



# ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКДИСТЕНА И УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ В РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТАХ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ *IN VIVO*

© 2025 г. Д. А. Киселёва\*, #, С. В. Аньков\*, Т. Г. Толстикова\*,  
А. А. Охина\*, \*\*, А. Д. Рогачев\*, \*\*

\* Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9

\*\* Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Поступила в редакцию 12.12.2024 г.

После доработки 23.12.2024 г.

Принята к публикации 24.12.2024 г.

При изучении терапевтического потенциала растительных экстрактов определение биодоступности представляется крайне важным, поскольку оно служит показателем того, сохранят ли исходные соединения свою биологическую активность или постепенно утратят ее под воздействием многочисленных факторов. Розмарин обыкновенный (*Rosmarinus officinalis* L.) – источник с наибольшим процентным содержанием пентациклического тритерпеноида урсоловой кислоты, в то время как экдистен – один из основных фитоэкдистероидов, присутствующих в левзее сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides* Willd.). Оба растительных источника распространены на фармацевтическом рынке в виде пищевых и биологически активных добавок в качестве средств метаболической терапии. Однако в настоящее время все еще мало информации о фармакокинетическом профиле экдистена и урсоловой кислоты в составе экстрактов и многокомпонентных композиций. Целью данного исследования была сравнительная оценка параметров фармакокинетики экдистена, урсоловой кислоты, экстрактов левзеи и розмарина, композиции на основе двух экстрактов в крови при пероральном введении *in vivo*. Исследуемые вещества и их экстракты вводили однократно внутрижелудочно аутбредным мышам CD-1 в эквивалентных по количественному содержанию основного действующего вещества дозах. Содержание урсоловой кислоты и экдистена в крови животных определяли с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС для последующего расчета фармакокинетических параметров ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , AUC). При введении экстрактов прослеживалось снижение биодоступности урсоловой кислоты и экдистена в сравнении с индивидуальными веществами. В композиции определялись следовые количества экдистена, тогда как различий в фармакокинетических параметрах урсоловой кислоты в композиции и экстракте розмарина не было установлено. Проведенное исследование доказывает, что сочетание растительных экстрактов в виде многокомпонентных смесей может приводить к снижению биодоступности основных действующих веществ. Разработку средств на основе растительных экстрактов необходимо сопровождать фармакокинетическими исследованиями, доказывающими их биоэквивалентность в сравнении с индивидуальными действующими веществами.

**Ключевые слова:** урсоловая кислота, экдистен, экстракт, *Rosmarinus officinalis*, *Rhaponticum carthamoides*, фармакокинетика, мыши

**DOI:** 10.31857/S0132342325040091, **EDN:** LNRRTA

Сокращения: AUC – площадь под кривой;  $C_{\max}$  – максимальная концентрация; MRM – мониторинг множественных реакций;  $T_{\max}$  – время достижения максимальной концентрации; БАС – биологически активные соединения; УК – урсоловая кислота; 20Э – экдистен.

# Автор для связи: (тел.: +7 (383) 330-36-63; эл. почта: dasha.halikova@mail.ru).

## ВВЕДЕНИЕ

Биологически активные соединения (БАС) на основе вторичных метаболитов растений применяют для лечебно-профилактических целей в составе биологически активных и пищевых добавок в фармацевтической, пищевой, сельскохозяйственной промышленности [1]. По результатам исследований *in vitro* и *in vivo*, проводимых и в настоящее время, ученые доказывают наличие широкого спектра биологической активности БАС и, таким образом, их эффективность. В связи с этим распространено использование экстрактов растений, которое позволяет увеличить концентрацию БАС в используемом препарате. Однако поскольку растительные экстракты содержат как действующие, так и сопутствующие вещества, разнообразные по химической структуре, их биодоступность и биологическая активность могут варьироваться в зависимости от различных факторов, наиболее важные из которых – физико-химические свойства веществ, присутствующих в составе экстрактов, и взаимодействие между ними [2, 3]. При сочетании нескольких растительных экстрактов для создания многокомпонентной смеси с целью расширения спектра биологической активности конечного продукта влияние сопутствующих веществ еще более велико. В связи с этим применение надежных методов контроля содержания в экстрактах активно действующих веществ, определение их биодоступности и подтверждение подлинности заявляемых в составе продукции компонентов – необходимая часть любого исследования, направленного на внедрение растительных экстрактов в клиническую практику.

