

O ZÁZRAČNÉ MOCI „KOŘENE JELENA MARALA“*

MICHAL JURÁŠEK^a, LUBOMÍR OPLETAL^b,
 JURAJ HARMATHA^c, KAREL SLÁMA^d
 a PAVEL DRAŠAR^a

^a Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^b Katedra farmaceutické botaniky, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^c Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6, ^d Laboratoř fyziologie hmyzu, Evropská 674, 160 00 Praha 6
 drasarp@vscht.cz

Došlo 3.5.21, přijato 15.5.21.

Klíčová slova: maralí kořen, Lou Lu, parcha saflorovitá, orientální medicína, lidové léčitelství, látky zvyšující proteosyntézu, 20-hydroxyekdyson

Obsah

1. Botanické zařazení a použití v tradiční medicíně
2. Parcha v dnešní farmakologii a fytoterapii
3. Obsahové látky parchy
4. 20-Hydroxyekdyson
5. Biologické účinky 20-hydroxyekdysonu
6. Poznámky na závěr

1. Botanické zařazení a použití v tradiční medicíně

Již dávní jihosibiřští osadníci (stejně jako dávní Římané, kteří natírali lokomotivy suříkem¹) zjistili, že jeleni maralové (*Cervus elaphus sibiricus*,



Obr. Wikipedia

Caspian red deer, олен-марал) se po dlouhé a vyčerpávající zimě obvykle živí a tím i posilují vyhrabávanými kořeny víceleté rostliny podobné bodláku maralu čili parchy saflorovitě/saflorové (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin, někdy též *Leuzea carthamoides* (Willd.) DC., *Cnicus carthamoides* Willd., *Stemmacantha carthamoides* (Willd.) Dittr.), endemické na Sibiři, nyní pěstované na celém světě,

a upevňují si tak své zdraví. Mezi Sibiřany bylo dlouho známo, že tato bylina „omlazuje“ a pomáhá udržovat „well-being“. Orientální medicína používala kořeny parchy již před tisícovkami let k potlačení tepla (podle tradiční čínské medicíny (TCM)) a toxických otoků, zánětů, infekce, jako antivirální a antibakteriální prostředek; též ke zvýšení produkce moči a mateřského mléka. Byly také používány² při onemocnění ledvin a plic, hepatitidě nebo tonsilitidě (angina)³. TCM tuto rostlinnou drogu zná jako Lou Lu (漏芦 či 漏蘆, i když někdy jde o kořeny podobných rostlin jako *Echinops latifolius* Tausch. či *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC; taxonomie těchto rostlin není jednoduchá^{4,5}). Encyklopedie TCM udává, že „čistí teplo“ a „odstraňuje toxicitu“; léčí absces a odblokuje meridiány, podporuje laktaci, uvolňuje šlachy a odblokuje krevní řečiště. Dále je indikován na bolest prsu a prsní absces s bolestivým otokem, krtičnatost a boláky; galaktostázu (zástavu tvorby mléka), bolesti způsobené vlhkostí (dle TCM) a křeče. Doporučuje nálev z 5–9 g. Nedoporučuje podávat těhotným ženám.

2. Parcha v dnešní farmakologii a fytoterapii

Koncem léta a na podzim se zpracovávají a suší hlavně drátovité kořeny (*Leuzeae radix*, *Rhizoma cum radicibus Leuzeae*, někdy označované i jako *Radix Rhapontici*, či „Uniflower Swissscentaury Root“). Tyto sušené kořeny jsou v dalším textu označovány jako parcha. Droga obsahuje ekdysteroidy, steroly a jejich estery, triterpeny, silici, uhlovodíky, polyiny, trísloviny, kumariny, flavonoidy a seskviterpenové laktony, thiofeny, anthocyany, triacylglyceroly, fenolové kyseliny, mastné kyseliny a *N*-ferulolyl-serotonin^{6,7}.

Parcha je uvedena v ruském lékopise od roku 1961 a používá se jako rostlinná droga v lékařství i v našich krajích^{8,9}. Významným zastáncem jejího používání je N. Timofeev¹⁰. Užívanou částí je kořen, ale může se užit i list. Prokazuje tonizační a imunostimulační účinky podobné ženšenu. Povzbuzuje mentální aktivitu, stimuluje životní procesy, pomáhá v adaptaci organismu na stres, příznivě ovlivňuje činnost srdce a cév^{11,12}. Popsáno je zvýšení proteosyntézy (někdy nazývané jako účinek anaboličké)^{13–15} aniž, na rozdíl od androgenních steroidních anabolik, by vyžadoval spolu s administrací i fyzickou zátěž. Je popsáno odstranění syndromu chronické únavy, snížení únavy nervů a svalů, zlepšení procesů využití paměti a zlepšení pozornosti¹⁶, protizánětlivé působení¹⁷, použití jako neurostimulátoru, afrodiziaka a obecně při psychické a fyzické zátěži organismu. Působí velmi dobře při astenii

* V článku je pro steroidy použito „ekdysteroidářské“ polotrivální názvosloví

a depresích, což ji předurčuje k využití v psychiatrické a neurologické praxi. Byla také s úspěchem použita při léčbě diabetu, především lehčích forem. Podporuje trávení a odstraňuje nechutenství, užívá se při rekonvalescenci a bolestech hlavy. Mírně zvyšuje krevní tlak, avšak některé klinické pokusy ukázaly naopak antihypertenzní účinky. Dobrých výsledků bylo dosaženo také při léčení pacientů s pohlavní impotencí. Snižuje hladinu cukru, tuků a cholesterolu v krvi, má příznivý vliv na činnost jater a také na kardiovaskulární systém. Velmi zajímavá je schopnost usnadňovat vybavení dynamického stereotypu, určitou dobu necvičeného, zlepšení učení a paměti bez vedlejších účinků na organismus. Je použita i jako složka směsí podporujících mužské sexuální funkce¹⁸, případně pro zvýšení libida kanců¹⁹. Nelze se divit, že v časech koronavirové pandemie byl mj. zkoumán i extrakt z parchy jako antivirový a imunomodulační prostředek²⁰ k léčení osob s infekcí COVID-19. Prokázán byl i antimikrobiální, a antioxidační efekt oleje z kořenů parchy²¹.

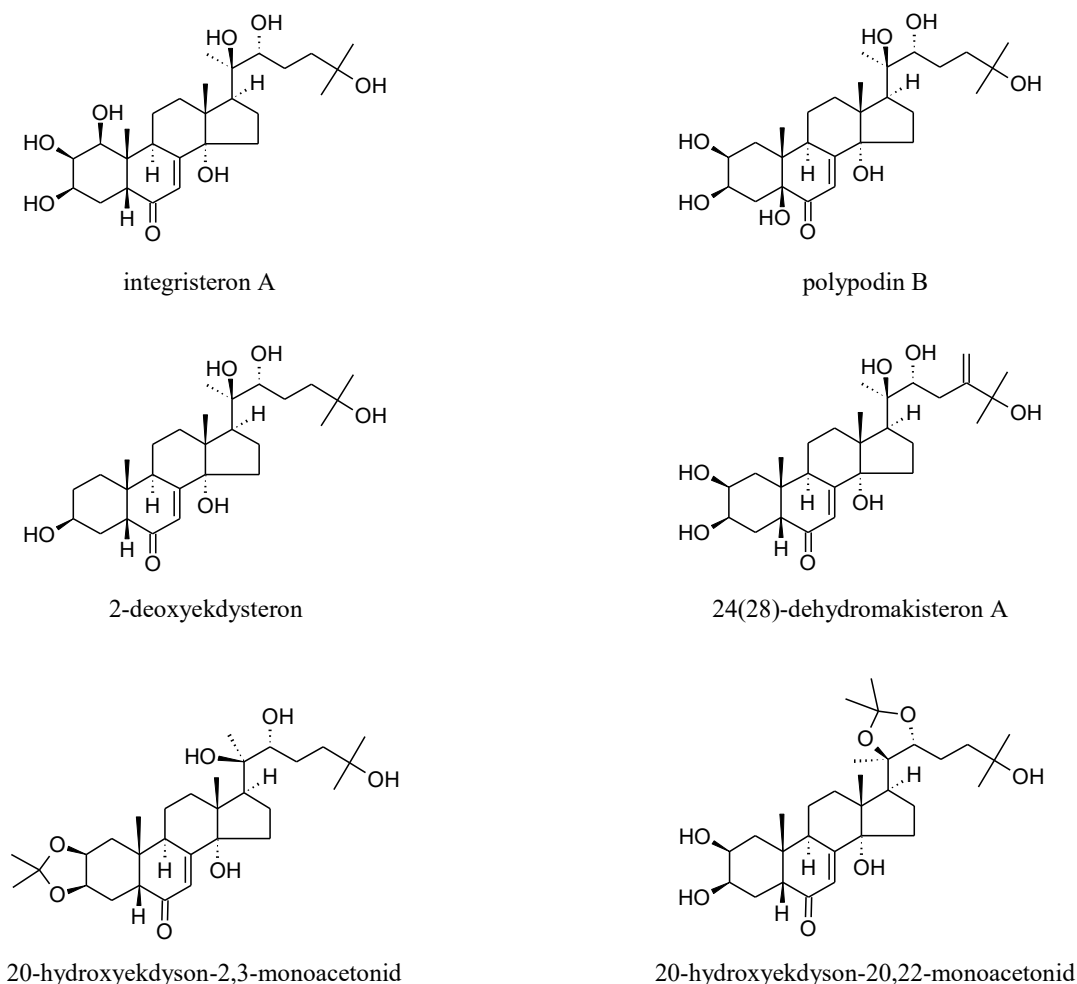
Zajímavé výsledky²² byly zaznamenány použitím ethyl-acetátového extraktu parchy na nádorové linie dlaž-

dicových buněk jazyka (SCC-15). Podobné výsledky byly popsány i u linie plicní rakoviny²³ (Calu-1). Extrakt z parchy u kryš fungoval jako profylaktikum vzniku nádorů indukovaných radioaktivním zářením²⁴.

