии Коми НЦ УрО РАН разработали методологию скрининга растений на содержание экдистероидов, в ходе которого выявили практически важные продуценты экдистероидов, а также установили связи между распространением этого класса соединений и систематической и географической структурой флоры. Среди продуцентов оказались виды: *Ajuga reptans* (L.), *Pulmonaria obscura* (Dumort.); полизональные виды: *Butomus umbellatus* (L.), *Ceratophyllum demersum* (L.), *Chenopodium album* (L.), *Stratiotes aloides* (L.), *Potamogeton natans* (L.), *P. pectinatus* (L.), *P. perfoliatus* (L.), *Sagina procumbens* (L.). В результате биохимических исследований растений, произрастающих в европейской части России, на Северном Урале (река Илыч), Южном Урале (окрестности поселка Старый Сибай), Украине (Луганская, Ровенская области), Северном Кавказе (Ставропольский край округ г. Пятигорска), в Западной Сибири (Алтай), на российском Дальнем Востоке (Приморский край, устье реки Киевка, округ поселка Беневское; полуостров Камчатка; окрестности г. Владивостока), в Южной Корее (провинция Мунджу) и Китае (остров Хайнань) выявлены перспективные объекты для дальнейших ресурсоисследовательских, интродукционных и био-

технологических исследований: папоротники *Polypodium vulgare* (L.) s. l., *Onocle sensibilis* (L.), а также покрытосеменные растения: представители родов *Serratula* и *Rhaponticum* (сем. Asteraceae), *Silene* (сем. Caryophyllaceae), *Chenopodium bonus-henricus* (L.) (сем. Chenopodiaceae), *Helleborus caucasicum* (A. BR.) (сем. Ranunculaceae) [5].

В семействе Caryophyllaceae к наиболее перспективным растениям относят *Silene tatarica* (L.) Pers. (смолевка татарская), произрастающая на Северо-Востоке европейской части России, а также на всей территории Европы [2]. В растении обнаружено три неидентифицированных фитоэкдистероида, содержание которых в надземной части в фазе бутонизации – начала цветения достигает 2% и более [5]. Представляет интерес *Silene repens* Patr. (L.) (смолевка ползучая), присутствующая во флоре Европы, Малой и Средней Азии, Кавказа, Гималаев, Монголии, Японии, Северной Америки и Северной Африки. Растение содержит до 1% фитоэкдистероидов, из которых идентифицировано пять: 2-дезоксизэкдзон; 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдзон; полиподин В; 20-гидроксиэкдзон; интегристерон А. На территории европейского Северо-Востока России является редким охраняемым растением, включенным в Красную книгу республики Коми [5]. Учеными института общей и экспериментальной биологии СО РАН впервые осуществлено химическое исследование *Silene sibirica* (L.) Pers. в результате которого обнаружено девять экдистероидов: подэкдзон С, интегристерон А, туркестерон, полиподин В, 20-гидроксиэкдзон и его 2-О-циннамат, экдизона 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдзон и 2-дезоксизэкдзон. Установлено, что экдистероиды накапливаются в цветках *S. sibirica* (L.) (7,14–14,92 мг/г), при этом доминирующим соединением является 20-гидроксиэкдзон. В ходе биологических исследований выявлена антирадикальная и антиглюкозидазная активности у экстрактов данного вида [6].

Одним из основных родов семейства Lamiales, накапливающим фитоэкдистероиды, является род *Ajuga*. Интерес у исследователей вызывает *Ajuga reptans* (L.) – живучка ползучая, содержащая редко встречающиеся фитоэкдистероиды: аюгастерон Б; аюгалактон; сенгостерон; 29-норсенгостерон; 29-норциастерон; 5, 20-дигидроксиэкдзон; 20-гидроксиэкдзон. Ареал живучки ползучей охватывает практически всю Европу, включая европейскую часть России и Кавказ. *Ajuga reptans* (L.) также встречается в Иране и Турции, а из стран

Северной Африки – в Алжире и Тунисе. В качестве источника фитоэкдистероидов широко используют живучку туркестанскую (*Ajuga turkestanica* (Regel)), которая является эндемиком Западного Тянь-Шаня и Гиссаро-Алая и произрастает на территории Узбекистана и Таджикистана. К настоящему моменту выделено и идентифицировано 14 фитоэкдистероидов (экдистерон; аюгалактон; аюгастерон; циастерон; 22-ацетилциастерон и др.). Основным фитоэкдистероидом данного растения является туркестерон [7].