Авторами статьи на протяжении нескольких лет изучаются фармакологические свойства БАС класса пентациклических тритерпеноидов, включая урсоловую кислоту, а также фитоэкдистероидов, а именно экдистена. Урсоловая кислота (УК) – функциональное низкомолекулярное соединение класса пентациклических тритерпеноидов урсанового ряда, обладающее гипогликемическими, противоопухолевыми, антиоксидантными, гепатопротекторными свойствами и нейропротекторной, антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной активностью [4]. УК эффективна при лечении атрофии скелетных мышц [5], воспалительных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона [6] и сахарного диабета [7, 8]. Кроме того, противоопухолевая активность

УК была продемонстрирована на различных линиях раковых клеток человека и мыши (лейкемия, рак простаты, толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы, мочевого пузыря, легких, эндометрия, яичников, меланома, гепатоцеллюлярный рак) [9–11]. Механизмы, лежащие в основе перечисленных эффектов УК, могут включать регуляцию метаболических процессов в скелетных мышцах, экспрессии PPAR- $\alpha$  в жировой ткани, уровня антиоксидантных ферментов и провоспалительных цитокинов, а также индукцию апоптоза и сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR, MAPK, JAK/STAT и NF- $\kappa$ B в опухолевых клетках. УК встречается во многих видах пищевых, лекарственных и ароматических растений с наибольшим процентным содержанием (выход 2.95% сухого вещества) в кутикулярном воске экстракта листьев розмарина обыкновенного (*Rosmarinus officinalis* L.) [12, 13].

Одним из основных растительных источников фитоэкдистероидов – полярных полигидроксилированных стероидов, участвующих в защите растений от неадаптированных к ним беспозвоночным-фитофагам, – выступает левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* Willd.). Это растение с древних времен использовали в качестве адаптогенного, антиоксидантного, тонизирующего средства, а также для стимулирования роста и укрепления мышц [14]. Из более чем 250 видов фитоэкдистероидов, обнаруженных к настоящему времени, наиболее распространенным и зачастую основным выступает 20-гидроксиэкдистерон (20Э), также известный как экдистен [15]. 20Э обладает множеством фармакологических эффектов: гипохолестеринемическими, гипогликемическими, анаболическими, адаптогенными, противовоспалительными и иммуностимулирующими свойствами [16]. Адаптогенные свойства экстракта *Rhaponticum carthamoides* связаны главным образом с присутствием 20Э [17]. В настоящее время 20Э используется в качестве средства для увеличения силы и мышечной массы во время тренировок с отягощениями, снижения утомляемости и ускорения восстановления организма после физических нагрузок [18]. По этим же причинам 20Э реализуется в виде пищевой добавки для спортсменов.

Благодаря наличию широкого спектра биологической активности указанных вторичных

метаболитов и повсеместному распространению их источников в природной среде было проведено множество исследований с целью изучения их физико-химических свойств и использования терапевтического потенциала. Также было проведено несколько клинических испытаний для оценки фармакокинетики 20Э и различных форм УК как у здоровых добровольцев, так и у пациентов со злокачественными новообразованиями [19–23]. С учетом актуальности исследований растительных экстрактов, содержащих фитоэксидистероид 20Э, тритерпеноид УК, а также их распространения на фармацевтическом рынке как перспективных средств метаболической терапии, представляется крайне важным изучение фармакокинетики указанных вторичных метаболитов, исследования которых все еще ограничены.

Целью настоящей работы было проведение сравнительной оценки параметров фармакокинетики эксидистена, урсолевой кислоты, экстракта левзеи, экстракта розмарина и композиции на основе двух экстрактов в крови при пероральном введении *in vivo*.

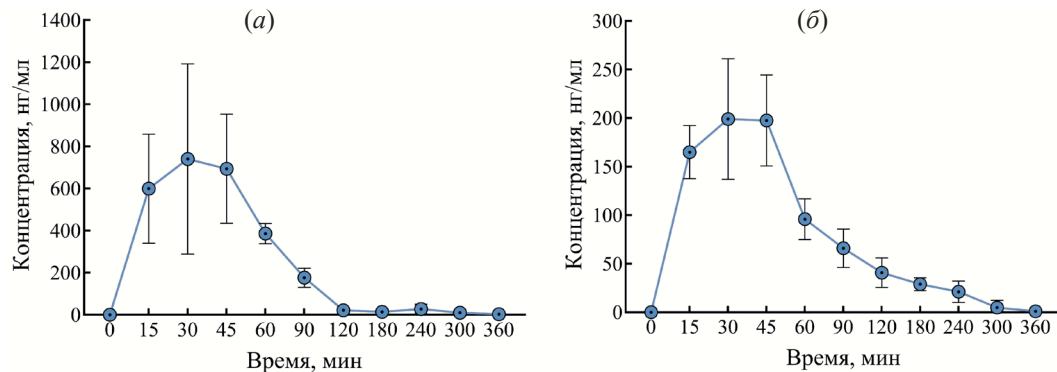


Рис. 1. Средняя концентрация УК в цельной крови в зависимости от времени после перорального введения: (a) – вещества УК в дозе 1 мг/кг ( $M \pm SD$ ); (б) – экстракта розмарина в дозе 2 мг/кг ( $M \pm SD$ ).