Pro používání parchy existuje několik upozornění. Těhotné a kojící ženy by se pro jistotu měly parchy vyvarovat (což je v rozporu s TCM). Lidé alergičtí na rostliny z čeledi hvězdnicovitých by měli zvážit konzultaci se specialistou. Parcha může zpomalit srážení krve, tudíž by neměla být používána min. 2 týdny před plánovanou operací²⁵.

3. Obsahové látky parchy

Hlavní obsahové látky parchy jsou polyhydroxylované steroly nazývané ekdysteroidy (obr. 1). Zde bychom rádi upozornili na velmi dobře udržovanou databázi Ecdybase²⁶, která obsahuje více než 500 položek jak fytoekdysteroidů, tak zoekdysteroidů, z nichž některé jsou hmyzí hormony svlékání a metamorfózy členovců.



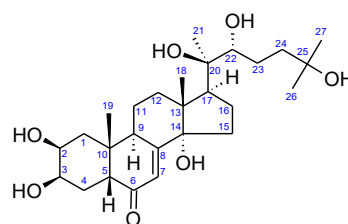
Obr. 1. Hlavní ekdysteroidy parchy (kromě 20-hydroxyekdysonu)

Usušené kořeny parchy obsahují kolem 16 % bílkovin, 2,5 % tuků, 16 % vlákniny a 11 % minerálních látek. Kořeny obsahují, kromě ekdysteroidů, nepatrné množství alkaloidů, až 0,9 % silice, 5–10 % tríslovin, 12–13 % inulinu, dále pryskyřici, kumariny a flavonoidy. Nejvíce látek z rostliny se dostane do tinktury, kdy kořen je eluován 50 až 60% ethanol²⁷. Mezi hlavní fytoekdysteroidy z parchy patří 20-hydroxyekdyson, polypodin B, makisteron A, ajugasteron C, 20-hydroxyekdyson-2,3-acetonid, 20-hydroxyekdyson-20,22-acetonid, 20-hydroxyekdyson-2,3;20,22-di-acetonid, polypodin-B-20,22-acetonid a isovitexiron^{28,29}. Během pozdější doby pak byla izolována a identifikována ještě série dalších minoritních ekdysteroidů z kořenů *L. carthamoides*^{30,31}. Ecdybase udává různé obsahové ekdysteroidy pro *Rhaponticum carthamoides* a pro *Leuzea carthamoides*, nezbývá tedy uvést jejich průnik (jsou ponechány anglické názvy, podle abecedy): (5 α)-20-hydroxyekdyson (epiecdysterone), 14-epi-ponasterone a 22-glucoside, 15-hydroxyponasterone A a C, 1 β -hydroxymakisterone C, 20-hydroxyekdyson 2,3;20,22-di-acetonide, 20-hydroxyekdyson 2,3-monoacetonide, 20-hydroxyekdyson 20,22-monoacetonide, 22-deoxy-28-hydroxymakisterone C, 22-oxo-20-hydroxyekdyson, 24(24¹)[Z]-dehydroamarasterone B, 24(24¹)-dehydro-24²-hydroxymakisterone C, 24(28)-dehydromakisterone A, 24-hydroxy-24,28-dihydrocarthamosterone, 26-hydroxymakisterone C, 3-epi-20-hydroxyekdyson, ajugasterone C, carthamoleusterone, carthamosterone a A a B, dacryhainansterone (5-deoxykaladasterone), inokosterone 20,22-acetonide, integristerone A, integristerone A 20,22-acetonide, isovitexirone, lesterone, leuzeasterone, makisterone A a C (podecdyson A, lemmasterone), polypodine B, polypodine B 20,22-acetonide, polypodine B 22-benzoate, poststerone, rapisterone B a C a D, rapisterone D 20-acetate, rubrosterone, taxisterone, turkesterone.

Podobné složení obsahových látek, hlavně co se týče hlavních ekdysteroidů, má i řada příbuzných rostlin, lze říci, že schopnost produkovat ekdysteroidy je v rostlině říši široká, neboť se soudí, že fungují mj. jako protipožerová ochrana rostlin. V rostlinách a houbách pěstovaných pro potravinářské účely se obecně mnoho ekdysteroidů nenalézá s výjimkou quinoy a špenátu; zde je zřejmě anabolická aktivita 20-hydroxyekdysonu podstatou fyzické zdatnosti bájného Pepka námořníka³².

4. 20-Hydroxyekdyson

Nejhojnějším a nejčastěji studovaným fytoekdysteroidem je 20-hydroxyekdyson: (2 β ,3 β ,5 β ,22 R)-2,3,14,20,22,25-hexahydroxycholest-7-en-6-on. V literatuře můžeme látku najít i pod dalšími názvy: (+)-20-hydroxyekdyson, (+)-ecdysterone, commisterone, crustecdysone, β -ecdysone, ecdyten, ecdysterone, ekdisten, isoinkosterone, polypodine A, polypodine C, THE 7, viticosterone, 20E, 20-OHE.



20-hydroxyekdyson

20-Hydroxyekdyson je důležitý steroidní hmyzí hormon, který reguluje embryonální vývoj, líhnutí, metamorfózu a reprodukci členů kmene Arthropoda. Dobře byla prostudována jeho biochemie u hmyzu. Jeho prekursor ekdyson je syntetizován z cholesterolu v potravě v prothorakálních žlázách hmyzu, je vylučován do hemolymfy a oxidován na 20E v periferních tkáních, jako jsou tukové tkáně³³. Halloween geny, které kódují monooxygenasy cytochromu P450, jsou zapojeny do několika kroků biosyntézy. 20-Hydroxyekdyson aktivuje geny související se svlékáním a metamorfózou prostřednictvím heterodimeru EcR/USP, který patří do nadrodiny jaderných receptorů (genomová akce). Také moduluje intracelulární signální kaskády prostřednictvím specifických transmembránových span GPCR (negenomová akce). Mezi hlavní reakce přispívající k jeho deaktivaci (metabolismu) patří epimerizace, tvorba kyseliny ekdysonové, fosforylace, acylace mastnými kyselinami a glukosylace³⁴.

Biosyntéza 20-hydroxyekdysonu začíná, např. u octomilky obecné, u cholesterolu. Zpočátku je modifikován cholesterol 7-desaturasou za vzniku 7-dehydrocholesterolu. V endoplazmatickém retikulu je dále modifikován cytochromem p450 307a1 za vzniku diketolu. Diketol může také spontánně tvořit 3 β ,5 β -ketodiol, který je modifikován v endoplazmatickém retikulu cytochromem p450 306a1 za vzniku 3 β ,5 β -ketotriolu. V mitochondriích je potom 3 β ,5 β -ketotriol modifikován cytochromem p450 302a1 za vzniku 2-deoxyekdysonu a poté cytochromem 315a1 za vzniku ekdysonu, který je ekdyson 20-monooxygenasou v mitochondriích oxidován na 20-hydroxyekdyson³⁵. V rostlinách (*Ajuga*) je biosyntéza podobná³⁶, ale místo 7-dehydrocholesterolu probíhá přes 3 β -hydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on.

Získávání 20-hydroxyekdysonu je odkázáno na rostlinnou říši³⁷. Jako jeho zdroj může být použito mnoho druhů rostlin (i semenných) včetně hub³⁸, mechorostů a kapradin³⁹. Vyskytuje se i v říši živočišné, např. v bourci morušovém, langustě *Jasus lalandii* a mnoha členovcích a bezobratlých, měkkýších, v parazitických červech²⁶ a mořské sasance *Zoanthus*⁴⁰. Největší obsah v rostlinné droze (téměř 2 %) byl nalezen v opět bodláku podobné rostlině *Serratula coronata* (hvězdicovitě)⁸. Naše parcha obsahuje v nadzemních částech 0,02–0,4 % a v kořenech 0,04–0,24 % 20-hydroxyekdysonu.

I přes 7 kyslíkatých substitucí na skeletu steroidu má 20-hydroxyekdyson malou rozpustnost ve vodě (pouze 84 mg l⁻¹). Rozpustnost se zvýší 105krát vytvořením komplexu s β -cyklodextrinem⁴¹. Podstatně rozpustnější je v alkoholech (MeOH 75 g l⁻¹, EtOH 5 g l⁻¹ a 70% EtOH

61 g l⁻¹), stejně jako další hydroxylované steroidy se rozpouští dobře i ve směsích jako chloroform-MeOH (2:1, 32 g l⁻¹), cit.⁴². 20-Hydroxyekdyson je využíván jako emulgátor a povrchově aktivní látka⁴³.