В ходе научных исследований выявлено высокое содержание фитоэкдизонов в видах родов *Serratula* (серпуха). В надземной части серпухи венценосной содержание 20-гидроксиэкдизона составляет 2% [2]. Коллективом ученых института общей и экспериментальной биологии СО РАН проведено исследование *Serratula centauroides* (L.) (серпуха васильковая), произрастающего в Бурятии. Наибольшее накопление фитоэкдистероидов отмечено в листьях растения. Преобладающим фитоэкдизоном был 20-гидроксиэкдизон. В ходе работы выявлено шесть новых веществ: изовитексирон, 24(28)-дегидромакистерон А, 20,22-моноацетонид, 20-гидроксиэкдизона 22-ацетат, инокостерон, макистерон С [8].

Осуществлена интродукция серпухи венценосной на базе Ботанического сада ВИЛАР (Москва). Проведено сравнительное исследование состава доминирующих фитоэкдистероидов для выявления различий в составе данной популяции растения с литературными данными. В надземной части серпухи венценосной обнаружены и идентифицированы хроматографическими методами: 20-гидроксиэкдизон, аюгастерон С, α -экдизон, таксистерон. Впервые выделено новое соединение – 20, 22-пропилен 20-гидроксиэкдизон [9].

Использование вышеперечисленных растений в качестве продуцентов фитоэкдистероидов в промышленных масштабах ограничено рядом причин. В дикорастущем виде большинство растений произрастают рассеянно или одиночно в труднодоступных местах. Ряд растений (*R. serratuloides* (Georgi Bobrov) и *A. turkestanica* (Regel)) включены в Красные книги России и Узбекистана.

В настоящее время активно проводятся исследования по интродукции известных видов растений (на базе ботанических садов ВИЛАР и Томского государственного университета (ТГУ)) и поиск новых растительных источников, содержащих фитоэкдистероиды.

Проведено исследование *Silene graefferi* (Guss.) – продуцента экдистероидов, культивируемого в Сибирском ботаническом саду ТГУ. В надземной и в подземной частях интродуцированных растений *S. graefferi* (Guss.) в течение всего вегетационного развития выявлены 20-гидроксиэкдизон и полиподин В. Обнаружен неидентифицированный экдистероид в надземной части в начале вегетации и в корнях в фазе цветения. Из надземной части *S. graefferi* (Guss.) выделены и идентифицированы ВЭЖХ 20-гидроксиэкдизон, полиподин В, витексин [10].

В ходе исследований растений *Silene frivaldszkyana* (Hampe), интродуцированных в Западной Сибири, в корнях идентифицированы фитоэкдистероиды: 20-гидроксиэкдизон, полиподин В, 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон, интегристерон А, 26-гидроксиполиподин В, 20, 26-дигидроксиэкдизон, 20-гидроксиэкдизон-25- β -D-гликозид, 26-гидроксиинтегристерон А [11].

В качестве перспективного источника фитоэкдизонов рассматривается культура корней hairy roots, полученная с помощью почвенной бактерии *Agrobacterium rhizogenes* [12]. Данная культура имеет ряд существенных преимуществ – обладает генетической стабильностью по сравнению с культурой клеток и относительно быстрым ростом по сравнению с корнями интактных растений. Коллективом Центрального сибирского ботанического сада СО РАН (г. Новосибирск); Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск); ГНУ Центрального ботанического сада НАН Беларуси (г. Минск) получена культура hairy roots экдистероидсодержащего вида растения-суперпродуцента *Silene roemerii* (Friv.). Методом ВЭЖХ обнаружено, что культура синтезирует 21 фитоэкдистероид. По уровню накопления 20-гидроксиэкдизона исследователи отнесли культуру hairy roots *Silene roemerii* (Friv.) к культурам с высокой биосинтетической активностью [12].

