

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ
ТОКСИЧНОСТИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ
НА ОСНОВЕ ФИТОСТЕРОИДА ЭКДИСТЕРОНА**

Удинцев А.В., Ихалайнен А.А., Максимов В.А.

ФГУП «Научный центр «Сигнал»,

107014, Москва, ул. Большая Оленья, д. 8, (495) 964-97-01, info@ncsignal.ru

Резюме. Целью настоящего исследования явилась сравнительная экспериментальная оценка параметров токсичности и фармакокинетики двух лекарственных субстанций на основе фитостероида экдистерона из Левзеи сафлоровидной (*Rhapodium carthamoides*) после однократного внутривенного введения белым беспородным крысам. Исследованию подвергались субстанции природного экдистерона и полусинтетического производного экдистерон-22-ундеканата. Количественное определение в крови и моче животных целевых соединений – экдистерон-22-ундеканата, экдистерона и *эпи*-экдистерона – осуществлялось с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Для выбранных субстанций установлены параметры фармакокинетики, доказано примерно 9,6-кратное повышение биодоступности экдистерона при введении ундеканат-производного по сравнению с природным фитостероидом. Доказана низкая токсичность выбранных субстанций при пероральном введении экспериментальным животным.

Ключевые слова: экдистерон; экдистерон-22-ундеканат; токсичность; фармакокинетика; биодоступность; белые беспородные крысы.

**THE COMPARATIVE EXPERIMENTAL ACCESS OF TOXICITY AND
PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF PHARMACOLOGICAL SUBSTANCES
BASED ON PHYTOSTEROID ECDYSTERONE**

Udintsev A.V., Ihalaynen A.A., Maximov V.A.

Federal Governmental Unitary Enterprise “Scientific Center ‘Signal”

107014, Moscow, Bolshaja Olenja st., building 8,

+7495 964-97-01, info@ncsignal.ru

Abstract. The aim of the present study was the comparative analysis of toxicity and pharmacokinetics of two pharmacological substances based on phytosteroid ecdysterone from the *Rhapodium carthamoides* after the single intragastric administration to white outbred rats. Substances of the native plant steroid ecdysterone and the semisynthetic analog ecdysterone-22-undecanoate were studied. The quantitative analysis in animal whole blood and urine of the aim substances (ecdysterone-22-undecanoate, ecdysterone and *epi*-ecdysterone) was made by the method of high-performance liquid chromatography/mass-spectrometry. For chosen substances the pharmacological parameters were determined, and it was proved, that the absolute bioavailability of ecdysterone after the ecdysterone-22-undecanoate infusion was approximately 9,6-fold higher in comparison with the native ecdysterone administration. The low toxicity of chosen substances under the intragastric infusion for experimental animal was shown.

Key words: ecdysterone; ecdysterone-22-undecanoate; toxicity; pharmacokinetics; bioavailability; white outbred rats.

Введение

Экдистерон – стероидное соединение природного происхождения, содержащееся в Серпухе венценосной (*Serratula coronata*), Левзее сафлоровидной (*Rhapodium carthamoides*), Живучке туркестанской (*Ajuga turcestanica*), Смолевке татарской (*Silene tatarica*) и многих других. Соединение выполняет роль гормона линьки и метаморфоза членистоногих [26].

Несмотря на то, что гормональное стероидоподобное (опосредуемое активацией внутриклеточных рецепторов и, далее, генома) действие экдистерона у млекопитающих и

человека сомнительно, биологическая активность для человека данного соединения как регулятора мембранных клеточных рецепторов и сигнальных (вторичных мессенджерных) систем [15, 19, 21] не вызывает сомнений. Показано анаболическое действие соединения на костную и мышечную ткань [5, 9], благоприятное влияние на физическую работоспособность животных и человека [2, 4, 8], однако для клинической практики не меньшее значение имеют эффекты соединения на систему гемостаза [1], иммуностропное действие [3, 6], антиаритмическая активность [7].