Čistý 20-hydroxyekdyson o čistotě až 99 % se dá dnes v Číně koupit za rozumnou cenu. Jedná se o produkt izolovaný z různých druhů *Cyanotis* (*Commelinaceae*, křížatkovité). Na kvalitu je třeba dát pozor a vyžádat si před nákupem analytická data.

5. Biologické účinky 20-hydroxyekdysonu

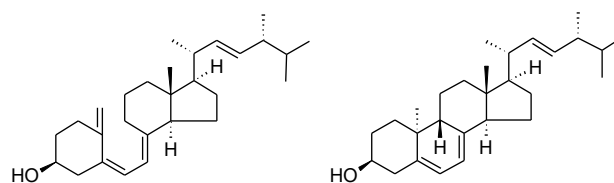
Toxicita ekdysonu je velmi nízká LD₅₀ (myš) 6,4 g kg⁻¹ intraperitoneálně⁴⁴ a >9 g kg⁻¹ orálně⁴⁵, což umožňuje jeho široké používání. Někdy je též označován za legální doping nejen východní Evropy^{46,47}.

20-Hydroxyekdyson patří mezi významné adaptogeny. Jeho podávání může pomoci dosáhnout nespécifického stavu vysoké odolnosti organismu. Hypotetickým mechanismem účinku adaptogenů jsou prostressory, které snižují nadměrné zvýšení mediátorů stresu při následující expozici stresu¹⁶.

Recentně byl publikován obsáhlý přehled využití 20-hydroxyekdysonu v humánní medicíně⁴⁸. Některé účinky jsou uvedeny i v tomto přehledu. 20-Hydroxyekdyson byl použit pro vývoj nových přístupů k léčbě sarkopenie, Duchennovy muskulární dystrofie a dalších stavů ochabování svalů^{8,49}, zřejmě pro zvýšení syntézy bílkovin a regeneraci kosterního svalstva⁵⁰. Zlepšení stavu svalstva může být spojeno s účinkem na zvýšení produkce ATP ve svalech⁵¹. V roce 2018 byl schválen jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 (cit.⁵²). Látka byla použita v mnoha studiích k potlačení důsledků estrogenní deficiencie⁵³. Bylo publikováno použití 20-hydroxyekdysonu proti filáriím⁵⁴. V letech 2019–2020 proběhly též klinické testy s cílem prozkoumat možnost zlepšení stavu prediabetiků⁵⁵. V roce 2021 byl zahájen klinický test⁵⁶ na zlepšení dýchacích funkcí i u pacientů s COVID-19. Bylo popsáno, že zlepšuje metabolické a kardiovaskulární funkce u potkanů s ovariektomií na dietě s vysokým obsahem tuků a fruktosy⁵⁷, může fungovat jako hepatoprotektivum⁵⁸ a imunoaktivní látka⁵⁹. Byla zaznamenána i jeho aktivita proti viru dengue typ 2 (DENV-2)⁴⁰ a možnost použití při léčbě bobří horečky, giardiázy, infekce v tenkém střevě způsobené parazitem *Giardia lamblia*⁶⁰, hymenolepiasie způsobené parazitem *Hymenolepis*⁶¹. Studován byl i vliv na experimentální arytmiie, změny hemodynamiky a kontraktility myokardu produkovaného okluzí koronární arterie⁶². Imunomodulační vlastnosti 20-hydroxyekdysonu ani jeho běžně dostupných derivátů nebyly prokázány na jedné straně⁶³ a na druhé straně jinými autory byly popsány^{64,65}. Bylo prokázáno, že zlepšuje sexuální funkce u mužů trpících nízkým počtem spermií, špatnou pohyblivostí spermií, erektilní dysfunkcí nebo nízkým libidem při zotavení z infarktu⁶⁶. Popsáno bylo použití ekdysteroidů pro přípravu dermatologických nebo kosmetických prostředků proti vypadávání vlasů⁶⁷ a k léčení ran⁶⁸.

Již od roku 1979 probíhá intenzivní výzkum působení 20-hydroxyekdysonu na nejrůznější nádory. K nejzajímavějším výsledkům patří výzkum 20-hydroxyekdysonu k potlačení rezistence nádorů k protinádorovým lékům^{69,70}, což bylo pozorováno i u jeho syntetických derivátů^{71,72}.

Obecně lze ekdysteroidy zařadit mezi přírodní látky, u kterých probíhá intenzivní výzkum možností léčení rakoviny^{73,74} a leukemie⁷⁵; zajímavé je použití ekdysteroidů k léčení těchto chorob^{76,77} společně s bufadienolidy⁷⁸. V roce 2019 byl 20-hydroxyekdyson popsán jako vitamin D1 (cit.⁷⁹). Vitamin D1 (CAS RN 520-91-2) byl popisován⁸⁰ od roku 1932 jako ekvimolární směs (komplex) ergokalciferolu (vitaminu D2) s lumisterolem (stereoisomer ergosterolu s opačnou konfigurací na atomech C-9 a C-10), což bylo zjištěno i na základě krystalografické studie⁸¹.



ergokalciferol (vitamin D2)

lumisterol

Sběratel může zakoupit plyšový model vitaminu D od firmy Giant Microbes za 9,95 USD.



6. Poznámky na závěr

Léčivé a hlavně adaptogenní účinky čajů, extraktů a jiných produktů získávaných z parchy se nemusí opírat jen o jejich obsahové látky ekdysteroidního typu. Dalšími faktickými nositeli účinků mohou být i obsahové látky typu polyfenolového. Například lignanové a feruloylserotoninové deriváty získané ze semen *L. carthamoides*⁸² projevíly protizánětlivé účinky v testech na artritidu⁸³ nebo ochranné účinky v průběhu oxidačního stresu v lidských neutrofilech⁸⁴. Neméně zajímavou je i prokázaná možnost potlačení vnímání bolesti a stavu úzkosti či neklidu u experimentálních laboratorních zvířat^{85,86}. Podobné účinky mohou významně pomáhat v adaptaci organismu na stres především po vyčerpání organismu dlouhodobým hladem, fyzickým vyčerpáním, či třeba extrémním výkonnostním sportem.

Moderní přístupy k tzv. „repurposingu“, použití schválených lékových substancí k léčení chorob, pro které

původně nebyly určeny, je jednou z cest, jak laciným a efektivním způsobem přispět v rámci lékařských věd k všeobecnému prospěchu. Pokud se tak činí s přírodní látkou získanou z obnovitelných zdrojů, která má navíc zanedbatelnou toxicitu, téměř nulové kontraindikace a která je lidstvem používána po tisíce let, je jen dobře.

Přinášíme tento příspěvek jako text popisující různé zajímavé aspekty chemie přírodních látek^{87,88} i proto, že chceme takto reagovat na množství smyšlenek, polopravd a nesmyslů, které jsou kolem přírodních sloučenin dnes šířeny. Je nabíledni, že zkoumání přírodních látek, jakožto látek z obnovitelných zdrojů, je jednou z cest, jak laciným a efektivním způsobem přispět k všeobecnému prospěchu^{89,90}.