Учеными Центрального сибирского ботанического сада СО РАН (г. Новосибирск) и Национального исследовательского Томского государственного университета получена культура hairy roots экдистероидсодержащего вида *Silene linicola* (C.C. Gmel) (смолевка льняная). Проведено исследование влияния фитогормона – метилжасмоната на биосинтез экдистероидов. В результате эксперимента показано его стимулирующее влияние в концентрации 100 мкМ на биосинтез 20-гидро-

ксиэкдизона на третий день, туркестерона – на шестой день. Установлено, что при изменении продолжительности культивирования и использовании метилжасмоната можно варьировать набор экистероидов в культурах hairy roots *Silene linicola* (C.C. Gmel) и направлять биосинтез на получение ценного туркестерона [13].

Исследования по выявлению новых растений-источников фитоэкистероидов, а также активный поиск и совершенствование альтернативных путей получения данной группы биологически активных веществ актуализирует необходимость фармацевтической разработки современных лекарственных средств.

ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ: РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ

Фитоэкистероиды привлекают внимание разработчиков лекарственных средств высокой фармакологической активностью и отсутствием токсичности [14]. Химические соединения данной группы обладают адаптогенным действием, повышают выносливость организма человека, стимулируют ЦНС, оказывают положительное нейротропное влияние. Фитоэкистероиды благоприятно влияют на углеводный, липидный и белковый обмен, повышают сопротивляемость организма к стрессу и неблагоприятным факторам среды [14, 15]. Фитоэкистероиды широко применяются в спортивной медицине, вследствие своей способности стимулировать синтез белка, не оказывая при этом андрогенного и антиандрогенного действий [14].

В ходе научных исследований выявлены гепатопротекторное, гипогликемическое, иммуномодулирующее, ранозаживляющее, антирадикальное, антимикробное, противогрибковое, инсектицидное действия фитоэкистероидов [4]. С точки зрения разработки лекарственных средств представляют интерес такие свойства фитоэкистероидов, как способность облегчать симптомы остеопороза, улучшение регенерации кожи [13].

Работа по созданию лекарственных средств с фитоэкистероидами проводится в России и странах Средней Азии. В России в настоящее время выпускают два экистероидсодержащих препарата: «Левзеи экстракт жидкий» (ООО «Камелия НПП», РН 002549/01) и «Экдистен» таблетки 0,005 (ЗАО «ВИФИТЕХ», ЛП-001600) из растения рапонтикум сафлоровидный, содержащие 20-гидроксиэкистерон [13].

Препарат «Экдистен» рекомендован при умственном и физическом переутомлении; спортсменам, в качестве лекарственного средства, повышающего скоростно-силовые качества в период подготовки к соревнованиям. В ходе исследования, проведенного с участием высококвалифицированных спортсменов, специализирующихся в силовых видах спорта, установлено положительное влияние препарата «Экдистен» при максимальных нагрузках. Это проявилось не только в увеличении физической работоспособности на 12%, но и в увеличении мышечной массы на 5% при значительном снижении жировой массы и ускорении сроков восстановления [16].

Проведены исследования возможности использования препарата «Экдистен» в лечении лямблиоза как моноинфекции у иммунокомпетентных лиц и как ко-инфекции у больных с выраженными нарушениями иммунного статуса. Показана высокая дозозависимая эффективность препарата «Экдистен» в лечении лямблиоза и способность корректировать некоторые иммунологические и биохимические отклонения [17].

Институтом химии растительных веществ им. Юнусова Академии наук Республики Узбекистан разработаны и зарегистрированы: лекарственный препарат для перорального применения таблетки «Аюстан 0,1», содержащий фитоэкистероиды и иридоиды живучки туркестанской в виде очищенного экстракта, и биологически активная добавка «Эксумид». В ходе исследований установлено преимущество «Аюстана» в сравнении с «Иммуналом» при гемокоррекции и при моделировании иммунодефицитных состояний [18].