При дискутабельности вопроса о механизмах гормоноподобного действия эрдистерона у человека (посредством воздействия на неидентифицированные мембранные рецепторы и фосфатидил-инозитолкиназный/Akt-киназный механизм [10, 12, 17], неспецифические ядерные «ксенорецепторы» [13, 18], центральные ГАМК_A-регуляторные механизмы [24] или даже кортиколиберин-регуляторный механизм [21]), не вызывает сомнений анаболическое и пролиферативное действие соединения на клетки и ткани человека [20, 22, 27].

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

– использование эрдистероидов 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 [19, 20, 23, 25];

– как средств нейропротекторного действия при нейродегенеративных заболеваниях, травмах головного мозга, инсультах [11, 22];

– как метаболических средств с адаптогенным действием и благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему [11], гипогликемизирующим действием [28], эффектом коррекции патологических процессов при метаболическом синдроме [14], ожирении [15], эффективным антиоксидантным действием при отравлениях и поражениях различного генеза [19, 23].

С учетом актуальности исследований эрдистероидов как перспективных средств метаболической терапии, в рамках настоящего исследования проведена сравнительная оценка двух субстанций – основ для разработки лекарственных форм – эрдистероидов для перорального применения у человека.

Цель исследования: сравнительная экспериментальная оценка параметров токсичности и фармакокинетики субстанций эрдистерона и эрдистерон-22-ундеканоата при внутрижелудочном введении белым беспородным крысам.

Материалы и методы

Животные – белые беспородные крысы обоего пола возрастом 2,5-3 месяца с массой тела 160-190 г из питомника РАМН «Андреевка» (г. Москва). Животные перед исследованием подвергались 2-недельному карантину, содержанию в стандартных условиях вивария с циклом день/ночь 12/12 часов, свободным доступом к воде и пище (гранулированному корму ПК-120). Для метаболических исследований животные помещались в обменные камеры «Techniplast» (Италия), при фармакокинетических исследованиях использованы особи только мужского пола.

В исследовании использованы субстанции эрдистерона производства ЗАО «Вивитекс» (Россия) и лабораторно произведенного эрдистерон-22-ундеканоата с хроматографически верифицированной чистотой не менее 97 %. Для внутрижелудочного введения животным использованы растворы субстанций в олеиновой кислоте с объемом введения 1 мл/кг веса животных. Дозы субстанций для проведения фармакокинетических исследований на животных для эрдистерона – 5 мг/кг веса животных, эрдистерон-22-ундеканоата – 7 мг/кг веса животных.

Химико-аналитические исследования по количественному определению в крови и моче животных эрдистерон-22-ундеканоата, эрдистерона и *эпи*-эрдистерона выполнены при использовании методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (жидкостной хроматограф «Dionex» с масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения «Q Exactive» фирмы «Thermo Scientific»).

Для определения показателей острой токсичности веществ препараты внутрижелудочно через атравматичный зонд вводили белым беспородным крысам обоего пола в возрастающих дозах по Литчфилду-Уилкоксоу. Для достижения больших доз препаратов введение осуществляли повторно с интервалом 20-30 минут в течение 4 часов. Для исследования токсичности препаратов использовались группы по 6 животных одного пола. Кроме того, имелись аналогичные по численности группы контрольных животных каждого пола, которым по тому же пути вводили эквивалентные объемы растворителя – олеиновой кислоты.

Период наблюдения составлял 14 суток. Регистрируемые показатели: летальность, время гибели животных, симптоматика отравления, ежедневное наблюдение общего состояния и поведения, взвешивание, потребление корма и воды, вскрытие и макроскопическое описание погибавших и всех выживших животных в конце исследования (эвтаназия осуществлялась передозировкой эфира), определение массовых коэффициентов внутренних органов.