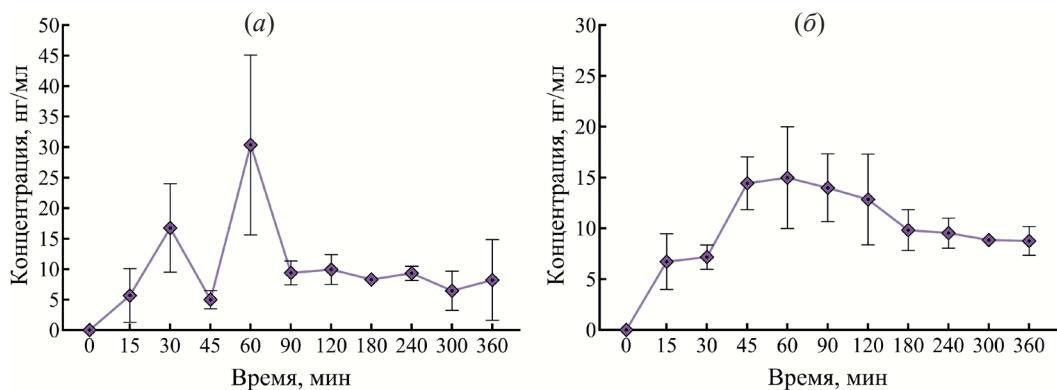


Рис. 2. Средняя концентрация 20Э в цельной крови в зависимости от времени после перорального введения: (a) – вещества 20Э в дозе 1 мг/кг ( $M \pm SD$ ); (б) – экстракта левзеи в дозе 333 мг/кг ( $M \pm SD$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительную оценку параметров фармакокинетики 20Э, УК, экстракта левзеи, экстракта розмарина и композиции на основе двух экстрактов в крови самцов мышей CD-1 проводили после однократного внутрижелудочного введения эквивалентных по количественному содержанию основного действующего вещества доз исследуемых соединений методом ВЭЖХ-МС/МС. На рис. 1–3 показана кривая зависимости средней концентрации веществ (УК, 20Э) в крови животных от времени. Оба вещества всасывались быстро, что приводило к довольно резкому увеличению их концентрации.

Максимальная концентрация УК в крови достигалась в среднем через 30 мин, что указывает на ее быстрое всасывание, при этом  $C_{\max}$  после введения УК превышала уровень, детектируемый после введения экстракта розмарина, примерно в 3.9 раз. После достижения максимума содержание УК снижалось, и в обоих случаях через 2 ч наблюдалась ее следовые количества (рис. 1а, б).

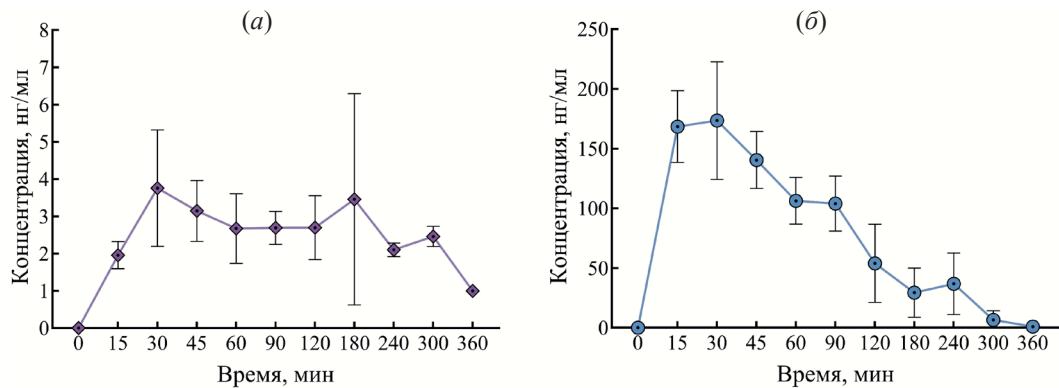


Рис. 3. Средняя концентрация 20Э (a) и УК (b) в цельной крови после перорального введения композиции экстрактов левзеи и розмарина в дозе 333 : 2 мг/кг (M  $\pm$  SD).

Аналогичным образом в работе [24]  $C_{\max}$  УК (чистота  $>98\%$ , экстрагирована из *Cornus officinalis* Sieb et. Zucc, Китай) в плазме крови крыс Спрег-Доули при однократном внутрижелудочном введении в дозе 10 мг/кг, равная  $1100 \pm 0.31$  нг/мл, была достигнута через 30 мин, а через 6 ч наблюдалась ее следовые количества. В другом исследовании после внутрижелудочного введения УК (Sigma-Aldrich, США) в дозе 100 мг/кг крысам Спрег-Доули максимальная концентрация 2025 нг/мл наблюдалась через 50 мин, а биодоступность составила 8.72% [25].

