

УДК 615.32: 547.9

**ФЛАВОНОИДЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ****Куркин В.А., Куркина А.В., Авдеева Е.В.***ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru*

В настоящей работе рассматриваются флавоноиды лекарственных растений, обладающие широким спектром биологической активности. На основе результатов фармакогностических, химических, аналитических, технологических и фармакологических исследований создана классификация флавоноидосодержащих фармакопейных растений, позволяющая учитывать всю совокупность биологически активных соединений с точки зрения биологической активности, стандартизации и технологии получения лекарственных препаратов. Разработаны методологические подходы к созданию и стандартизации антиоксидантных, гепатопротекторных, желчегонных, диуретических и нейротропных фитопрепаратов на основе лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды. Обосновано использование в методиках качественного и количественного анализа сырья и препаратов, содержащих преимущественно флаваноны (перца водяного трава), халконы (бессмертника песчаного цветки), флавоны (пижмы обыкновенной цветки, полыни эстрагон трава), флавонолы (горца почечуйного трава, боярышника кроваво-красного цветки и плоды, гинкго двуплостного листа, липы цветки, зрвы шерстистой трава, репешка аптечного трава), антоцианы (василька синего цветки), соответствующих Государственных стандартных образцов изосалипурпоза (халкон), пиностробина (флаванон), цинарозид (флаван), гиперозид и рутина (флавонолы), цианидин-3-О-глюкозида (антоцианы).

Ключевые слова: фармация, фармакогнозия, лекарственные растения, лекарственное растительное сырье, фитопрепараты, флавоноиды, стандартизация, биологически активные соединения

**THE FLAVONOIDS AS BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS
OF MEDICINAL PLANTS****Kurkin V.A., Kurkina A.V., Avdeeva E.V.***Samara State Medical University, Samara, e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru*

In the present paper are considered the flavonoids of medicinal plants, which have a wide spectrum of biological activity. Based on the results of pharmacognostical, chemical, analytical, technological and pharmacological investigations there was developed the classification of flavonoid-containing pharmacopoeial plants, which takes into account the whole composition of biologically active compounds from the point of view of biological activity, standardization and technologies for obtaining of medicinal preparations. There were carried out the methodological approaches to the creation and standardization of antioxidant, hepatoprotective, choleric, diuretic and neurotropic phytopharmaceuticals from herbal materials, containing flavonoids. There was substantiated the using in methods of qualitative and quantitative analysis of herbal materials and preparations containing predominantly flavanones (herb of *Polygonum hydropiper* L.) chalcones [flowers of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench.], flavones (flowers of *Tanacetum vulgare* L., herb of *Artemisia dracuncululus* L.), flavonols (herb of *Polygonum persicaria* L., flowers and fruits of *Crataegus sanguinea* Pall., folia of *Ginkgo biloba* L., flowers of *Tilia cordata* Mill., herb of *Aerva lanata* L., herb of *Agrimonia eupatoria* L.), anthocyanins (flowers of *Centaurea cyanus* L.), relevant State standard samples of isosalipurposide (chalcone), pinostrobin (flavanone), cynaroside (flavone), hyperoside and rutin (flavonols), cyanidin-3-O-glucoside (anthocyanins).

Keywords: pharmacy, pharmacognosy, medicinal plants, herbal materials, phytopharmaceuticals, biologically active compounds, flavonoids, standardization

Одним из перспективных источников фитопрепаратов считаются лекарственные растения, содержащие флавоноиды, которые в силу широкого распространения в растениях и большого структурного разнообразия в настоящее время находятся в центре внимания исследователей в области фармакогнозии, фармации и медицины [1–3, 8–11]. Флавоноиды – наиболее многочисленный класс природных фенольных соединений, для которых характерно структурное многообразие, высокая и разносторонняя активность и малая токсичность. Широкая амплитуда биологической активности флавоноидов связана с многообразием их химических структур и вытекающих из них различных физико-

химических свойств. Этот интерес связан с тем обстоятельством, что флавоноиды, будучи эволюционно адекватными организму человека, обуславливают антиоксидантные, ангиопротекторные, гепатопротекторные, желчегонные, диуретические, нейротропные и другие важнейшие фармакологические свойства [1, 5–13]. Причем именно вышеперечисленные фармакологические эффекты в наибольшей степени привлекают ученых в области создания новых растительных лекарственных препаратов.