LITERATURA

- Žák K.: *Cesta do hlubin študákovy duše*, Karel Synek, Praha 1938.
- <https://www.meandqi.com/herb-database/maral-root>, staženo 23. 2. 2021.
- Łotocka B., Geszprych A.: *Bot. J. Linn. Soc.* 144, 207 (2004).
- Vorobyeva A., Gorovoy P.: *Collectanea Botanica (Barcelona)* 29, 25 (2010).
- Holub J.: *Folia Geobot. Phytotax.* 8, 377 (1973).
- Kokoska L., Janovska D.: *Phytochemistry* 70, 842 (2009).
- Stránský K., Němec V., Sláma K.: *Fiziol. Rast. (Moscow)* 45, 333 (1998).
- Dinan L., Lafont R.: *J. Endocrinol.* 191, 1 (2006).
- Dinan L., Balducci C., Guibout L., Lafont R.: *Phytochem. Anal.* 31, 643 (2020).
- https://leuzea.ru/leuzea_ecdysteroids.htm, staženo 27. 4. 2021.
- Varga E., Szendrei K., Hajdu Z., Hornok L., Csaki G.: *Herba Hungarica* 25, 115 (1986).
- https://ru.wikipedia.org/wiki/Рапонтикум_сафлоровидный, staženo 21. 2. 2021.
- Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathova A.: *Experientia* 52, 702 (1996).
- Bathori M., Toth N., Hunyadi A., Marki A., Zador E.: *Curr. Med. Chem.* 15, 75 (2008).
- Parr M. K., Botrè F., Naß A., Hengevoss J., Diel P., Wolber G.: *Biol. Sport* 32, 169 (2015).
- Volodini V. V., Sidorova Y. S., Mazo V. K.: *Voprosy Pitaniya* 82, 24 (2013).
- Peschel W., Kump A., Prieto J. M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 63, 1483 (2011).
- Buraga L. P., Batchaev A. M., Dzhanibekova E. M.: *Russ. RU 2367465 C1 20090920* (2009).
- Rozkot M., Opletal L., Čeřovský J., Frydrychová S., Lustýková A.: *Czech. CZ 308282 B6* (2020).
- Babich O., Sukhikh S., Prosekov A., Asyakina L., Ivanova S.: *Pharmaceuticals* 13, 313 (2020).
- Skala E. a 9 spoluautorů: *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016, 8505384.
- Chen H., Wang C., Qi M., Ge L., Tian Z., Li J., Zhang M., Wang M., Huang L., Tang X.: *Front. Pharmacol.* 8, 870/1 (2017).
- Martucciello S., Paoella G., Muzashvili T., Skhirtladze A., Pizza C., Caputo I., Piacente S.: *Chem.-Biol. Interact.* 279, 43 (2018).
- Ivanov S. D., Bespalov V. G., Semenov A. L., Kovan'ko E. G., Aleksandrov V. A.: *Bull. Exper. Biol. Med.* 160, 705 (2016).
- <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1467/maral-root>, staženo 23. 2. 2021.
- Lafont R., Harmatha J., Marion-Poll F., Dinan L., Wilson I. D.: *The Ecdysone Handbook*, 3. vyd., online, <http://ecdybase.org>, staženo 23. 2. 2021.
- https://www2.zf.jcu.cz/~moudry/databaze/leuzea_saflorova.htm, staženo 23. 2. 2021.
- Bastaev U. A., Abubakirov N. K.: *Chem. Nat. Compd.* 23, 565 (1987).
- Piš J., Buděšínský M., Vokáč K., Laudová V., Harmatha J.: *Phytochemistry* 37, 707 (1994).
- Vokáč K., Buděšínský M., Harmatha J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 67, 124 (2002).
- Buděšínský M., Vokáč K., Harmatha J., Cvačka J.: *Steroids* 73, 502 (2008).
- Hunyadi A., Herke I., Lengyel K., Báthori M., Kele Z., Simon A., Tóth G., Szendrei K.: *Sci. Rep.* 6: 37322 (2016).
- Karlson P.: *Mode of Action of Ecdysones*, v knize: *Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophyly* (Burdette W. J., ed.), Springer, Berlin 1974.
- Nakagawa Y., Sonobe H., v knize: *Handbook of Hormones: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research* (Takei Y., Ando H., Tsutsui K., ed.), str. 557. Elsevier, Oxford 2016.
- PathBank*, <https://pathbank.org/view/SMP0121061>, též <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pathway/PathBank:SMP0121061>, staženo 27. 2. 2021.
- Fujimoto Y., Maeda I., Ohyama K., Hikiba J., Kataoka H.: *Phytochemistry* 111, 59 (2015).
- Dinan L., Harmatha J., Volodin V., Lafont R., v knize: *Ecdysone: Structures and Functions*, kap. 1, str. 3. Springer, Dordrecht 2009.
- Vokáč K., Buděšínský M., Harmatha J., Kohoutová J.: *Phytochemistry* 49, 2109 (1998).
- Takemoto T., Okuyama T., Arihara S., Hikino Y., Hikino H.: *Chem. Pharm. Bull.* 17, 1973 (1969).
- Cheng Y.-B., Lee J.-C., Lo I.-W., Chen S.-R., Hu H.-C., Wu Y.-H., Wu Y.-C., Chang F.-R.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 2344 (2016).
- Temirgazyev B. S. a 9 spoluautorů: *Steroids* 147, 37 (2019).
- Mamatkhanov A. U., Shamsutdinov M. R. I., Shakirov T. T.: *Khim. Prir. Soedin.* 1980, 528.
- Human Metabolome Database*; <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0030180>, staženo 27. 2. 2021.
- ACD/Labs: *Percepta*, Toronto, release 2020.2.0 (2021).
- Matsuda H., Kawaba K., Yamamoto Y.: *Nippon Yakurigaku Zasshi* 66, 551 (1970).
- Waller C. C., McLeod M. D.: *Drug Test. Anal.* 9, 1304 (2017).

47. Parr M. K., Botrè F., Naß A., Hengevoss J., Diel P., Wolber G.: *Biol. Sport* 32, 169 (2015).
48. Dinan L., Dioh W., Veillet S., Lafont R.: *Biomedicines* 9, 492 (2021).
49. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004602-94>, staženo 27. 2. 2021.
50. Hirunsai M., Yimlamai T., Suksamrarn A.: *In Vivo* 30, 869 (2016).
51. Kholodova I. D., Tugai V. A., Zimina V. P.: *Ukr. Biokhim. Zh.* 69, 3 (1997).
52. Prováděcí rozhodnutí komise C(2018)4175 (final) z 27. 6. 2018.
53. Puri P., Wuttke W., Seidlova-Wuttke D.: *Planta Medica* 78, 109 (2012).
54. Mhashilkar A. S., Vankayala S. L., Liu C., Kearns F., Mehrotra P., Tzertzinis G., Palli S. R., Woodcock H. L., Unnasch T. R.: *PLoS Neglected Trop. Dis.* 10, e0004772 (2016).
55. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03906201>, staženo 27. 2. 2021.
56. Dioh W. a 16 spoluautorů: *Trials* 22, 42 (2021).
57. Buniam J., Chukijrunroat N., Rattanavichit Y., Surapongchai J., Weerachayaphorn J., Bupha-Intr T., Vitoon S.: *BMC Complementary Med. Ther.* 20, 140 (2020).
58. Zhang, L., Xia X., Ma J., Zhang D., Liu Q., Hua C., Wang X., Zhang Q., Liu R.: *Zhongguo Linchuang Yanjiu* 28, 981 (2015).
59. Kuzmitskii B. B., Golubeva M. B., Konoplia N. A., Kovganko N. V., Akhrem A. A.: *Farmakologiya i Toksikologiya* 53, 20 (1990).
60. Osipova S. O., Islamova Z. I., Syrov V. N., Badalova N. S., Khushbaktova Z. A.: *Meditsinskaia Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni* 2002, 29.
61. Makhmudova L. B.: *Meditsinskaia Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni* 2012, 45.
62. Kurmukov A. G., Ermishina O. A.: *Farmakologiya i Toksikologiya* 54, 27 (1991).
63. Harmatha J., Vokáč K., Kmoníčková E., Zidek Z.: *Steroids* 73, 466 (2008).
64. Chiang H. C., Wang J. J., Wu R. T.: *Anticancer Res.* 12, 1475 (1992).
65. Shakhmurova G. A., Syrov V. N., Khushbaktova Z. A.: *Pharm. Chem. J.* 44, 7 (2010).
66. Mirzaev Y. R., Syrov V. N., Krushev S. A., Iskanderova S. D.: *Eksp. Klin. Farmakol.* 63, 35 (2000).
67. Bernard B., Gautier B. (L'Oreal SA): *US20050137175A1* (2003).
68. Ramazanov N. S., Bobayev I. D., Yusupova U., Aliyeva N., Egamova F. R., Yuldasheva N. K., Syrov V. N.: *Nat. Prod. Res.* 31, 593 (2017).
69. Lesma G., Luraghi A., Rainoldi G., Mattiuzzo E., Bortolozzi R., Viola G., Silvani A.: *Synthesis (Stuttgart)* 48, 3907 (2016).
70. Bortolozzi R., Luraghi A., Mattiuzzo E., Sacchetti A., Silvani A., Viola G.: *J. Nat. Prod.* 83, 2434 (2020).
71. Martins A., Csabi J., Balazs A., Kitka D., Amaral L., Molnar J., Simon A., Toth G., Hunyadi A.: *Molecules* 18, 15255 (2013).
72. Martins A., Toth N., Vanyolos A., Beni Z., Zupko I., Molnar J., Bathori M., Hunyadi A.: *J. Med. Chem.* 55, 5034 (2012).
73. Ling T. T., Lang W. H., Maier J., Centurion M. Q., Rivas F.: *Molecules* 24, 2012 (2019).
74. Gaube F., Wöfl S., Pusch L., Werner U., Kroll T. C., Schrenk D., Hartmann R. W., Hamburger M.: *Planta Med.* 74, 1701 (2008).
75. Skała E., Synowiec E., Kowalczyk T., Sliwinski T., Sitarek P.: *Oxid. Med. Cell Longevity* 2018, 8198652.
76. Yokosuka A., Inomata M., Yoshizawa Y., Iguchi T., Mimaki Y.: *J. Nat. Med.* 75, 393 (2021).
77. Jurášek M., Opletal L., Kmoníčková E., Drašar P.: *Chem. Listy* 115, 363 (2021).
78. Bejček J., Spiwok W., Kmoníčková E., Ruml T., Rimpelová S.: *Chem. Listy* 115, 4 (2021).
79. Sláma K.: *Eur. J. Entomol.* 116, 16 (2019).
80. Windaus A., Dithmar K., Fernholz E.: *Liebigs Ann.* 493, 259 (1932).
81. Tan E. S., Tham F. S., Okamura W. H.: *Chem. Commun.* 2000, 2345.
82. Harmatha J., Buděšínský M., Vokáč K., Pavlík M., Grüner K., Laudová V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 72, 334 (2007).
83. Kuncirova V., Ponist S., Mihalova D., Drafi F., Nosal R., Acquaviva A., Gardi C., Harmatha J., Hradkova I., Bauerova K.: *Fundam. Clin. Pharmacol.* 28, 616 (2014).
84. Nosal R., Perečko T., Jančinová V., Drábíková K., Harmatha J., K Svitekova K.: *Neuroendocrinol. Lett.* 31, Suppl. 2, 69 (2010).
85. Yamamotová A., Pometlová M., Vaculín Š., Harmatha J., Rokyta R.: *Psychiatrie* 7, Suppl 3, 55 (2003).
86. Yamamotová A., Pometlová M., Harmatha J., Rašková H., Rokyta R.: *J. Ethnopharmacol.* 112, 368 (2007).
87. Jurášek M., Opletal L., Drašar P.: *Chem. Listy* 115, 458 (2021).
88. Přerovská T., Benešová E., Lipovová P.: *Chem. Listy* 115, 171 (2021).
89. Kaczorová D., Béres T., Zeljković S. C., Bjelková M., Kuchař M., Tarkowski A. P.: *Chem. Listy* 114, 277 (2020).
90. Rádl S.: *Chem. Listy* 115, 246 (2021).