Интересно отметить, что в исследовании *in vitro* биодоступность чистой УК (чистота  $\geq 98\%$ , экстрагирована из листьев *Eriobotria japonica* Thunb., Shaanxi Jin Kang Tai Biological Technology Co., Ltd, Китай) в концентрации 3 вес. % составляла всего 0.03%. Однако использование “системы” на основе УК с наполнителем (рапсовое масло) привело к увеличению биодоступности УК на 15% [4]. Клинические исследования ограничены внутривенным применением липосомальных форм УК ввиду низкой растворимости тритерпеноида в воде, из-за чего сравнительная оценка биодоступности не представляется возможной.

На рис. 2a, б представлен профиль средней концентрации 20Э. В нашем исследовании  $C_{\max}$  20Э в крови была достигнута через 60 мин и в ~1.9 раз превышала таковую в экстракте левзеи. В экстракте левзеи  $T_{\max}$  достигалась только через 80 мин, что может быть объяснено наличием в составе экстракта сопутствующих веществ, замедляющих всасывание. После достижения максимальной концентрации 20Э постепенно выводился из организма, однако через 6 ч обнаруживались

его небольшие концентрации (~9 нг/мл в обоих случаях).

В работе [26] максимальная концентрация 20Э наблюдалась в крови аутбредных крыс через 1.5 ч после однократного внутрижелудочного введения препарата Ecdysten (97% чистоты, ЗАО “Вивитекс”, Россия) в дозе 5 мг/кг и составляла лишь 0.69 нг/мл, абсолютная биодоступность составляла 0.06–0.1%. Напротив, в работе [20]  $C_{\max}$  для 20Э после внутрижелудочного однократного введения пищевых добавок Desire X (0.0176 мг/сут в пересчете на 20Э), Turkesterone (4.6 мг/сут в пересчете на 20Э) трансгенным мышам *uPA<sup>+/+</sup>-SCID* была равна 542 и 1296 нг/мл соответственно. При этом следовые количества 20Э обнаруживали в моче в течение 20–24 ч.

В исследовании на добровольцах было доказано, что при однократном введении экстракта корней *Rhaponticum carthamoides* (содержание 20Э 0.5%) в дозировках 100, 350, 700 и 1400 мг/сут в плазме крови человека максимальная концентрация достигалась через 2–4 ч и составляла 141, 317, 399 и 710 нг/мл соответственно, после чего содержание 20Э резко снижалось, а через сутки выявлялись лишь следовые количества. Полностью 20Э выводился из организма через 48 ч, в основном с фекалиями [27]. При длительном же приеме препарата Peak Ecdysone, содержащего 100 мг 20Э из экстракта *Spinacia oleracea* L. (PeakPerformance Products SA, Roodt-sur-Syre, Люксембург), по 3 капсулы в течение 5 и 8 недель максимальная концентрация 20Э в сыворотке крови человека составляла в среднем 1.3 и 3.2 нг/мл соответственно [18]. Таким образом, приведенные результаты исследования свидетельствуют о том, что корреляция между ис-

пользуемой дозой 20Э и  $C_{\max}$  не прямо пропорциональна.

При изучении фармакокинетики композиции двух экстрактов выявлялись лишь следовые количества 20Э с  $C_{\max}$  в 7 и 4 раза ниже максимальных концентраций индивидуального вещества 20Э и экстракта левзеи соответственно. Максимальная концентрация УК в композиции достигалась через 30 мин и была в 4 раза ниже относительно ее содержания в индивидуальном веществе, но аналогична  $C_{\max}$  в экстракте розмарина (рис. 3).

На основании данных динамики содержания исследуемых веществ в крови были рассчитаны основные фармакокинетические показатели для 20Э и УК в сводном виде, а также в составе экстрактов (табл. 1).

Помимо параметров  $C_{\max}$  и  $T_{\max}$ , рассчитывали также AUC (от англ. *Area under the curve*, площадь под кривой) – еще один объективный показатель количества всосавшегося вещества, характеризующий суммарную концентрацию вещества в крови в течение всего времени наблюдения.

Несмотря на снижение  $C_{\max}$  для обоих веществ при сравнении индивидуальных веществ с экстрактами, AUC вещества 20Э и экстракта левзеи были примерно равны друг другу. Однако при сочетании экстракта левзеи с экстрактом розмарина в виде композиции наблюдалось существенное снижение AUC, что указывает на снижение биодоступности 20Э. Для УК, напротив, наблюдалось существенное снижение AUC при сравнении УК и экстракта розмарина, а также примерно равные значения AUC для экстракта розмарина и экстракта в составе композиции.