При этом важно отметить, что только за последние 10–15 лет число фармакопейных растений, содержащих флавоноиды, увеличилось с 11 до 30 видов [4, 6, 8]. Вместе с тем созданию лекарственных препаратов

на основе флавоноидных растений препятствует недостаточная степень изученности их химического состава, зависимостей в ряду «химическая структура – спектральные характеристики» и «компонентный состав – фармакологические свойства». Это приводит к отсутствию системного подхода в трактовке совокупной значимости действующих веществ в плане проявления фармакологических эффектов, а также научно обоснованных технологий получения и анализа лекарственных средств. Кроме того, в настоящее время остро стоит проблема объективной стандартизации сырья лекарственных растений и фитопрепаратов, содержащих флавоноиды, поскольку во многих случаях в методиках анализа отсутствует доказательная база или же не используются современные инструментальные возможности. В этом контексте весьма актуальной проблемой является совершенствование имеющейся нормативной документации, а также разработка новых стандартов качества на ЛРС, лекарственные субстанции и препараты, особенно в связи с подготовкой к изданию Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания.

Цель настоящих исследований – разработка методологических подходов к созданию и стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов, содержащих флавоноиды.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования служили фармакопейные растения, лекарственное растительное сырье, флавоноиды, выделенные из ЛРС. При этом исследовали цветки бессмертника песчаного

[*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.], цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), траву эрвы шерстистой (*Aerva lanata* L.), цветки василька синего (*Centaurea cyanus* L.), траву полыни эстрагон (*Artemisia dracunculul* L.), траву горца почечуйного (*Polygonum persicaria* L.), траву перца водяного (*Polygonum hydropiper* L.), листья гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.), траву репешка аптечного (*Agrimonia eupatoria* L.), плоды и цветки боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.), цветки липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.).

В работе использованы тонкослойная хроматография, колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, ¹H-ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, различные химические превращения. ¹H-ЯМР-спектры получали на приборах «Bruker AM 300» (300 МГц), масс-спектры снимали на масс-спектрометре «Kratos MS-30», регистрацию УФ-спектров проводили с помощью спектрофотометра «Specord 40» (Analytik Jena). Воздушно-сухое растительное сырье подвергали исчерпывающему экстрагированию 70% спиртом этиловым, полученные водно-спиртовые экстракты упаривали под вакуумом до густого остатка и далее подвергали хроматографическому разделению на силикагеле L 40/100. Контроль за разделением веществ осуществляли с помощью ТСХ-анализа на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» в системах хлороформ-этанол (9:1), хлороформ-этанол-вода (26:16:3), а также *n*-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (4:1:2).

Результаты исследования и их обсуждение

С целью систематизации фармакопейных растений, содержащих флавоноиды, нами разработана классификация (таблица), позволяющая учитывать всю совокупность биологически активных соединений (БАС) с точки зрения биологической активности, стандартизации и технологии получения лекарственных препаратов.

Классификация фармакопейных растений, содержащих флавоноиды

№ п/п	Наименование группы фармакопейных растений	Наименование лекарственного растения
1	2	3
1.	Фармакопейные растения, содержащие флавоноиды в качестве ведущей группы БАС	Бархат амурский, бессмертник песчаный, бессмертник итальянский, боярышник кроваво-красный, бузина черная, василек синий, володушка многожилчатая, володушка круглолистная, гибискус сабдариффа, гинкго двулопастный, горец перечный, горец почечуйный, горец птичий, гречиха посевная, датиска коноплевая, десмодиум канадский, зверобой продырявленный, зверобой пятнистый, земляника лесная, золотарник канадский, лабазник вязолистный, лапчатка серебристая, леспедеца двухцветная, леспедеца копеечниковая, лимон, расторопша пятнистая, овес посевной, очиток большой, репешок аптечный, солянка холмовая, софора японская, стальник полевой, фасоль обыкновенная, фиалка трехцветная, хвощ полевой шлемник байкальский, эрва шерстистая
2.	Фармакопейные эфиромасличные растения, содержащие флавоноиды	Арника горная, береза повислая, береза бородавчатая, липа сердцевидная, мята перечная, пижма обыкновенная, полынь эстрагон, ромашка аптечная, ромашка душистая, тополь черный, тысячелистник обыкновенный