M. Jurášek^a, L. Opletal^b, J. Harmatha^c, K. Sláma^d, and P. Drašar^a (^a Department of Chemistry of Natural Substances, University of Chemistry and Technology, Prague, ^b Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University Prague, ^c Institute of Organic Chemistry and Biochemistry AS CR, Prague, ^d Laboratory of Insect Physiology, Prague): **About the Miraculous Power of the "Maral Roots"**

Rhaponticum carthamoides, maral root, is being used, namely in Orient, for centuries. The focus of interest of medicinal chemists has recently been pointed to its chemical components, namely 20-hydroxyecdysone, a herbal drug with very low toxicity. It is registered in the EU to

cure, e.g., Duchenne muscular dystrophy. Moreover, being recognised as an adaptogen, it has been in use to cure pre-diabetes and can be classified as a natural substance, for which intensive research into cancer and leukaemia treatment is running, in some cases together with bufadienolides. Ecdysteroids also have the ability to affect drug resistance in the treatment of tumours. The paper brings the digest of the most interesting information, mainly from the human health research.

Full text English translation is available in the on-line version.

Keywords: maral root, Lou Lu, *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin, oriental medicine, folk medicine, substances increasing proteosynthesis, 20-hydroxyecdysone

ABOUT THE MIRACULOUS POWER OF THE "MARAL ROOTS"*

MICHAL JURÁŠEK^a, LUBOMÍR OPLETAL^b,
JURAJ HARMATHA^c, KAREL SLÁMA^d,
and PAVEL DRAŠAR^a

^a Department of Chemistry of Natural Substances, University of Chemistry and Technology, Technická 5, 166 28 Prague 6, ^b Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University Prague, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^c Institute of Organic Chemistry and Biochemistry AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Prague 6, ^d Laboratory of Insect Physiology, Evropská 674, 160 00 Prague 6.
drasarp@vscht.cz

Keywords: Maral root, Lou Lu, *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin, oriental medicine, folk medicine, substances increasing proteosynthesis, 20-hydroxyecdysone

Content

1. Botanical classification and use in traditional medicine
2. Maral root in today's pharmacology and phytotherapy
3. Maral content
4. 20-Hydroxyecdysone
5. Biological effects of 20-hydroxyecdysone
6. Concluding remarks

1. Botanical classification and use in traditional medicine



Fig. Wikipedia

Already the ancient South Siberian settlers (as well as the ancient Romans who painted locomotives with minium¹) found that the red deer (*Cervus elaphus sibiricus*, Caspian red deer, олен-марал) usually feed after a long and exhausting winter the roots of a plant similar to thistle, maral (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin, sometimes also *Leuzea carthamoides* (Willd.) DC., *Cnicus carthamoides* Willd., *Stemmacantha carthamoides* (Willd.) Dittr.), endemic in Siberia, now cultivated all over the world, and thus consolidat-

ing their health. It has long been known among Siberians that this herb "rejuvenates" and helps maintain "well-being." Oriental medicine has used maral roots for thousands of years to suppress heat (according to traditional Chinese medicine (TCM)) and toxic swelling, inflammation, infection, as an antiviral and antibacterial agent; also to increase the production of urine and breast milk. They have also been used in kidney and lung disease², hepatitis or tonsillitis (angina)³. TCM knows this herbal drug as Lou Lu (漏芦 or 漏蘆, although sometimes it is the roots of similar plants such as *Echinops latifolius* Tausch. or *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC; the taxonomy of these plants is not simple^{4,5}). The TCM encyclopedia states that it "cleans heat" and "removes toxicity"; cures abscess and unblocks meridians, promotes lactation, relaxes tendons and unblocks the bloodstream. It is also indicated for breast pain and breast abscess with painful swelling, mole and sores; galactostasis (arrest of milk production), pain caused by moisture (according to TCM) and convulsions. It recommends an infusion of 5–9 g. It is not recommended for pregnant women.

2. Maral root in today's pharmacology and phytotherapy

At the end of summer and in autumn, mainly wire roots (*Leuzeae radix*, *Rhizoma cum radicibus Leuzeae*, sometimes referred to as *Radix Rhapontici*, or "Uniflower Swissscentaury Root") are processed and dried. These dried roots will be referred to as maral in the following text. The drug contains ecdysteroids, sterols and their esters, triterpenes, essential oils, hydrocarbons, polyines, tannins, coumarins, flavonoids and sesquiterpene lactones, thiophenes, anthocyanins, triacylglycerols, phenolic acids, fatty acids and *N*-feruloylserotonins^{6,7}.

Maral has been listed in the Russian Pharmacopoeia since 1961 and is used as a herbal drug in medicine and in our regions^{8,9}. An important supporter of its use is N. Timofeev¹⁰. The part used is the root, but the leaf can also be utilised. Demonstrates toning and immunostimulatory effects similar to ginseng. It stimulates mental activity, stimulates life processes, helps in the body's adaptation to stress, has a positive effect on the activity of the heart and blood vessels^{11,12}. An increase in proteosynthesis (sometimes referred to as an anabolic effect) is described^{13–15}, unlike androgenic steroid anabolics, it would not require physical activity along with administration. Elimination of chronic fatigue syndrome, reduction of nerve and muscle fatigue, improvement of memory utilization processes and improvement of attention are described¹⁶, anti-inflammatory

* The article uses "ecdysteroid" semi-trivial nomenclature for steroids

action¹⁷, use as a neurostimulator, aphrodisiac, and in general in mental and physical stress. It works very well in asthenia and depression, which predestines it for use in psychiatric and neurological practice. It has also been used successfully in the treatment of diabetes, especially milder forms. It supports digestion and eliminates anorexia; it is used for convalescence and headaches. It slightly increases blood pressure, but some clinical trials have shown antihypertensive effects. Good results have also been obtained in the treatment of patients with sexual impotence. It lowers blood sugar, fat and cholesterol levels, has a beneficial effect on liver function and on the cardiovascular system. Very interesting is the ability to facilitate the equipment of a dynamic stereotype, untrained for some time, improving learning and memory without side effects on the body. It is also used as a component of mixtures that support male sexual function¹⁸, possibly to increase the libido of boars¹⁹. It is not surprising that at the time of the coronavirus pandemic, e.g. maral extract as an antiviral and immunomodulatory agent²⁰ for the treatment of persons with COVID-19 infection has been investigated. The antimicrobial and

antioxidant effect of oil from maral roots has been demonstrated²¹.

Interesting results were recorded using ethyl acetate maral extract on tongue squamous cell carcinoma tumour lines (SCC-15)²². Similar results have been reported for the lung cancer line (Calu-1)²³. Maral extract in rats acted as a prophylactic for the development of radiation-induced tumours²⁴.

There are several warnings for using a maral. Pregnant and breastfeeding women (which is contrary to TCM) should avoid it for safety. People allergic to asteraceae plants should consider consulting a specialist. The maral can slow down blood clotting; therefore, min. 2 weeks before the planned operation²⁵ it should be avoided.

3. Maral content

The main constituents of maral are polyhydroxylated sterols called ecdysteroids (Fig. 1). Here we would like to draw attention to the very well-maintained Ecdybase data-