**Таблица 1.** Параметры фармакокинетики 20Э и УК в цельной крови мышей CD-1 после однократного перорального введения исследуемых веществ, растительных экстрактов и композиции экстрактов левзеи и розмарина ( $M \pm SD$ )

Исследуемые вещества		AUC, нг/мл за 360 мин	$C_{\max}$ , нг/мл	$T_{\max}$ , мин
20Э (1 мг/кг)		$3514.3 \pm 479.6$	$30.4 \pm 14.7$	$63 \pm 16.4$
Экстракт левзеи (333 мг/кг)		$3714.8 \pm 344.7$	$18.6 \pm 4.2$	$81 \pm 29.2$
УК (1 мг/кг)		$49132.5 \pm 10559.0$	$888.6 \pm 397.4$	$27 \pm 12.5$
Экстракт розмарина (2 мг/кг)		$17711.8 \pm 1531.1$	$225.9 \pm 42.8$	$30 \pm 15$
Композиция экстрактов левзеи и розмарина 333 : 2 (мг/кг)	20Э	$906.2 \pm 177.8$	$4.5 \pm 1.0$	$39 \pm 13.4$
	УК	$19338.8 \pm 2322.0$	$186.8 \pm 33.5$	$27 \pm 12.5$

Примечание: AUC – площадь под кривой;  $C_{\max}$  – максимальная концентрация;  $T_{\max}$  – время достижения максимальной концентрации.

Таким образом, по результатам данного исследования в обоих случаях прослеживалось четкое снижение биодоступности УК и 20Э при внутрижелудочном введении растительных экстрактов в сравнении с индивидуальными веществами. Причины, обусловливающие снижение биодоступности и скорости всасывания 20Э и УК, могут быть следующими:

- наличие сопутствующих веществ в составе растительных экстрактов, влияющих на всасываемость основного действующего вещества;
- низкая растворимость в воде 20Э (6.7 г/л) и УК (~0.5 г/л) [28, 29];
- интенсивный метаболизм при первом прохождении через печень в связи с пероральным приемом исследуемых веществ и экстрактов.

Стоит отметить, что биодоступность 20Э как индивидуального вещества составляет ~1% по данным работы [30], но за счет увеличения доз концентрация 20Э в крови может достигать фармакологически эффективных уровней. Однако это может стать лимитирующим фактором в применении растительных экстрактов – источников фитоэкстериоидов.

Устранение перечисленных причин и, следовательно, повышение биодоступности при пероральном приеме может быть достигнуто за счет применения различных стратегий, в том числе использования химических модификаций исходного каркаса УК и 20Э, структурных модификаций (нанотехнологии, инкапсуляция и т.д.), а также создания композиций с использованием соединений, увеличивающих растворимость и, тем самым, биодоступность основного действующего вещества.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Животные.** Работа выполнена на 250 аутбредных самцах мышей CD-1 массой 25–30 г, полученных из SPF-вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к гранулированному корму и воде, при оптимальной температуре и влажности, 12-часовом цикле света и темноты. Перед началом экспериментов мышей в течение недели адаптировали к условиям помещения.

**Исследуемые вещества и экстракты.** Урсоловая кислота (УК, 92% чистоты, Инжиниринговый центр НИОХ СО РАН, Россия), экдистен (20Э, 98% чистоты, Tokyo Chemical Industry Co., LTD, Япония), экстракт листьев розмарина обыкновенного (*Rosmarinus officinalis* L.), содержащий 50% УК (Инжиниринговый центр НИОХ СО РАН, Россия), экстракт корней левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides* Willd.), содержащий 0.31% 20Э (ООО “Экстракты Алтая”, Россия), композиция экстрактов левзеи (0.31% 20Э) и розмарина (50% УК).

Исследуемые вещества и экстракты растворили в ступке с несколькими каплями Tween-80, суспендировали в воде и вводили однократно внутрижелудочно по 0.2 мл на 10 г массы тела мыши.

**Химические вещества и реагенты.** В работе использовали метanol градиентной чистоты (Химмед, Россия), муравьиную кислоту (Panreac AppliChem, Испания), сульфат цинка (Merck, Германия), гидрохлорид 2-аминоадамантана (Sigma-Aldrich, США). Очищенная вода была подготовлена с использованием ультрафиолетовой системы Direct-Q 3 UV System (Millipore S.A.S., Франция).