В Республике Казахстан выпускается суммарный препарат – таблетки «Экдифит» 0,24 (ТОО «Карагандинский фармацевтический завод» РК- ЛС 3 № 016544, КР- ДЗ 3 № 016544) на основе сухого экстракта серпухи венценосной, обогащенный фитоэкистероидами и флавоноидами. В результате экспериментальных тестов выявлено, что препарат «Экдифит, таблетки» в дозе 60 мг/кг обладает адаптогенным действием, в частности выраженным повышением стрессоустойчивости [19].

Исследователями Института биологии Коми научного центра Российской академии наук, под руководством доктора биологических наук В.В. Володина, проводится комплексная работа по изучению серпухи венценосной и созданию препаратов на основе фитоэкистероидов. Авторами раз-

работана технология экистероидсодержащей субстанции серпистен из надземной части серпухи венценосной. Серпистен представляет собой смесь фитоэкистероидов (20-гидроксиэкизон, экизон, и другие минорные фитоэкистероиды). Основным компонентом серпистена является 20-гидроксиэкизон, и его содержание колеблется в пределах 75–80%, содержание 25S-инокостерона составляет 11–15%, экизона – 3–7% [3]. По результатам доклинических исследований показаны выраженные противоишемическое, гипополипидемическое, антидиабетическое, противолучевое и актопротекторное действия. На основе экистероидсодержащей субстанции серпистен разработаны три капсулированные формы биологически активных добавок: «Кардистен» – противоишемического, «Диастен» – противодиабетического и «Адастен» – иммуностимулирующего действия. Данные препараты рекомендованы для применения в гериатрии и восстановительной медицине [3].

На базе Пермской государственной фармацевтической академии проведены технологические исследования по разработке мягких лекарственных форм на основе субстанции серпистен: мази 0,02 г. Разработанный состав и технология дифильной мази позволили получить композицию, обладающую термостабильностью, приблизить водородный показатель мази к рН кожи человека и добиться параметров, входящих в реологический оптимум для дерматологических мазей [20].

Актуальной тенденцией создания лекарственных средств с фитоэкистероидами является получение наноразмерных форм, повышающих биологическую доступность препарата. В настоящее время получены супрамолекулярные соединения 20-гидроксиэкизона на основе решетчатых клатратов с арабиногалактаном, гуммиарабиком и β -циклодекстрином. Установлено, что по биофармацевтическим свойствам наиболее перспективным средством для медицинского и ветеринарного применения является наноразмерная форма 20-гидроксиэкизона с арабиногалактаном с массовым соотношением 1:10 и средним размером частиц 35,3 нм [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время разработка лекарственных средств с фитоэкистероидами проводится недостаточно широко. Для решения данной проблемы актуально проведение дополнительных исследований по интродукции фитоэкистероидсодержа-