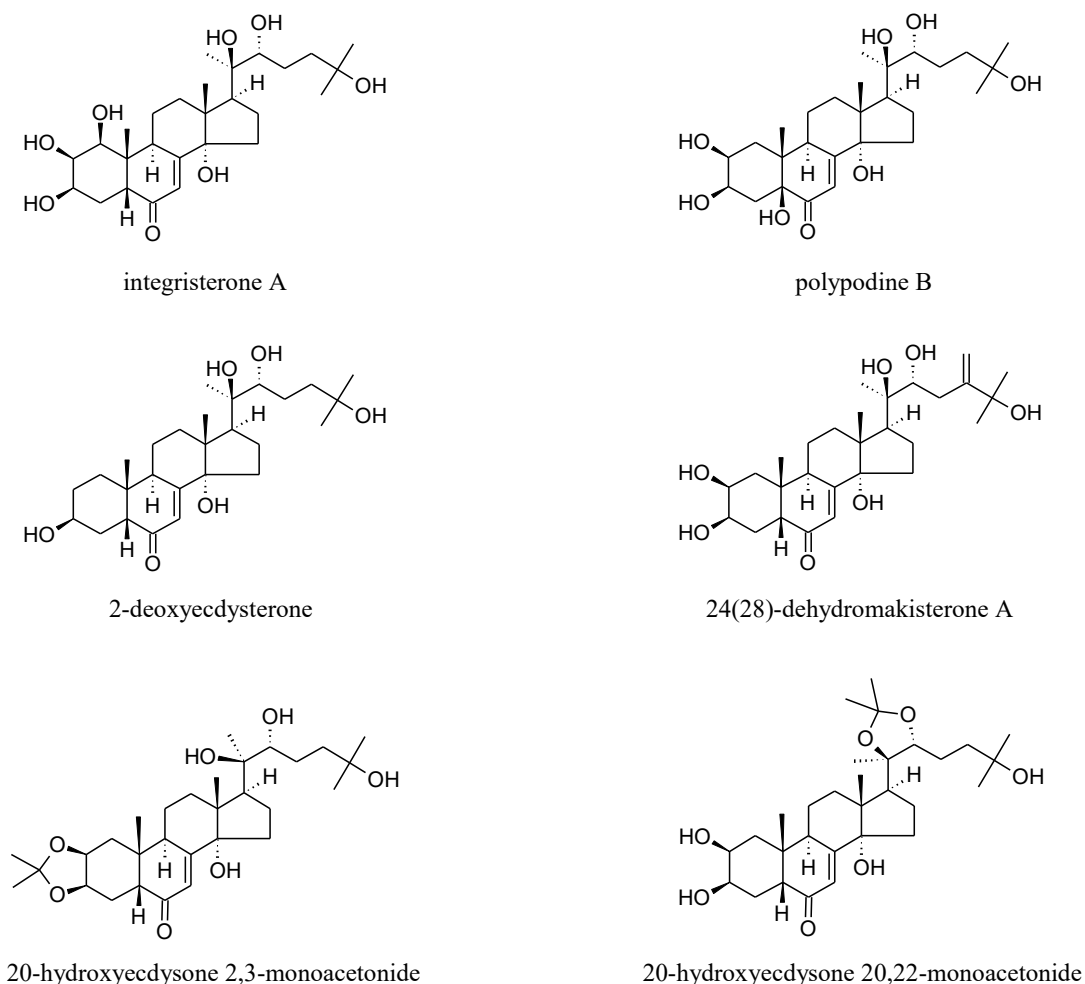


Fig. 1. Main maral ecdysteroids (except of 20-hydroxyecdysone)

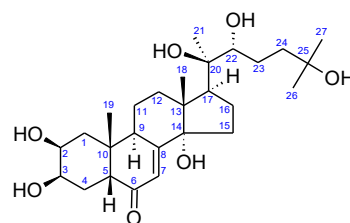
base²⁶, which contains more than 500 entries of both phytoecdysteroids and zoocodysteroids, some of which are hormones of insect moulting and arthropod metamorphoses.

Dried maral roots contain about 16 % protein, 2.5 % fat, 16 % fibre and 11 % minerals. The roots contain, in addition to ecdysteroids, a small amount of alkaloids, up to 0.9 % essential oil, 5–10 % tannins, 12–13 % inulin, resin, coumarins and flavonoids. It is possible to extract most of the substances from the plant in the form of a tincture, when the root is eluted with 50 to 60% ethanol²⁷. The major phytoecdysteroids from maral include 20-hydroxyecdysone, polypodine B, makisterone A, ajugasterone C, 20-hydroxyecdysone 2,3-acetonide, 20-hydroxyecdysone 2,3,20,22-acetonide, 20-hydroxyecdysone 2,3;20,22-diacetonide, polypodine B 20,22-acetonide, and isovitexirone^{28,29}. Later, a series of other minor ecdysteroids from the roots were isolated and identified *L. carthamoides*^{30,31}. Ecdybase gives different content ecdysteroids for *Rhaponticum carthamoides* and for *Leuzea carthamoides* so it is necessary to state their intersection (according to the alphabet): (5 α)-20-hydroxyecdysone (epiecdysterone), 14-epi-ponasterone and 22-glucoside, 15-hydroxyponasterone A and C, 1 β -hydroxymakisterone C, 20-hydroxyecdysone 2,3;20,22-diacetonide, 20-hydroxyecdysone 2,3-monoacetonide, 20-hydroxyecdysone 20,22-monoacetonide, 22-deoxy-28-hydroxymakisterone C, 22-oxo-20-hydroxyecdysone, 24(24¹)Z-dehydroamara-sterone B, 24(24¹)-dehydro-24²-hydroxymakisterone C, 24(28)-dehydromakisterone A, 24-hydroxy-24,28-dihydrocarthamosterone, 26-hydroxymakisterone C, 3-epi-20-hydroxyecdysone, ajugasterone C, carthamoleusterone, carthamosterone A and B, dacryhainansterone (5-deoxykaladasterone), inokosterone 20,22-acetonide, integristerone A, integristerone A 20,22-acetonide, isovitexirone, lesterone, leuzeasterone, makisterone A and C (podecdysone A, lemmasterone), polypodine B, polypodine B 20,22-acetonide, polypodine B 22-benzoate, poststerone, rapisterone B, C and D, rapisterone D 20-acetate, rubrosterone, taxisterone, turkesterone.

A number of related plants have a similar composition of ingredients, especially as regards the main ecdysteroids, and it can be said that the ability to produce ecdysteroids is broad in the plant kingdom, as they are thought to work e.g. as fire protection for plants. In general, many ecdysteroids are not found in plants and fungi grown for food, with the exception of quinoa and spinach; here, the anabolic activity of 20-hydroxyecdysone appears to be the essence of the physical fitness of the legendary Popeye³².

4. 20-Hydroxyecdysone

The most abundant and most frequently studied phytoecdysteroid is 20-hydroxyecdysone: (2 β ,3 β ,5 β ,22 R)-2,3,14,20,22,25-hexahydroxycholest-7-en-6-one. In the literature, we can find the substance under other names: (+)-20-hydroxyecdysone, (+)-ecdysterone, commisterone, crustecdysone, β -ecdysone, ecdysten, ecdysterone, ekdis-



20-hydroxyecdysone

ten, isoinokosterone, polypodine A, polypodine C, THE 7, viticosterone, 20E, 20-OHE.

20-Hydroxyecdysone is an important steroid insect hormone that regulates embryonic development, hatching, metamorphosis and reproduction of members of the Arthropoda strain. Its biochemistry in insects has been well studied. Its precursor ecdysone is synthesized from dietary cholesterol in the prothoracic glands of insects, is secreted into hemolymph and oxidized to 20E in peripheral tissues such as adipose tissue³³. The halloween genes that encode cytochrome P450 monooxygenases are involved in several steps in biosynthesis. 20-Hydroxyecdysone activates genes related to moulting and metamorphosis via the EcR/USP heterodimer, which belongs to the nuclear receptor superfamily (genomic action). It also modulates intracellular signalling cascades through specific transmembrane span GPCRs (non-genomic action). The main reactions contributing to its inactivation (metabolism) include epimerization, ecdysonic acid formation, phosphorylation, fatty acid acylation and glucosylation³⁴.

The biosynthesis of 20-hydroxyecdysone begins, e.g. in *Drosophila*, in cholesterol. Initially, cholesterol is modified by 7-desaturase to form 7-dehydrocholesterol. In the endoplasmic reticulum, it is further modified by cytochrome p450 307a1 to form diketol. Diketol can also spontaneously form 3 β ,5 β -ketodiol, which is modified in the endoplasmic reticulum by cytochrome p450 306a1 to form 3 β ,5 β -ketotriol. In mitochondria, 3 β ,5 β -ketotriol is then modified with cytochrome p450 302a1 to form 2-deoxyecdysone, and then cytochrome 315a1 to form ecdysone, which is oxidized to 20-hydroxyecdysone by ecdysone 20-monooxygenase in mitochondria³⁵. In plants (*Ajuga*) the biosynthesis is similar, but instead of 7-dehydrocholesterol it takes place via 3 β -hydroxy-5 β -cholest-7-en-6-one³⁶.

The sources of 20-hydroxyecdysone depend on the plant kingdom³⁷. Many species of plants (including seeds) can be used as its source, including fungi³⁸, mosses and ferns³⁹. It also occurs in the animal kingdom, such species as the silkworm, the crawfish *Jasus lalandii* and many arthropods and invertebrates, molluscs, parasitic worms²⁶ and the sea anemone *Zoanthus*⁴⁰. The highest content in the plant drug (almost 2 %) was found in the thistle-like plant *Serratula coronata* (*Asteraceae*)⁸. Our maral contains 0.02–0.4 % in the aboveground parts and 0.04–0.24 % of 20-hydroxyecdysone in the roots.

Despite 7 oxygen substitutions on the steroid skeleton, 20-hydroxyecdysone has low solubility in water (only

84 mg L⁻¹). The solubility is increased 105-fold by complexation with β -cyclodextrin⁴¹. It is much more soluble in alcohols (MeOH 75 g L⁻¹, EtOH 5 g L⁻¹ and 70% EtOH 61 g L⁻¹), like other hydroxylated steroids, it dissolves well in mixtures such as chloroform-MeOH (2:1, 32 g L⁻¹), ref.⁴². 20-Hydroxyecdysone used as emulsifier and surfactant⁴³.

Pure 20-hydroxyecdysone with a purity of up to 99 % can be bought in China today at a reasonable price. It is an isolated product of various species of *Cyanotis* (*Commelinaceae*). You need to pay attention to quality and request analytical data before buying.