**Таблица 2.** Параметры разделения урсоловой кислоты, экдистена и гидрохлорида 2-аминоадамантана

Хроматографическая колонка	ProntoSil 120-5 C18 AQ, 2 × 75 мм, 5 мкм (EcoNova, Россия)			
Элюент А	Деионизированная вода + 0.1% об. муравьиной кислоты			
Элюент Б	Метанол + 0.1% об. муравьиной кислоты			
Программа градиента	Время, мин	Скорость потока, мкл/мин	A	B
	0.0		95	5
	0.5		95	5
	2.0		7	93
	6.0		7	93
Время уравновешивания колонки, мин	2			
Температура термостата колонки, °С	40			
Объем пробы, мкл	10			

**Условия проведения эксперимента.** После 7-дневного адаптационного периода мышей случайным образом делили на 5 групп по 5 животных на точку и вводили однократно внутрижелудочно эквивалентные по количественному содержанию основного действующего вещества дозы: 1) экдистен – 1 мг/кг; 2) урсоловая кислота – 1 мг/кг; 3) экстракт левзеи – 333 мг/кг; 4) экстракт розмарина – 2 мг/кг; 5) композиция экстрактов левзеи и розмарина – 333 : 2 мг/кг. Образцы крови (10 мкл) были взяты из ретроорбитального венозного сплетения через 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 и 360 мин после введения исследуемых веществ и экстрактов. К отобранному образцу цельной крови добавляли 50 мкл смеси 0.2 М водного раствора сульфата цинка и метанола (2 : 8 по объему), содержащего гидрохлорид 2-аминоадамантана в концентрации 1 мкг/мл, который использовали в качестве внутреннего стандарта. Образцы перемешивали на вортексе, выдерживали в течение 30 мин, затем повторно перемешивали на вортексе и центрифугировали в течение 10 мин при 13 400 об/мин (12 044 g, MiniSpin, Eppendorf, Германия). Далее 40 мкл супернатанта отбирали, помещали в виалы и анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС.

**Оборудование и условия ВЭЖХ-МС/МС.**

Хроматографическая система, использованная в исследовании, состояла из хроматографа Shimadzu LC-20AD Prominence (Германия), оснащенного охлаждаемым автосамплером и бинарным градиентным насосом. В качестве детектора использовали масс-спектрометр SCIEX 6500 QTRAP (SCIEX, США). Условия хроматографического разделения УК, 20Э и внутреннего стандарта (гидрохлорид 2-аминоадамантана) указаны в табл. 2.

Масс-спектрометрический анализ проводили в режиме мониторинга множественных реакций (multiple reaction monitoring, MRM) с использованием отрицательной ионизации электроспрея для УК и положительной ионизации для 20Э. Параметры обнаружения УК, 20Э и внутреннего стандарта (гидрохлорид 2-аминоадамантана) приведены в табл. 3. Управление приборами и сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения Analyst 1.6.3 (SCIEX, США), а обработку данных – с использованием программы MultiQuant 2.1 (SCIEX, США).

**Таблица 3.** Параметры детектирования 20Э, УК и гидрохлорида 2-аминоадамантана в режиме MRM

Режим ионизации		Положительный	Отрицательный		
Напряжение источников ионов, В		5500	-4500		
Температура источника ионов, °C	500				
Уровень давления газа в ячейке соударений	Высокий				
Давление газа-распылителя, фунт/дюйм <sup>2</sup>	30				
Давление газа-испарителя, фунт/дюйм <sup>2</sup>	30				
Давление газовой завесы, фунт/дюйм <sup>2</sup>	30				
Напряжение ввода, В	10				
Время сканирования перехода MRM, мс	150				
Аналит	<i>m/z</i> молекулярного иона, Да	<i>m/z</i> осколочного иона, Да	DP, В	CE, В	CXP, В
УК	455.6	455.5	-150	-24	-9
20Э	481.2	445.4	176	23	8
		371.2	176	21	18
		165.2	176	35	9
Гидрохлорид 2-аминоадамантана	151.2	93.1	16	35	14
		107.2	21	37	8

Примечание: DP – потенциал декластеризации, CE – энергия фрагментации, CXP – потенциал на выходе из ячейки соударений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе проведена сравнительная оценка параметров фармакокинетики 20-гидроксиэстрадиола, урсоловой кислоты, экстракта левзеи, экстракта розмарина и композиции на основе двух экстрактов в крови самцов мышей CD-1 при однократном пероральном введении. Оценка фармакокинетики на основе данных  $C_{\max}$  и  $T_{\max}$ , показала, что индивидуальные 20Э и УК при пероральном введении быстро всасываются, достигая максимальной концентрации в течение первого часа. Полученные значения AUC (пло-

щади под кривой) индивидуальных веществ и эквивалентных доз экстрактов указывают на существенное снижение биодоступности 20Э и УК в составе растительных экстрактов. Выбранная дозировка экстрактов розмарина и левзеи и их сочетание в одной композиции приводили к снижению биодоступности 20Э. Определяемые следовые количества 20Э могут свидетельствовать о снижении фармакологического эффекта со стороны экстракта левзеи в составленной растительной композиции, а для достижения физиологического эффекта дозировки 20Э должны быть выше.