Статистическая обработка результатов исследования. Результаты обрабатывались статистически при помощи пакета программ «Microsoft Excel 2000», «SPSS v. 13.0»

Результаты

В результате исследований острой токсичности установлено, что ни в одном из проведенных исследований не выявлено летальности животных при внутрижелудочном введении субстанций экдистерона и экдистерон-22-ундеcanoата в дозах соответственно до 2000 мг/кг и 2800 мг/кг, что позволяет отнести выбранные фармакологические субстанции как минимум к IV классу (по Hodge и Sterner) «мало токсичных» химических веществ. Первыми клиническими проявлениями токсического действия веществ при введении доз с 1500 мг/кг для экдистерона и 2000 мг/кг для экдистерон-22-ундеcanoата являлись саливация, заторможенность, гиподинамия. Гиподинамия у всех животных, получивших большие дозы веществ, сохранялась на протяжении дня. На следующий день у большей части животных отмечался обильный жидкий стул. В последующие дни наблюдения общее состояние и поведение животных не отличались от таковых в контрольной группе. Через 14 суток наблюдения у всех животных опытных групп отсутствовали изменения по сравнению с показателями животных контрольной группы по показателям динамики массы тела, потребления корма и воды, клиническому состоянию, состоянию гемодинамики, клинико-лабораторным (гематологическим, клинико-биохимическим данным, показателям общего анализа мочи), макроскопическим и гистологическим данным при некропсии.

При проведении фармакокинетических исследований на животных внутрижелудочно вводились эквивалентные по уровню основного действующего вещества концентрации: для экдистерона – 5 мг/кг веса животных, экдистерон-22-ундеcanoата – 7 мг/кг веса животных. Точки отбора проб крови для исследований фармакокинетики – «0» - фон, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12 и 24 часа после введения. Результаты

количественной оценки содержания контролируемых соединений в крови представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика содержания в крови животных контролируемых метаболитов после однократного введения фармакологических субстанций эрдистерона и эрдистерон-22-ундеканата

Препарат	Контролируемое вещество	Концентрация контролируемого показателя (нг/мл) в срок после введения									
		0	0,5 ч	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	12 ч	24 ч
Эрдистерон-22-ундеканат	эрдистерон-22-ундеканат	0	2,42 ±1,85	0,66 ±0,03	0,64 ±0,09	0,55 ±0,04	0,41 ±0,08	0,26 ±0,09	0,25 ±0,15	0,29 ±0,20	0,08 ±0,02
	эрдистерон	0	8,75 ±2,12	14,00 ±2,78	12,44 ±2,90	13,78 ±1,91	11,04 ±1,55	10,16 ±2,06	4,37 ±0,70	1,61 ±0,31	0,72 ±0,13
Эрдистерон	эрдистерон	0	0,12 ±0,09	0,46 ±0,17	0,65 ±0,18	0,69 ±0,26	0,50 ±0,20	0,45 ±0,19	0,15 ±0,06	0,09 ±0,05	0,03 ±0,02

В результате проведенного исследования установлено, что в указанные сроки после введения обеих изучаемых субстанций основным детектируемым в крови соединением является эрдистерон, и уже в срок 30 минут после введения субстанции эрдистерон-22-ундеканата концентрация дезэстерифицированного соединения в среднем в 3,6 раз превышала содержание исходного эфира, что предполагает быструю эндогенную биотрансформацию эрдистерон-22-ундеканата до нативного фитостероида.

Максимальный уровень эрдистерона в крови после введения эквивалентных доз исследуемых соединений достигался в сроки 1,5-2 часа после внутривенных инфузий, при этом средняя пиковая концентрация соединения после введения эрдистерон-22-ундеканата превышала уровень, детектируемый после введения немодифицированной субстанции, примерно в 20 раз.

На основании данных динамики содержания контролируемых соединений в крови рассчитаны основные фармакокинетические показатели для выбранных субстанций (таблица 2).

Таблица 2 – Основные фармакокинетические показатели

Препарат	Контролируемое вещество	Фармакокинетический показатель					
		C_{max} , нг/мл	T_{max} , час.	$T_{1/2}$, час.	AUC_{0-24} , (нг·ч)/л	$AUC_{0-\infty}$, (нг·ч)/л	MRT, час.
Эрдистерон-22-ундеканат	эрдистерон-22-ундеканат	2,42 ±1,85	0,55 ±0,08	5,84 ±0,85	7,17 ±1,37	7,17 ±1,37	5,86 ±1,11
	эрдистерон	17,82 ±2,58	1,63 ±0,20	2,60 ±0,47	165,72 ±31,41	166,84 ±31,42	4,09 ±0,32
Эрдистерон	эрдистерон	0,69 ±0,26	1,57 ±0,23	3,34 ±0,45	4,59 ±0,47	4,62 ±0,46	4,26 ±0,92

Для оценки абсолютной биодоступности субстанций и расчета показателя среднего времени удержания соединений в крови (MRT) использован косвенный подход, заключающийся в количественной оценке экскреции с мочой исходных компонентов субстанций (эрдистерон-22-ундеканоеат и эрдистерона) и наиболее значимого в количественном отношении экскретируемого метаболита - *эпи*-эрдистерона. С этой целью животные для исследования на срок до 1 суток помещались в метаболические камеры с доступом к воде и пище, и в сроки 0...2, 2...6, 6...12 и 12...24 часа количественно собиралась и отдельно подвергалась химическому анализу моча от животных после однократного введения фармакологических субстанций.

Динамика содержания в моче животных контролируемых соединений в течение 24 часов после однократного введения эрдистерон-22-ундеканоеата и эрдистерона в дозах 5 и 7 мг/кг веса животных представлена в таблице 3. Ввиду значительного снижения экскреции метаболитов к исходу 2-х суток после введения и расчетно малого их вклада в общую экскрецию (менее 1 %), данными об остаточной после 24 часов наблюдения экскреции метаболитов пренебрегли.

Таблица 3 – Концентрации исходных компонентов субстанций и контролируемого метаболита в моче животных в течение 24-часового наблюдения

Препарат	Контролируемое вещество	Концентрации соединений в период отбора проб, нг/мл			
		0...2 часа	2...6 часов	6...12 часов	12...24 часа
Эрдистерон-22-ундеканоеат	эрдистерон-22-ундеканоеат	68,3 ±21,6	71,4± 18,8	8,9± 2,6	6,1± 1,3
	эрдистерон	1704,3 ± 344,1	1723,7 ±340,4	331,7 ±62,6	62,9 ±23,9
	<i>эпи</i> -эрдистерон	30,4 ±15,2	15,6 ±7,1	0	0
	сумма концентраций	1803,1 ±343,6	1810,7 ±339,9	340,5 ±62,6	69,0 ±23,9
Эрдистерон	эрдистерон	101,1 ±24,8	58,2 ±13,6	14,0 ±4,6	28,0 ±10,9
	<i>эпи</i> -эрдистерон	100,9 ±17,0	24,5 ±6,1	6,7 ±3,0	19,5 ±9,8
	сумма концентраций	202,0 ±39,9	82,7 ±19,0	20,6 ±7,2	47,5 ±20,4

В исследовании отмечены значительные различия как количеств, так и профиля экскретируемых метаболитов: через 2 часа после введения эквивалентных доз экидистерона суммарная концентрация метаболитов в моче животных группы «экидистерон-22-ундеканат» в 8,9 раз превышала уровень, установленный у животных группы «экидистерон», более массивная экскреция (в 1,4-22,0 раза) отмечалась и до исхода 24 часов после инфузий. Существенные различия отмечены в профиле экскреции метаболитов после введения изучаемых субстанций: в первые два часа после введения экидистерон-22-ундеканата до 94,5 % резорбированного соединения выводится почками в виде экидистерона, до 3,8 % - в виде исходной молекулы эфира, и только около 1,7 % - в виде *эпи*-экидистерона, и тенденция к преобладанию в профиле экскреции экидистерона отмечалась до окончания периода выведения; после введения нативного экидистерона соотношение выведения исходного вещества и эпимера было примерно равным.

Согласно представленным данным и с учетом фактически установленного объема выделенной животными в период наблюдения мочи, после введения белым беспородным крысам самцам со средней массой 178,4±6,2 г экидистерона в дозе 5 мг/кг, и введения крысам самцам со средней массой 179,2±5,1 г экидистерон-22-ундеканата в дозе 7 мг/кг (дозы являлись эквивалентными по количеству вводимого экидистерона), фактически выведенные с мочой массы исходных веществ и метаболитов составили в среднем 0,71±0,19 и 6,86±1,23 мкг соответственно. Таким образом, с учетом допущения о том, что выведению с почками подвергается 100 % достигшего кровотока препарата, абсолютная биодоступность экидистерона при внутрижелудочном введении животным в форме нативного соединения составляла порядка 0,080±0,017 %, в форме экидистерон-22-ундеканата – порядка 0,766±0,137 %, что соответствует различиям уровней биодоступности примерно 9,6 раз.