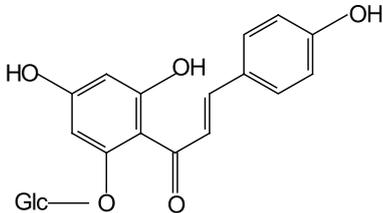
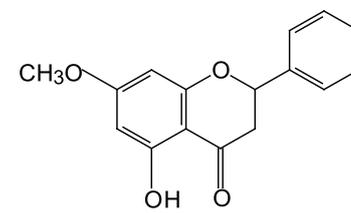
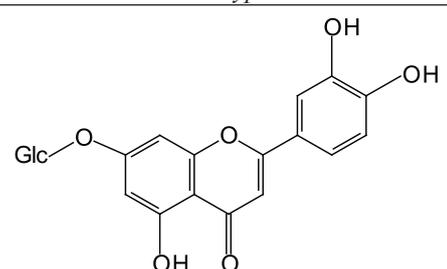
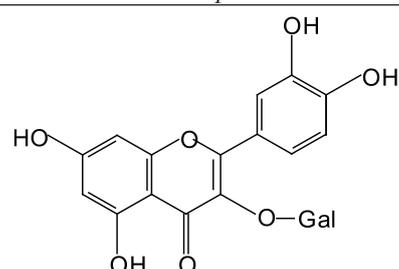
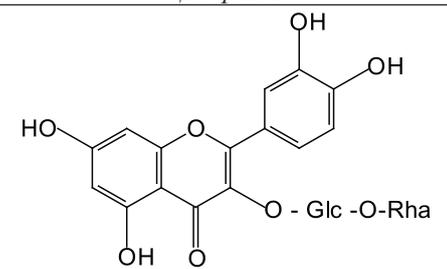
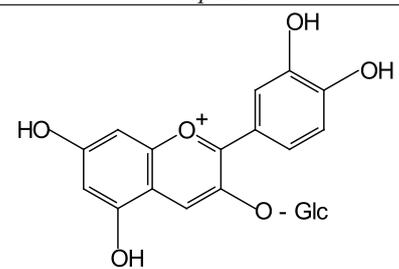
Окончание таблицы

1	2	3
3.	Фармакопейные растения, содержащие горечи и флавоноиды	Одуванчик лекарственный, пустырник пятилопастный, трилистник водяной
4.	Фармакопейные растения, содержащие сапонины и флавоноиды	Астрагал шерстистоцветковый, каштан конский обыкновенный, солодка голая, солодка уральская
5.	Фармакопейные растения, содержащие витамины и флавоноиды	Арония черноплодная, календула лекарственная, смородина черная, сушеница топяная, череда трехраздельная, шиповник коричный, шиповник собачий
6.	Фармакопейные растения, содержащие простые фенолы и флавоноиды	Ива остролистная
7.	Фармакопейные растения, содержащие дубильные вещества и флавоноиды	Сабельник болотный, скумпия кожевенная, черемуха обыкновенная, черника обыкновенная
8.	Фармакопейные алкалоидоносные растения, содержащие флавоноиды	Пассифлора инкарнатная, чай китайский, чистотел большой

В соответствии с данной классификацией в первой группе находятся лекарственные растения, содержащие флавоноиды в качестве ведущей группы БАС. В группах 2-8 флавоноиды выступают второй группы БАС, причем в данном случае акцент сделан не только на вкладе флавоноидов в фармакологический эффект, но и на их использовании в качестве критерия подлинности, качества сырья, а также как источника получения лекарственных средств.

На основе результатов сравнительного изучения химического состава сы-

рья и лекарственных препаратов фармакопейных растений научно обоснованы методологические подходы к стандартизации ЛРС, содержащего флаваноны, халконы, флавоны, флавонолы, антоцианы, наиболее широко распространенные в растениях. Эти подходы заключаются в комплексном и обоснованном использовании методов ТСХ, ВЭЖХ, спектрофотометрии и использовании соответствующих ГСО (изосалипурпозид, пиностробин, цинарозид, гиперозид, рутин, цианидин-3-О-глюкозид).