щего растительного сырья, а также выращивание культуры hairy roots. Представляет интерес создание лекарственных средств на основе экстракционных препаратов фитоэкистероидов в форме наноразмерных комплексов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уфимцев К.Г., Ширшова Т.И., Володин В.В. Фитоэкистероиды как детергенты насекомых-фитофагов: действие растения серпухи венценосной *Serratula coronata* – продуцента экистероидов, на египетскую хлопковую совку *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae). Успехи современной биологии. 2009; 3(129): 271–285.
2. Николаева Г.Г., Шантанова Л.Н., Николаева И.Г. и др. Левзея одноцветковая и серпуха васильковая – перспективные экистероидсодержащие растения. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2014; 3(97): 93–96.
3. Володина С.О., Володин В.В., Чадин И.Ф. Ресурсы, биотехнология и использование экистероидсодержащих растений. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010; 1(12): 668–674.
4. Суханов А.Е., Буюклинская О.В., Коптяева Р.Г. Стероидные соединения растительного происхождения: фитоэкизоны. Наукометрическое исследование данных научно-практической литературы. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017; 26: 123–136.
5. Володина С.О., Володин В.В., Горовой П.Г. и др. Экистероиды растений Урала, Кавказа, Российского Дальнего Востока и Китая (выборочный скрининг). Turczaniowia. 2012; 4: 58–75.
6. Оленников Д.Н., Кащенко Н.И. Экистероиды и гликозилфлавоны *Silene sibirica* (Caryophyllaceae). Химия растительного сырья. 2020; 4: 109–119.
7. Усманов Б.З., Горовиц М.Б., Абубакиров Н.К. Фитоэкизоны *Ajuga turkestanica*. III. Структура туркестерона. Химия природ. соединений. 1975; 4: 466–470.
8. Оленников Д.Н., Кащенко Н.И. Фитоэкистероиды надземной части *Serratula centauroides*, произрастающей в Прибайкалье. Химия растительного сырья. 2018; 2: 37–44.
9. Радимич А.И., Шейченко В.И., Куляк О.Ю. и др. Изучение экистероидов травы серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.). Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2020; 4(30): 34–42.
10. Филоненко Е.С., Зибарева Л.Н. Экистероиды и флавоноиды *Silenegraefferi*. Химия растительного сырья. 2021; 1: 175–182.
11. Зибарева Л.Н., Волкова О.В., Морозов С.В. и др. Фитоэкистероиды корней *Silene frivaldszkyana* Hampe. Химия растительного сырья. 2017; 1: 71–75.
12. Эрст А.А., Зибарева Л.Н., Железниченко Т.В. и др. Культура генетически трансформированных корней (hairy roots) *Silene roemerii* Friv. – источник получения фитоэкистероидов. Вестник Томского государственного университета. Биология. 2017; 37: 17–30.
13. Эрст А.А., Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С. и др. Влияние метилжасмоната на биосинтез экистероидов в культуре hairyroots *Silene linicola* C.C. Gmelin. Химия растительного сырья. 2018; 4: 159–167.

14. Ханумиди Е.И. Биологически активные вещества серпухи венценосной (*Serratula coronate* L.), их использование и применение в медицине (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017; 7(20): 3–6.
15. Володин В.В., Лоан В.Т., Володина С.О. Экдистероидсодержащие растения национального парка Кук Фьонг (Северный Вьетнам). Известия Коми научного центра Уро РАН. 2018; 3: 46–53.
16. Сафарова Д.Д., Турсунов Н.Б. Аспекты современной медицины: эффект экдистена. Наука и спорт: современные тенденции. 2016; 3: 52–57.
17. Исламова Ж.И., Давис Н.А., Сыров В.Н. и др. Перспективы использования препаратов, созданных на основе фитоэкдистероидов, в лечении лямблиоза. Теоретическая и прикладная экология. 2012; 1: 57–61.
18. Шахмурова Г.А., Батырбеков А.А., Эгамова Ф.Р. и др. Экспериментальная оценка иммунотропного действия суммарных экдистероидсодержащих препаратов из *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica*. Иммунология. 2013; 1: 24–26.
19. Романова М.А., Даиров А.К., Сейдахетова Р.Б. и др. Адаптогенная активность препарата «Экдифит, таблетки». Сб. науч. трудов Междунар. науч.-практич. конф., посвящ. 85-летию ВИЛАР «Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине» (Москва, 23–25 июня 2016 г.). 2016; 611–613.
20. Молохова Е.И., Сорокина Ю.В., Липин Д.Е. Оптимизация состава мази с фитоэкдистероидами серпистена. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021; 4: 89–95.
21. Еримбетов К.Т., Федорова А.В., Гончарова А.Я., Бондаренко Е.В. Создание наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона и исследование ее биологической доступности. Проблемы биологии продуктивных животных. 2020; 3: 106–113.

Поступила после доработки 12 мая 2022 г.