Обсуждение

Метаболическая, нейропротекторная и гормон-заместительная терапия - перспективные направления применения растительных и иных природных алкалоидов и фитостероидов с выраженной биологической активностью и доказанным отсутствием тяжелых побочных явлений и осложнений.

Ограничением в применении указанных природных соединений (включая экидистерон) являются существенные, часто – многопорядковые – различия концентраций

веществ, проявляющих биологическую активность в клеточных системах, и уровни тех же соединений при неинвазивном их введении млекопитающим [10, 14, 19, 20, 22, 23, 25, 27].

С учетом данных исследований на клеточных линиях, применение экидистерона как остео- и миоанаболического средства у млекопитающих требует достижения в крови и тканях концентраций соединения порядка сотен наномоль в литре [16], или, по крайней мере, как минимум вдвое более высоких, чем уровень эндогенного тестостерона (порядка 7-27 нмоль/л) [10], и для достижения этих концентраций (например, в целях эстроген-заместительной терапии у овариэктомизированных крыс-самок) требуется пероральное введение химически чистого экидистена в дозах порядка 100-500 мг/кг [14]. Использование же у млекопитающих нативного экидистена в дозах, эквивалентных максимальным терапевтическим для зарегистрированных препаратов у человека (порядка 5 мг/кг веса животных для лекарственного средства «Экидистен», производство ЗАО «ВИВИТЕХ», рег. № ЛП-001600), неэффективно ввиду низкой биодоступности вещества.

В результате настоящего исследования установлено, что чистый экидистен при пероральном введении характеризуется биодоступностью порядка 0,06-0,10 %, что не обеспечивает достижения физиологически активного уровня соединения в крови (пиковая концентрация порядка 1,5 нмоль/л). Использование в эксперименте малотоксичного эфирного производного - экидистерон-22-ундеканоата – позволило при внутрижелудочном введении животным эквивалентной (по содержанию экидистерона) дозе добиться достижения в крови животных пиковой концентрации экидистерона порядка 40 нмоль/л, и вследствие этого использование экидистерон-22-ундеканоата в качестве транспортной формы экидистерона может стать перспективным направлением в разработке препарата фитостероида для решения задач гормон-заместительной и метаболической терапии у человека.

Выводы

1. Субстанции экидистерона и экидистерон-22-ундеканоата могут являться основами для разработки фармакологических средств на основе фитостероида экидистерона, по уровню острой токсичности они относятся к IV классу (по Hodge и Sterner) «мало токсичных» химических веществ.

2. Экидистерон-22-ундеканоат при внутрижелудочном введении экспериментальным животным имеет значительно более высокую по сравнению с экидистероном биодоступность, при достижении кровотока быстро биотрансформируется в

экидистерон, экскретируется преимущественно в виде нативного фитостероида, и вследствие этого может рассматриваться в качестве пероральной транспортной формы экидистерона.

3. При пероральном (внутрижелудочном) введении в эквивалентных дозах абсолютная биодоступность экидистерона составляет 0,06-0,10 %, экидистерона-22-ундеканоата – 0,65-0,90 %, использование последней субстанции позволяет достичь более чем 9,6-кратного роста биодоступности, 26-кратного превышения пикового уровня экидистерона крови и почти 36-кратного повышения показателя $AUC_{0-\infty}$, что позволяет рекомендовать последнюю субстанцию для создания на базе биологически активного фитостероида экидистерона фармакологических средств с метаболической и остео- и миоанаболической активностью.

Список литературы

1. Азизов, А.П. Эффект элеутерококка, Эльтона, левзеи и Леветона на систему свертывания крови при физической нагрузке у спортсменов [Текст] / Азизов А.П. // Экспер. клин. фармакол.- 1997.- Т.60, № 5.- С.58-60.

2. Азизов, А.П. Эффект антиоксидантов Эльтон и Леветон на физическую работоспособность спортсменов [Текст] / Азизов А.П., Сейфулла Р.Д., Анкудинова И.А., Кондратьева И.И., Борисова И.Г. // Экспер. клин. фармакол.- 1998.- Т.61, № 1.- С.60-62.

3. Азизов, А.П. Влияние настойки левзеи и Леветона на гуморальный иммунитет спортсменов [Текст] / Азизов А.П., Сейфулла Р.Д., Чубаров А.В. // Эксперим. клин. фармакол.- 1997.- Т.60, № 6.- С.47-48.

4. Азизов, А.П. Эффект Эльтона, Леветона, Фитотона и Адаптона на физическую работоспособность экспериментальных животных [Текст] / Азизов А.П., Сейфулла Р.Д. // Эксперим. клин. фармакол.- 1998.- Т.61, № 3.- С.61-63.

5. Гаджиева, Р.М. Сравнительное исследование анаболического действия Экидистена, Леветона и Прайм-плюс, препаратов растительного происхождения [Текст] / Гаджиева Р.М., Португалов С.Н., Панюшкин В.В., Кондратьева И.И. // Эксперим. клин. фармакол.- 1995.- Т.58, № 5.- С.46-48.

6. Кузьмитский, Б.Б. Новые возможности поиска иммуномодуляторов среди соединений стероидной структуры [Текст] / Кузьмитский Б.Б., Голубева М.Б., Конопля Н.А., Ковганко Т.В., Ахрем А.А. // Фармакол. токсикол.- 1990.- Т.53, № 3.- С.20-22.

7. Курмуков, А.Г. Эффект эктистерона при экспериментальных аритмиях и изменениях в гемодинамике и сократительной способности миокарда вследствие окклюзии коронарной артерии [Текст] / Курмуков А.Г., Ермишина О.А. // Фармакол. токсикол.- 1991.- Т.54, № 1.- С.27-29.

8. Симакин, С.Ю. Комбинированное применение препарата эктистен и продукта «Бодрость» при подготовке в циклических видах спорта [Текст] / Симакин С.Ю., Панюшкин В.В., Португалов С.Н., Костина Л.В., Мартиросов Э.Г. // Научно-спортивный вестник.- 1988.- № 2.- С.29-32.

9. Чермных, Н. Действие метандростенолона и эктистерона на физическую работоспособность животных и обмен белка в скелетных мышцах [Текст] / Чермных Н., Шимановский Н.Л., Шутко Г.В., Сыров В.Н. // Фармакол. токсикол.- 1988.- Т.51.- С.57-60.

10. Bathori, M. Phytoecdysteroids and anabolic-androgenic steroids - structure and effects on humans [Текст] / Bathori M., Toth N., Hunyadi A., Marki A., Zador E. // Curr. Med. Chem.- 2008.- Vol.15, No.1.- P.75-91.

11. Cahlíková, L. Ecdysterone and its activity on some degenerative diseases [Текст] / Cahlíková L., Macáková K., Chlebek J., Host'álková A., Kulhánková A., Opletal L. // Natl. Prod. Commun.- 2011.- Vol.6, No.5.- P.707-718.

12. Constantino, S. The ecdysone inducible gene expression system : Unexpected effects of muristerone A and ponasterone A on cytokine signaling in mammalian cells [Текст] / Constantino S., Santo R., Gisselbrecht S., Gouilleux F. // Eur. Cytokine Network.- 2001.- Vol.12, No.2.- P.365-367.

13. Dinan, L. Effects and applications of arthropod steroid hormones (ecdysteroids) in mammals [Текст] / Dinan L., Lafont R. // J. Endocrinol.- 2006.- Vol.191, No.1.- P.1-8.

14. Ehrhardt, C. The effects of 20-hydroxyecdysone and 17 β -estradiol on the skin of ovariectomized rats [Текст] / Ehrhardt C., Wessels J.T., Wuttke W., Seidlova-Wuttke D. // Menopause.- 2011.- Vol.18, No.3.- P.323-327.

15. Foucault, A.S. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression [Текст] / Foucault A.S., Mathé V., Lafont R., Even P., Dioh W., Veillet S., Tomé D., Huneau J.F., Hermier D., Quignard-Boulangé A. // Obesity (Silver Spring).- 2012.- Vol.20, No.2.- P.270-277.