 <p style="text-align: center;"><i>Изосалипурпозид</i></p>	 <p style="text-align: center;"><i>Пиностробин</i></p>
 <p style="text-align: center;"><i>Цинарозид</i></p>	 <p style="text-align: center;"><i>Гиперозид</i></p>
 <p style="text-align: center;"><i>Рутин</i></p>	 <p style="text-align: center;"><i>Цианидин-3-О-глюкозид</i></p>

Обосновано использование в методах качественного и количественного анализа сырья и препаратов, содержащих преимущественно флаваноны (перца водяного трава), халконы (бессмертника песчаного цветки), флавоны (пижмы обыкновенной цветки, полыни эстрагон трава), флавонолы (горца почечуйного трава, боярышника кроваво-красного цветки и плоды, липы цветки, эрвы шерстистой трава, репешка аптечного трава), антоцианы (василька синего цветки), соответствующих ГСО изо-салипурпозид (халкон), пиностробина (флаванон), цинарозид (флавонол), гиперозид и рутина (флавонолы), цианидин-3-О-глюкозида (антоцианы).

На основе результатов фармакогно-стических, химических, технологических и фармакологических исследований сырья флавоноидосодержащих фармакопейных растений обоснована целесообразность создания антиоксидантных, гепатопротекторных, диуретических, ноотропных, анксиолитических фитопрепаратов, в том числе импортозамещающих лекарственных средств.

Особого внимания заслуживают нейротропные свойства флавоноидов, которые стали привлекать исследователей сравнительно недавно. Среди фармакопейных растений, содержащих флавоноиды, в качестве источника нейротропных лекарственных препаратов применяются два вида – зверобой продырявленный и гинкго двулопастный [4–6, 8]. При изучении флавоноидов листьев гинкго двулопастного выявлено, что вклад в ноотропную активность вносит гинкгетин, являющийся одним из характерных и диагностических компонентов сырья данного растения [8]. Впервые обнаружена анксиолитическая активность для лекарственного препарата «Гинкго двулопастного настойка», при этом показана значимость всего флавоноидного комплекса листьев гинкго двулопастного для проявления наиболее полного спектра нейротропной активности.

Уточнен характер антиоксидантного действия для индивидуальных соединений, относящихся к разным классификационным группам флавоноидов, на ферментативные и неферментативные звенья антиоксидантной защиты, что позволило сформулировать рекомендации по созданию комбинированных гепатопротекторных лекарственных препаратов, в случае которых антиоксидантная составляющая актуальной в плане проявления терапевтического эффекта. При этом необходимо отметить, что именно благодаря изучению воздействия флавоноидов, а именно фла-

волигнанов плодов расторопши пятнистой [3, 7] на функцию печени, особенно гепатоцитов, появилось понятие «гепатопротекторные свойства» и, как следствие, фармакологическая группа – гепатопротекторы, причем произошло это сравнительно недавно – в 90-е годы XX столетия [3, 4, 6].

В ходе исследований выявлены также особенности влияния на выделительную функцию почек водных и водно-спиртовых извлечений. Проведено сравнительное исследование диуретической активности водно-спиртовых извлечений из листьев толокнянки обыкновенной (препараты сравнения), травы эрвы шерстистой, цветков пижмы обыкновенной, травы репешка аптечного и цветков бессмертника песчаного. Установлено, что настой и препарат «Эрвы шерстистой настойка» обладают быстрым развитием диуретического эффекта и короткой продолжительностью действия. Для препаратов «Пижмы настойка» и «Бессмертника песчаного настойка», а также соответствующих настоев характерно быстрое развитие эффекта и длительное диуретическое действие, тогда как в случае препарата «Толокнянки настойка» наблюдается длительный латентный период в сочетании с продолжительным диуретическим действием.

Выводы

Результаты проведенных исследований позволили создать методологическую базу для совершенствования стандартизации ЛРС, содержащего флавоноиды, а также расширить возможности целенаправленного поиска новых сырьевых источников для получения эффективных отечественных фитопрепаратов и лекарственных субстанций с антиоксидантной, диуретической, ноотропной и анксиолитической активностью. Внедрение результатов данных исследований будет способствовать успешной реализации Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, одним из главных приоритетов которой является разработка новых конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных препаратов, в том числе растительного происхождения.