5. Biological effects of 20-hydroxyecdysone

Ecdysterone toxicity is very low LD₅₀ (mouse) 6,4 g kg⁻¹ intraperitoneally⁴⁴ and >9 g kg⁻¹ orally⁴⁵, which allows its wide use. It is also sometimes referred to as legal doping not only in Eastern Europe^{46,47}.

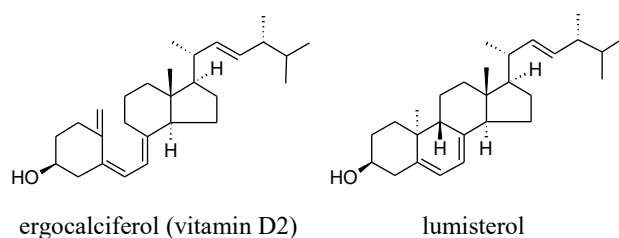
20-Hydroxyecdysone is one of the important adaptogens. Its administration can help to achieve a non-specific state of high resistance of the organism. The hypothetical mechanism of action of adaptogens are prostressors, which reduce the excessive increase in stress mediators during subsequent stress exposure¹⁶.

A comprehensive review of the use of 20-hydroxyecdysone in human medicine has recently been published⁴⁸. We will also list some of the effects in this review. 20-Hydroxyecdysone has been used to develop new approaches to the treatment of sarcopenia, Duchenne muscular dystrophy and other muscle wasting conditions^{8,49}, apparently to increase protein synthesis and skeletal muscle regeneration⁵⁰. Improving muscle status may be associated with an effect of increasing muscle ATP production⁵¹. In 2018, it was approved as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council⁵². The substance has been used in many studies to suppress the consequences of estrogen deficiency⁵³. The use of 20-hydroxyecdysone against filarial worms has been reported⁵⁴. In the years 2019–2020, clinical trials were also conducted to explore the possibility of improving the condition of prediabetics⁵⁵. In 2021, a clinical trial was started to improve respiratory function in patients with COVID-19 (ref.⁵⁶). It has been reported to improve metabolic and cardiovascular function in ovariectomized rats on a high fat and fructose diet⁵⁷, may act as a hepatoprotective agent⁵⁸ and immunoadjuvants⁵⁹. Its activity against dengue virus type 2 (DENV-2) has also been reported⁴⁰ and possibility of use in the treatment of beaver fever, giardiasis, infection in the small intestine caused by a parasite *Giardia lamblia*⁶⁰ and hymenolepiasis caused by the parasite *Hymenolepis*⁶¹. The effect on experimental arrhythmias, changes in hemodynamics and myocardial contractility produced by coronary artery occlusion was also studied⁶². The immunomodulatory properties of 20-hydroxyecdysone and its commonly available derivatives have not been demonstrated⁶³ but have been described by others^{64,65}. It has been shown to improve sexual function in men suffering from low sperm

count, poor sperm motility, erectile dysfunction or low libido during recovery from a heart attack⁶⁶. The use of ecdysteroids for the preparation of dermatological or cosmetic compositions against hair loss has been described⁶⁷ and to treat wounds⁶⁸.

Intensive research into the effects of 20-hydroxyecdysone on various tumors has been under way since 1979. One of the most interesting results is the research of 20-hydroxyecdysone to suppress the resistance of tumors to anticancer drugs^{69,70}, which was also observed for its synthetic derivatives^{71,72}.

In general, ecdysteroids can be classified as natural substances for which intensive research into cancer^{73,74} and leukemia⁷⁵ treatment is under way; interesting is the use of ecdysteroids to treat these diseases^{76,77} together with bufadienolides⁷⁸.



In 2019, 20-hydroxyecdysone was described as vitamin D1 (ref.⁷⁹). Vitamin D1 (CAS RN 520-91-2) has been described⁸⁰, since 1932, as equimolar mixture (complex) of ergocalciferol (vitamin D2) with lumisterol (stereoisomer of ergosterol with opposite configuration at carbons C-9 and C-10), what was declared⁸¹ also on the basis of the X-ray crystallography.

A hobbyist can buy a plush model of vitamin D from Giant Microbes for USD 9.95.



6. Concluding remarks

The healing, and especially adaptogenic, effects of teas, extracts and other products obtained from worm do not have to be based solely on their ecdysteroid-type constituents. Polyphenol-type constituents can also be other factual carriers of the effects. For example, lignan and feruloylserotonin derivatives obtained from seeds *L. carthamoides*⁸² showed anti-inflammatory effects in arthritis tests⁸³ or protective effects during oxidative stress in human neutrophils⁸⁴. Equally interesting is the proven possi-

bility of suppressing the perception of pain and a state of anxiety or restlessness in experimental laboratory animals^{85,86}. Effects of a similar type can significantly help in the adaptation of the organism to stress, especially after exhaustion of the organism by long-term hunger, physical exhaustion, or even extreme performance sports.

Modern approaches to so-called "repurposing", the use of approved drug substances to treat diseases for which they were not originally intended, is one of the ways to contribute cheaply and effectively to the general good in the medical sciences. When this is done with a natural substance obtained from renewable sources, which, moreover, has negligible toxicity, almost zero contraindications and which has been used by mankind for thousands of years is only good.

We present this paper as a text describing various interesting aspects of the chemistry of natural substances^{87,88} also because we want to react in this way to the amount of ideas, half-truths and nonsense that are spread around natural compounds today. It is clear that the study of natural substances, as substances from renewable sources, is one of the ways to contribute cheaply and effectively to the general good^{89,90}.

REFERENCES

- Žák K.: *Cesta do hlubin študákovy duše*, Karel Synek, Praha 1938.
- <https://www.meandqi.com/herb-database/maral-root>, downloaded 23. 2. 2021.
- Łotocka B., Geszprych A.: *Bot. J. Linn. Soc.* 144, 207 (2004).
- Vorobyeva A., Gorovoy P.: *Collectanea Botanica (Barcelona)* 29, 25 (2010).
- Holub J.: *Folia Geobot. Phytotax.* 8, 377 (1973).
- Kokoska L., Janovska D.: *Phytochemistry* 70, 842 (2009).
- Stránský K., Němec V., Sláma K.: *Fiziol. Rast. (Moscow)* 45, 333 (1998).
- Dinan L., Lafont R.: *J. Endocrinol.* 191, 1 (2006).
- Dinan L., Balducci C., Guibout L., Lafont R.: *Phytochem. Anal.* 31, 643 (2020).
- https://leuzea.ru/leuzea_ecdysteroids.htm, downloaded 27. 4. 2021.
- Varga E., Szendrei K., Hajdu Z., Hornok L., Csaki G.: *Herba Hungarica* 25, 115 (1986).
- https://ru.wikipedia.org/wiki/Рапонтикум_сафлоровидный, downloaded 21. 2. 2021.
- Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathova A.: *Experientia* 52, 702 (1996).
- Bathori M., Toth N., Hunyadi A., Marki A., Zador E.: *Curr. Med. Chem.* 15, 75 (2008).
- Parr M. K., Botrè F., Naß A., Hengevoss J., Diel P., Wolber G.: *Biol. Sport* 32, 169 (2015).
- Volodini V. V., Sidorova Y. S., Mazo V. K.: *Voprosy Pitaniya* 82, 24 (2013).
- Peschel W., Kump A., Prieto J. M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 63, 1483 (2011).
- Buraga L. P., Batchaev A. M., Dzhanibekova E. M.: *Russ. RU 2367465 C1 20090920* (2009).
- Rozkot M., Opletal L., Čerovský J., Frydrychová S., Lustyková A.: *Czech. CZ 308282 B6* (2020).
- Babich O., Sukhikh S., Prosekov A., Asyakina L., Ivanova S.: *Pharmaceuticals* 13, 313 (2020).
- Skala E. and 9 co-authors: *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016, 8505384.
- Chen H., Wang C., Qi M., Ge L., Tian Z., Li J., Zhang M., Wang M., Huang L., Tang X.: *Front. Pharmacol.* 8, 870/1 (2017).
- Martucciello S., Paoletta G., Muzashvili T., Skhirtladze A., Pizza C., Caputo I., Piacente S.: *Chem.-Biol. Interact.* 279, 43 (2018).
- Ivanov S. D., Bespalov V. G., Semenov A. L., Kovan'ko E. G., Aleksandrov V. A.: *Bull. Exper. Biol. Med.* 160, 705 (2016).
- <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1467/maral-root>, downloaded 23. 2. 2021.
- Lafont R., Harmatha J., Marion-Poll F., Dinan L., Wilson I. D.: *The Ecdysone Handbook*, 3rd edition, on-line, <http://ecdibase.org>, downloaded 23. 2. 2021.
- https://www2.zf.jcu.cz/~moudry/databaze/leuzea_saflorova.htm, downloaded 23. 2. 2021.
- Bastaev U. A., Abubakirov N. K.: *Chem. Nat. Compd.* 23, 565 (1987).
- Piš J., Buděšínský M., Vokáč K., Laudová V., Harmatha J.: *Phytochemistry* 37, 707 (1994).
- Vokáč K., Buděšínský M., Harmatha J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 67, 124 (2002).
- Buděšínský M., Vokáč K., Harmatha J., Cvačka J.: *Steroids* 73, 502 (2008).
- Hunyadi A., Herke I., Lengyel K., Báthori M., Kele Z., Simon A., Tóth G., Szendrei K.: *Sci. Rep.* 6: 37322 (2016).
- Karlson P.: *Mode of Action of Ecdysones*, in book: *Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophyly* (Burdette W. J., ed.), Springer, Berlin 1974.
- Nakagawa Y., Sonobe H., in book: *Handbook of Hormones: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research* (Takei Y., Ando H., Tsutsui K., ed.), p. 557. Elsevier, Oxford 2016.
- PathBank*, <https://pathbank.org/view/SMP0121061>, též <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pathway/PathBank:SMP0121061>, downloaded 27. 2. 2021.
- Fujimoto Y., Maeda I., Ohyama K., Hikiba J., Kataoka H.: *Phytochemistry* 111, 59 (2015).
- Dinan L., Harmatha J., Volodin V., Lafont R., in book: *Ecdysone: Structures and Functions*, chapt. 1, p. 3. Springer, Dordrecht 2009.
- Vokáč K., Buděšínský M., Harmatha J., Kohoutová J.: *Phytochemistry* 49, 2109 (1998).
- Takemoto T., Okuyama T., Arihara S., Hikino Y., Hikino H.: *Chem. Pharm. Bull.* 17, 1973 (1969).
- Cheng Y.-B., Lee J.-C., Lo I.-W., Chen S.-R., Hu H.-C., Wu Y.-H., Wu Y.-C., Chang F.-R.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 2344 (2016).
- Temirgazyev B. S. and 9 co-authors: *Steroids* 147, 37

- (2019).
42. Mamatkhanov A. U., Shamsutdinov M. R. I., Shakirov T. T.: *Khim. Prir. Soedin.* 1980, 528.
 43. *Human Metabolome Database*; <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0030180>, downloaded 27. 2. 2021.
 44. ACD/Labs: Percepta, Toronto, release 2020.2.0 (2021).
 45. Matsuda H., Kawaba K., Yamamoto Y.: *Nippon Yakurigaku Zasshi* 66, 551 (1970).
 46. Waller C. C., McLeod M. D.: *Drug Test. Anal.* 9, 1304 (2017).
 47. Parr M. K., Botrè F., Naß A., Hengevoss J., Diel P., Wolber G.: *Biol. Sport* 32, 169 (2015).
 48. Dinan L., Dih W., Veillet S. Lafont R.: *Biomedicines* 9, 492 (2021).
 49. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004602-94>, downloaded 27. 2. 2021.
 50. Hirunsai M., Yimlamai T. Suksamrarn A.: *In Vivo* 30, 869 (2016).
 51. Kholodova I. D., Tugai V. A., Zimina V. P.: *Ukr. Biokhim. Zh.* 69, 3 (1997).
 52. Commission implementing decision C(2018)4175 (final) from 27. 6. 2018.
 53. Puri P., Wuttke W., Seidlova-Wuttke D.: *Planta Medica* 78, 109 (2012).
 54. Mhashilkar A. S., Vankayala S. L., Liu C., Kearns F., Mehrotra P., Tzertzinis G., Palli S. R., Woodcock H. L., Unnasch T. R.: *PLoS Neglected Trop. Dis.* 10, e0004772 (2016).
 55. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03906201>, downloaded 27. 2. 2021.
 56. Dih W. and 16 co-authors: *Trials* 22, 42 (2021).
 57. Buniam J., Chukijrungrat N., Rattanavichit Y., Surapongchai J., Weerachayaphorn J., Bupha-Intr T., Vitoon S.: *BMC Complementary Med. Ther.* 20, 140 (2020).
 58. Zhang, L., Xia X., Ma J., Zhang D., Liu Q., Hua C., Wang X., Zhang Q., Liu R.: *Zhongguo Linchuang Yanjiu* 28, 981 (2015).
 59. Kuz'mitskii B. B., Golubeva M. B., Konoplia N. A., Kovganko N. V., Akhrem A. A.: *Farmakologiya i Toksikologiya* 53, 20 (1990).
 60. Osipova S. O., Islamova Z. I., Syrov V. N., Badalova N. S., Khushbaktova Z. A.: *Meditsinskaia Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni* 2002, 29.
 61. Makhmudova L. B.: *Meditsinskaia Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni* 2012, 45.
 62. Kurmukov A. G., Ermishina O. A.: *Farmakologiya i Toksikologiya* 54, 27 (1991).
 63. Harmatha J., Vokáč K., Kmoníčková E., Zidek Z.: *Steroids* 73, 466 (2008).
 64. Chiang H. C., Wang J. J., Wu R. T.: *Anticancer Res.* 12, 1475 (1992).
 65. Shakhmurova G. A., Syrov V. N., Khushbaktova Z. A.: *Pharm. Chem. J.* 44, 7 (2010).
 66. Mirzaev Y. R., Syrov V. N., Krushev S. A., Iskanderova S. D.: *Eksp. Klin. Farmakol.* 63, 35 (2000).
 67. Bernard B., Gautier B. (L'Oreal SA): US20050137175A1 (2003).
 68. Ramazanov N. S., Bobayev I. D., Yusupova U., Aliyeva N., Egamova F. R., Yuldasheva N. K., Syrov V. N.: *Nat. Prod. Res.* 31, 593 (2017).
 69. Lesma G., Luraghi A., Rainoldi G., Mattiuzzo E., Bortolozzi R., Viola G., Silvani A.: *Synthesis (Stuttgart)* 48, 3907 (2016).
 70. Bortolozzi R., Luraghi A., Mattiuzzo E., Sacchetti A., Silvani A., Viola G.: *J. Nat. Prod.* 83, 2434 (2020).
 71. Martins A., Csabi J., Balazs A., Kitka D., Amaral L., Molnar J., Simon A., Toth G., Hunyadi A.: *Molecules* 18, 15255 (2013).
 72. Martins A., Toth N., Vanyolos A., Beni Z., Zupko I., Molnar J., Bathori M., Hunyadi A.: *J. Med. Chem.* 55, 5034 (2012).
 73. Ling T. T., Lang W. H., Maier J., Centurion M. Q., Rivas F.: *Molecules* 24, 2012 (2019).
 74. Gaube F., Wölfl S., Pusch L., Werner U., Kroll T. C., Schrenk D., Hartmann R. W., Hamburger M.: *Planta Med.* 74, 1701 (2008).
 75. Skala E., Synowiec E., Kowalczyk T., Sliwinski T., Sitarek P.: *Oxid. Med. Cell Longevity* 2018, 8198652.
 76. Yokosuka A., Inomata M., Yoshizawa Y., Iguchi T., Mimaki Y.: *J. Nat. Med. Early Access* 75, 393 (2021).
 77. Jurášek M., Opletal L., Kmoníčková E., Drašar P.: *Chem. Listy* 115, 363 (2021).
 78. Bejček J., Spiwok W., Kmoníčková E., Ruml T., Rimpelová S.: *Chem. Listy* 115, 4 (2021).
 79. Sláma K.: *Eur. J. Entomol.* 116, 16 (2019).
 80. Windaus A., Dithmar K., Fernholz E.: *Liebigs Ann.* 493, 259 (1932).
 81. Tan E. S., Tham F. S., Okamura W. H.: *Chem. Commun.* 2000, 2345.
 82. Harmatha J., Buděšinský M., Vokáč K., Pavlík M., Grüner K., Laudová V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 72, 334 (2007).
 83. Kuncirova V., Ponist S., Mihalova D., Drafi F., Nosal R., Acquaviva A., Gardi C., Harmatha J., Hradkova I., Bauerova K.: *Fundam. Clin. Pharmacol.* 28, 616 (2014).
 84. Nosal R., Perečko T., Jančinová V., Drábiková K., Harmatha J., K Svitekova K.: *Neuroendocrinol. Lett.* 31, Suppl. 2, 69 (2010).
 85. Yamamotová A., Pometlová M., Vaculín Š., Harmatha J., Rokyta R.: *Psychiatrie* 7, Suppl 3, 55 (2003).
 86. Yamamotová A., Pometlová M., Harmatha J., Rašková H., Rokyta R.: *J. Ethnopharmacol.* 112, 368 (2007).
 87. Jurášek M., Opletal L., Drašar P.: *Chem. Listy* 115, 458 (2021).
 88. Přerovská T., Benešová E., Lipovová P.: *Chem. Listy* 115, 171 (2021).
 89. Kaczorová D., Béres T., Zeljković S. C., Bjelková M., Kuchař M., Tarkowski A. P.: *Chem. Listy* 114, 277 (2020).
 90. Rádl S.: *Chem. Listy* 115, 246 (2021).

Abstract

Rhaponticum carthamoides, maral root, is being used, namely in Orient, for centuries. The focus of interest of medicinal chemists has recently been pointed to its chemical components, namely 20-hydroxyecdysone, a herbal drug with very low toxicity. It is registered in the EU to cure, e.g., Duchenne muscular dystrophy. Moreover, being recognised as an adaptogen, it has been in use to cure pre-diabetes and can be classified as a natural substance, for which intensive research into cancer and leukaemia treatment is running, in some cases together with bufadienolides. Ecdysteroids also have the ability to affect drug resistance in the treatment of tumours. The paper brings the digest of the most interesting information, mainly from the human health research.