16. Gorelick-Feldman, J. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells [Текст] / Gorelick-Feldman J., Maclean D., Ilic N., Poulev A., Lila M.A., Cheng D., Raskin I. // J. Agric. Food Chem.- 2008.- Vol.56, No.10.- P.3532-3537.

17. Gorelick-Feldman, J. Ecdysteroids elicit a rapid Ca^{2+} flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells [Текст] / Gorelick-Feldman J., Cohick W., Raskin I. // *Steroids*.- 2010.- Vol.75, No.10.- P.632-637.
18. Handschin, C. Regulatory network of lipid-sensing receptors : Roles for CAR, PXR, LXR, and FXR [Текст] / Handschin C., Meyer U.A. // *Arch. Biochem. Biophys.*- 2005.- Vol.433, No.2.- P.387-396.
19. Hu, J. Protective effects of 20-hydroxyecdysone on CoCl_2 -induced cell injury in PC12 cells [Текст] / Hu J., Zhao T.Z., Chu W.H., Luo C.X., Tang W.H., Yi L., Feng H. // *J. Cell. Biochem.*- 2010.- Vol.111, No.6.- P.1512-1521.
20. Kapur, P. Beneficial effects of β -ecdysone on the joint, epiphyseal cartilage tissue and trabecular bone in ovariectomized rats [Текст] / Kapur P., Wuttke W., Jarry H., Seidlova-Wuttke D. // *Phytomedicine*.- 2010.- Vol.17, No.5.- P.350-355.
21. King, B.R. Advances in understanding corticotrophin-releasing hormone gene expression [Текст] / King B.R., Nicholson R.C. // *Front. Biosci.*- 2007.- No.12.- P.581-590.
22. Luo, C. Enhanced angiogenesis and astrocyte activation by ecdysterone treatment in a focal cerebral ischemia rat model [Текст] / Luo C., Yi B., Fan W., Chen K., Gui L., Chen Z., Li L., Feng H., Chi L. // *Acta Neurochir. Suppl.*- 2011.- Vol.110, Pt.1.- P.151-156.
23. [Nsimba, R.Y.](#) Ecdysteroids act as inhibitors of calf skin collagenase and oxidative stress [Текст] / [Nsimba R.Y.](#), [Kikuzaki H.](#), [Konishi Y.](#) // *J. Biochem. Mol. Toxicol.*- 2008.- Vol.22, No.4.- P.240-250.
24. Okada, M. Enhancement of GABA-mediated inhibition of rat medial vestibular nucleus neurons by the neurosteroid 20-hydroxyecdysone [Текст] / Okada M., Ishihara K., Sasa M., Izumi R., Yajin K., Harada Y. // *Acta Otolaryngol.*- 1998.- Vol.118, No.1.- P.11-16.
25. Seidlova-Wuttke, D. Metabolic effects of 20-OH-ecdysone in ovariectomized rats [Текст] / Seidlova-Wuttke D., Ehrhardt C., Wuttke W. // *J. Steroid Biochem. Biol.*- 2010.- Vol.119, No.3-5.- P.121-126.
26. Sláma, K.L.R. Insect hormones - ecdysteroids : Their presence and actions in vertebrates [Текст] / Sláma K.L.R. // *Eur. J. Entomol.*- 1995.- Vol.92.- P.355-357.
27. Wu, C.H. Effect of ecdysterone on the proliferation of human mesenchymal stem cells *in vitro* [Текст] / Wu C.H., Wu X., Fu X.B., Zhao Y.F., Zhang Y.Z., Zhang Z.L. // *Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.*- 2010.- Vol.30, No.5.- P.1180-1182 (Цит. по Medline).

28. Zhang, D. Synthesis of a novel phosphate analog of 20-hydroxylecdysone with potent hypoglycemic activity [Текст] / Zhang D., Zhang M., Ding B., Wang X.L., Qui Z.Y., Qin Y. // J. Asian Nat. Prod. Res.- 2011.- Vol.13, No.4.- P.297-303.