Список литературы

1. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. – Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. – 232 с.
2. Куркин В.А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений // Фармация. – 2002. – Т. 50. – № 2. – С. 8–16.
3. Куркин В.А. Расторопша пятнистая – источник лекарственных средств (обзор) // Химико-фармац. журнал. – 2003. – Т. 37. – № 4. – С. 27–41.

4. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). – 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. – 1239 с.

5. Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Зверобой: итоги и перспективы создания лекарственных средств: монография. – Самара: ГОУ ВПО «СамГМУ»; ООО «Офорт», 2008. – 127 с.

6. Куркин В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. – 963 с.

7. Куркин В.А. Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Рыжов В.М., Попова Л.Л., Грядун П.Е. Расторопша пятнистая: монография. – Самара: ГОУ ВПО «СамГМУ»; ООО «Офорт», 2010. – 118 с.

8. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография. – Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2012. – 290 с.

9. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов (химия, биохимия, фармакология): руководство для врачей. – СПб., 2010. – 428 с.

10. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.

11. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications / Edited by Øyvind M. Andersen and Kenneth R. Markham. – Boca Raton; London; New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2006. – 1197 p.

12. The Flavonoids: Advances in Research. Ed. by Harborne J.B., Mabry T.J. – London; New York: Chapman and Hall., 1982. – 744 p.

13. Wagner H. Pharmazeutische Biologie. Drogen und ihre Inhaltsstoffe. Stuttgart-New York: Gustav Fischer Verlag, 1993. – 522 p.

References

1. Korul'kin D.Yu., Abilov Zh.A., Muzychkina R.A., Tolstikov G.A. Prirodnye flavonoidy. Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo «Geo», 2007. 232 p.

2. Kurkin V.A. Sovremennye aspekty khimicheskoi klassifikatsii biologicheskii aktivnykh soedinenii // *Pharmaciya*, 2002. Tom. 50, no. 2, pp. 8–16.

3. Kurkin V.A. Farmakognozija: Uchebnik dlja studentov farmacevticheskikh vuzov (fakul'tetov). 2-e izd., pererab. i dop., Samara, 2007, 1239 p.

4. Kurkin V.A. Rastoropsha pyatnistaya – istochnik lekarstvennykh sredstv (obzor) // *Khimiko-farmats. zhurnal*. 2003. Tom. 37, no 4. pp. 27–41.

5. Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E. Zveroboi: itogi I perspektivy sozdaniya lekarstvennykh sredstv: Monografiya. Samara: GOU VPO «SamGMU»; ООО «Ofort», 2008. 127 p.

6. Kurkin V.A. Osnovy fitoterapii: Uchebnoe posobie dlja studentov farmacevticheskikh vuzov. – Samara: ООО «Ofort», GOU VPO «SamGMU», 2009. 963 p.

7. Kurkin V.A., Zapesochnaya G.G., Avdeeva E.V., Ryzhov V.M., Popova L.L., Gryadunov P.E. Rastoropsha pyatnistaya: Monografiya. Samara: GOU VPO «SamGMU»; ООО «Ofort», 2010. 118 p.

8. Kurkina A.V. Flavonoidy farmakopeinykh rastenii: Monografiya. Samara: ООО «Ofort», GBOU VPO SamGMU Minzdravsotsrazvitiya Rossii, 2012. 290 p.

9. Makarova M.N., Makarov V.G. Molekulyarnaya biologiya flavonoidov (khimiya, biokhimiya, farmakologiya): Rukovodstvo dlja vrachei. SPb., 2010. 428 p.

10. Murav'eva D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. *Farmakognozija*: Uchebnik. M.: Medicina, 2002. 656 p.

11. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications / Edited by Øyvind M. Andersen and Kenneth R. Markham. Boca Raton; London; New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2006. 1197 p.

12. The Flavonoids: Advances in Research. Ed. by Harborne J.B., Mabry T.J. – London; New York: Chapman and Hall., 1982. 744 p.

13. Wagner H. Pharmazeutische Biologie. Drogen und ihre Inhaltsstoffe. Stuttgart-New York: Gustav Fischer Verlag, 1993. 522 p.

Рецензенты:

Первушкин С.В., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара;

Дубищев А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 17.01.2014.