THE MAIN DIRECTIONS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF PHYTOECDYSTEROID PREPARATIONS (REVIEW)

© Authors, 2022

E.I. Molokhova

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Industrial Technology of Drug with a Course in Biotechnology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Perm, Russia)

D.E. Lipin

Ph.D. (Pharm.), Department of Industrial Technology of Drug with a Course in Biotechnology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Perm, Russia)

Yu.V. Sorokina

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drug with a Course in Biotechnology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Perm, Russia);
Associate Professor, Department of Botany and Plant Physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Agro-Technological University named after Academician D.N. Pryanishnikov» (Perm, Russia)
E-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Phytoecdysteroids (phytoecdysones) are polyhydroxylated sterols identical to arthropod hormones that have a wide range of pharmacological effects.

Goal of review is to systematize information sources on the search for promising sources of raw materials for the isolation of phytoecdysteroids and the creation of drugs based on them. It has been found that plants representatives of families *Caryophyllaceae*, *Lamiaceae* genus *Ajuga*, *Asteraceae* genus *Serratula* are of interest as traditional medicinal plant raw materials representatives. The prospects of producing of phytoecdysteroids using the hairy roots culture are shown. The review shows the nomenclature of medicinal products and BAA based on phytoecdysteroids. Trends in the creation of effective dosage forms that increase the biological availability of phytoecdysones, including the development of nanoscale complexes, are highlighted.

Key words: phytoecdysteroids (phytoecdysones), 20-hydroxyecdysone, *serpukha crowned*, *serpistene*, ointments, nanoscale forms.

For citation: Molokhova E.I., Lipin D.E., Sorokina Yu.V. The main directions of pharmaceutical development of phytoecdysteroid preparations (review). Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(8):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-01>

REFERENCES

1. Ufimcev K.G., Shirshova T.I., Volodin V.V. Fitojkdisteroidy kak detergenty nasekomyh-fitofagov: dejstvie rastenija serpuhi vencesnoj *Serratula coronate* – producenta jekdisteroidov, na egipetskuju hlopkovuju sovku *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae). Uspehi sovremennoj biologii. 2009; 3(129): 271– 285.