Проведенное исследование наглядно демонстрирует необходимость проведения сравнительной экспериментальной оценки параметров фармакокинетики как одного из этапов разработки продуктов на основе растительных экстрактов и, в особенности, при создании многокомпонентных смесей.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Финансирование исследования осуществлялось в рамках плановой темы научно-исследовательских работ Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН “Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов медицины” № 122040400038-4.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все манипуляции с мышами проводились в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации, Решением “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств” от 03.11.2016 г. № 81 и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Протокол исследования был одобрен биоэтической комиссией ЛФИ Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (протокол № Р-14-2024-04-03 от 09.04.2024 г.).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация – СВА, ТГГ; экспериментальные работы – ДАК, СВА, ААО, АДР; написание статьи – ДАК, СВА, ААО, АДР; анализ данных – ДАК, ААО; администрирование проекта – ТГГ.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

### ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фазуллина О.Ф., Лындина М.И. // Ползунововский вестник. 2018. № 4. С. 89–94.  
<https://doi.org/10.25712/ASTU.2072-8921.2018.04.018>
2. Dima C., Assadpour E., Dima S., Jafari S.M. // Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 2020. V. 19. P. 954–994.  
<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12547>
3. Thakur N., Raigond P., Singh Y., Mishra T., Singh B., Lal M.K., Dutt S. // Trends Food Sci. Technol. 2020. V. 97. P. 366–380.  
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.01.019>
4. Liu Y., Xia H., Guo S., Li P., Qin S., Shi M., Zeng C. // Food Chem. 2023. V. 423. P. 136220.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136220>
5. Kunkel S.D., Suneja M., Ebert S.M., Bongers K.S., Fox D.K., Malmberg S.E., Alipour F., Shields R.K., Adams C.M. // Cell Metab. 2011. V. 13. P. 627–638.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.020>
6. Rai S.N., Yadav S.K., Singh D., Singh S.P. // J. Chem. Neuroanat. 2016. V. 71. P. 41–49.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2015.12.002>
7. Wang L., Wang G.L., Liu J.H., Li D., Zhu D.Z., Wu L.N. // Chin. J. Integr. Med. 2012. V. 10. P. 793–799.  
<https://doi.org/10.3736/JCIM20120710>
8. Liu Y., Zheng J.Y., Wei Z.T., Liu S.K., Sun J.L., Mao Y.H., Xu Y.D., Yang Y. // Front. Pharmacol. 2022. V. 13. P. 969207.  
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.969207>
9. Kornel A., Nadile M., Retsidou M.I., Sakellakis M., Giroti K., Beloukas A., Sze N.S.K., Klentrou P., Tsiani E. // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. P. 7414.  
<https://doi.org/10.3390/IJMS24087414>
10. Khwaza V., Oyedele O.O., Aderibigbe B.A. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. P. 1–27.  
<https://doi.org/10.3390/IJMS21165920>
11. Chan E.W.C., Soon C.Y., Tan J.B.L., Wong S.K., Hui Y.W. // J. Integr. Med. 2019. V. 17. P. 155–160.  
<https://doi.org/10.1016/J.JOIM.2019.03.003>
12. Woźniak Ł., Szakiel A., Glowacka A., Rozpara E., Marszałek K., Skapska S. // Molecules. 2023. V. 28. P. 2584.  
<https://doi.org/10.3390/molecules28062584>
13. Jäger S., Trojan H., Kopp T., Laszczyk M.N., Scheffler A. // Molecules. 2009. V. 14. P. 2016–2031.  
<https://doi.org/10.3390/molecules14062016>
14. Todorova V., Ivanova S., Chakarov D., Kraev K., Ivanov K. // Nutrients. 2024. V. 16. P. 1382.  
<https://doi.org/10.3390/nu16091382>
15. Budesínský M., Vokáč K., Harmatha J., Cvacka J. // Steroids. 2008. V. 73. P. 502–514.  
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.12.021>
16. Cheng D.M., Kutzler L.W., Boler D.D., Drnevich J., Killefer J., Lila M.A. // Phytother. Res. 2013. V. 27. P. 107–111.  
<https://doi.org/10.1002/ptr.4679>

17. Kokoska L., Janovska D. // *Phytochemistry*. 2009. V. 70. P. 842–855.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.04.008>
18. Ambrosio G., Joseph J.F., Wuest B., Mazzarino M., de la Torre X., Diel P., Botrè F., Parr M.K. // *Steroids*. 2020. V. 157. P. 108603.  
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108603>
19. Dioh W., Tourette C., Del Signore S., Daudigny L., Dupont P., Balducci C., Dilda P.J., Lafont R., Veillet S. // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023. V. 14. P. 1259–1273.  
<https://doi.org/10.1002/jcsm.13195>
20. Kraiem S., Al-Jaber M.Y., Al-Mohammed H., Al-Menhal S., Al-Thani N., Helaleh M., Samsam W., Touil S., Beotra A., Georgakopoulos C., Bouabdallah S., Mohamed-Ali V., Al Maadheed M. // *Drug Test Anal*. 2021. V. 113. P. 1341–1353.  
<https://doi.org/10.1002/dta.3032>
21. Wang X.H., Zhou S.Y., Qian Z.Z., Zhang H.L., Qiu L.H., Song Z., Zhao J., Wang P., Hao X.S., Wang H.Q. // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2013. V. 9. P. 117–125.  
<https://doi.org/10.1517/17425255.2013.738667>
22. Zhu Z., Qian Z., Yan Z., Zhao C., Wang H., Ying G. // *Int. J. Nanomedicine*. 2013. V. 8. P. 129–136.  
<https://doi.org/10.2147/IJN.S38271>
23. Qian Z., Wang X., Song Z., Zhang H., Zhou S., Zhao J., Wang H. // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 809714.  
<https://doi.org/10.1155/2015/809714>
24. Chen Q., Luo S., Zhang Y., Chen Z. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2011. V. 399. P. 2877–2884.  
<https://doi.org/10.1007/s00216-011-4651-x>
25. Zhang C., Wang C., Li W., Wu R., Guo Y., Cheng D., Yang Y., Androulakis I.P., Kong A.N. // *Mol. Pharm.* 2017. V. 14. P. 3709–3717.  
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00469>
26. Удинцев А.В., Ихалайнен А.А., Максимов В.А. // *Фармакология*. 2014. № 15. С. 250–262.
27. Lafont R., Dilda P., Dupont P., Signore S.D., Veillet S. // *Patent FR 3065644 A1*, 2020.
28. Namdeo P., Gidwani B., Tiwari S., Jain V., Joshi V., Shukla S.S., Pandey R.K., Vyas A. // *J. Sci. Food Agric.* 2023. V. 103. P. 4275–4292.  
<https://doi.org/10.1002/jsfa.12423>
29. Еримбетов К.Т., Федорова А.В., Гончарова А.Я., Бондаренко Е.В. // *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2020. № 3. С. 106–113.  
<https://doi.org/10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.3.106-113>
30. Dinan L., Balducci C., Guibout L., Foucault A.S., Bakrim A., Kumpun S., Girault J.P., Tourette C., Dioh W., Dilda P.J., Veillet S., Lafont R. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2021. V. 212. P. 105896.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105896>
31. Tai M.M. // *Diabetes Care*. 1994. V. 17. P. 152–154.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.17.2.152>

# Pharmacokinetic Features of Ecdystene and Ursolic Acid in Plant Extracts After Oral Administration *In Vivo*

D. A. Kiseleva\*, #, S. V. An'kov\*, T. G. Tolstikova\*, A. A. Okhina\*, \*\*, and A. D. Rogachev\*, \*\*

# Phone: +7 (383) 330-36-63; e-mail: dasha.halikova@mail.ru

\* N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS,  
prosp. Lavrentieva 9, Novosibirsk, 630090 Russia

\*\* Novosibirsk State University, ul. Pirogova 1, Novosibirsk, 630090 Russia

The determination of bioavailability during the study of the therapeutic potential of plant extracts is extremely important because it serves as an indicator of whether the original compounds will retain their biological activity or gradually lose it under the influence of multiple factors. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) is the source with the highest percentage of the pentacyclic triterpenoid ursolic acid, while ecdystene (20-hydroxyecdysterone) is one of the main phytoecdysteroids present in leuzea (*Rhaponticum carthamoides* Willd.). Both plant sources are distributed on the pharmaceutical market in the form of food and dietary supplements as metabolic therapy agents. However, there is still little information on the pharmacokinetic profile of ecdystene and ursolic acid in extracts and multicomponent compositions. In this paper, we carried out a comparative evaluation of pharmacokinetic parameters of ecdystene, ursolic acid, extracts of leuzea and rosemary, composition based on the two extracts in blood during *per os* administration *in vivo*. Methods: The investigated substances and their extracts were administered once, intragastrically to CD-1 outbred mice in doses equivalent in quantitative content of the main active substance. The content of ursolic acid and ecdystene in animal blood was determined by HPLC-MS/MS for subsequent calculation of pharmacokinetic parameters ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , AUC). Results: In both cases there was a decrease in bioavailability of ursolic acid and ecdystene in the blood of experimental animals in comparison with individual substances. In the composition, only trace amounts of ecdystene were determined, while no differences in pharmacokinetic parameters of ursolic acid in the composition and rosemary extract were found. Conclusions: This study proves that the combination of plant extracts in the form of multicomponent mixtures can lead to a decrease in bioavailability of the main active substances by many different factors. The development of products based on plant extracts should be accompanied by pharmacokinetic studies to prove the quality of the finished product.

**Keywords:** ursolic acid, ecdystene, extract, *Rosmarinus officinalis*, *Rhaponticum carthamoides*, pharmacokinetics, mice