2. Nikolaeva G.G., Shantanova L.N., Nikolaeva I.G. i dr. Levzeja odnocvetkovaja i serpuha vasil'kovaja – perspektivnye jekdisterooidsoderzhashhie rastenija. Bjuilleten' VSNC SO RAMN. 2014; 3(97): 93–96.
3. Volodina S.O., Volodin V.V., Chadin I.F. Resursy, biotehnologija i ispol'zovanie jekdisterooidsoderzhashhih rastenij. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 2010; 1(12): 668–674.
4. Suhanov A.E., Bujuklinskaja O.V., Koptjaeva R.G. Steroidnye soedinenija rastitel'nogo proishozhdenija: fitojekdziony. Naukometricheskoe issledovanie dannyh nauch-no-prakticheskoy literatury. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. 2017; 26: 123–136.
5. Volodina S.O., Volodin V.V., Gorovoj P.G. i dr. Jekdisteroidy rastenij Urala, Kavkaza, Rossijskogo Dal'nego Vostoka i Kitaja (vyborochnyj skринning). Turczani-nowia. 2012; 4: 58–75.
6. Olennikov D.N., Kashhenko N.I. Jekdisteroidy i glikozilflavony *Silene sibirica* (Caryophyllaceae). Himija rastitel'nogo syr'ja. 2020; 4: 109–119.
7. Usmanov B.Z., Gorovic M.B., Abubakirov N.K. Fitojekdziony Ajuga turkestanica. III. Struktura turkesterona. Himija prirod. soedinenij. 1975; 4: 466–470.
8. Olennikov D.N., Kashhenko N.I. Fitojekdisteroidy nad-zemnoj chasti *Serratula centauroides*, proizrastajushhej v Pribajkal'e. Himija rastitel'nogo syr'ja. 2018; 2: 37–44.
9. Radimich A.I., Shejchenko V.I., Kuljak O.Ju. i dr. Izuchenie jekdisteroidov travy serpuhi vencenosnoj (*Serratula coronate* L.). Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv. 2020; 4(30): 34–42.
10. Filonenko E.S., Zibareva L.N. Jekdisteroidy i flavonoidy *Sileneagraefferi*. Himija rastitel'nogo syr'ja. 2021; 1: 175–182.
11. Zibareva L.N., Volkova O.V., Morozov S.V. i dr. Fitojekdisteroidy kornej *Silene frivaldszkyana* Hampe. Himija rastitel'nogo syr'ja. 2017; 1: 71–75.
12. Jerst A.A., Zibareva L.N., Zheleznihenko T.V. i dr. Kul'tura geneticheski transformirovannyh kornej (hairy roots) *Silene roemerii* Friv. – istochnik poluchenija fitojekdisteroidov. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologija. 2017; 37: 17–30.
13. Jerst A.A., Zibareva L.N., Filonenko E.S. i dr. Vlijanie metilzhasmonata na biosintez jekdisteroidov v kul'ture hairyroots *Silene linicola* S.S. Gmelin. Himija rastitel'nogo syr'ja. 2018; 4: 159–167.
14. Hanumidi E.I. Biologicheski aktivnye veshhestva serpuhi vencenosnoj (*Serratula coronate* L.), ih ispol'zovanie i primenenie v medicine (obzor). Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevicheskoy himii. 2017; 7(20): 3–6.
15. Volodin V.V., Loan V.T., Volodina S.O. Jekdisterooidsoderzhashhie rastenija nacional'nogo parka Kuk Fyong (Severnij V'etnam). Izvestija Komi nauchnogo centra Uro RAN. 2018; 3: 46–53.
16. Safarova D.D., Tursunov N.B. Aspekty sovremennoj mediciny: jeffekt jekdistena. Nauka i sport: sovremennye tendencii. 2016; 3: 52–57.
17. Islamova Zh.I., Davis N.A., Syrov V.N. i dr. Perspektivy ispol'zovanija preparatov, sozdannyh na osnove fitojekdisteroidov, v lechenii ljambliozia. Teoreticheskaja i prikladnaja jekologija. 2012; 1: 57–61.
18. Shahmurova G.A., Batyrbekov A.A., Jegamova F.R. i dr. Jeksperimental'naja ocenka immunotropnogo dejstvija summarnyh jekdisterooidsoderzhashhih preparatov iz *Silene brahuica* i *Ajuga turkestanica*. Immunologija. 2013; 1: 24–26.
19. Romanova M.A., Dairov A.K., Sejdahetova R.B. i dr. Adaptogennaja aktivnost' preparata «Jekdifit, tabletki». Sb. nauch. trudov Mezhdunar. nauch.-praktich. konf., posvjashh. 85-letiju VILAR «Biologicheskie osobennosti lekarstvennyh i aromatcheskih rastenij i ih rol' v medicine» (Moskva, 23–25 ijunja 2016 g.). 2016; 611–613.
20. Molohova E.I., Sorokina Ju.V., Lipin D.E. Optimizacija sostava mazi s fitojekdisteroidami serpistena. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2021; 4: 89–95.
21. Erimbetov K.T., Fedorova A.V., Goncharova A.Ja., Bondarenko E.V. Sozdanie nanorazmernoj formy 20-gidroksi-jekdziona i issledovanie ee biologicheskoy dostupnosti. Problemy biologii produktivnyh zhivotnyh. 2020; 3: 106–113.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Элеутерококк (сухой экстракт, таблетки, покрытые оболочкой) (рег. № № 92/210/3; 92/210/7) – общетонизирующее средство, получаемое из корневищ и корней элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.).

Сабельник болотный (*Comarum palustre*) (экстракт сухой, таблетки, гель) – оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие. Применяется в комплексной терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Флакозид (таблетки) (рег. №№ 90/248/3; 90/248/7) – противовирусное и антигепатотоксическое средство, получаемое из листьев бархата амурского и бархата Лавала (*Phellodéndron amurénse* и *Phellodendron amurenensis* var. *Lavallei* Sprague). Применяется для лечения вирусных гепатитов.

Эвкалимин (раствор, суппозитории для детей и взрослых) (рег. №№ 90/249/2; 91/194/13; 91/194/12) – антибактериальное и противовоспалительное средство, получаемое из эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Fax: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru