УДК 615.32: 547.9

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ КАК ИСТОЧНИК ИМПОРТОЗАМЕЩАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Куркин В.А.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

В настоящей работе обсуждаются результаты исследований лекарственных растений, представляющих наибольший интерес в плане источника адаптогенных, тонизирующих, ноотропных, антидепрессантных, анксиолитических, иммуномодулирующих, гепатопротекторных и антиоксидантных препаратов. На основе результатов физико-химических, спектральных и фармакологических исследований фенилпропаноидов и флавоноидов, содержащихся в лекарственных растениях, обоснована целесообразность создания импортозамещающих растительных препаратов. Перспективным источником лекарственных препаратов вышеперечисленного спектра фармакологической активности являются корневища родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), кора сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* L.), корневища элеутерококка колючего [*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.], плоды лимонника китайского (*Schizandra chinensis* Baill.), трава мелиссы лекарственной (*Melissa officinalis* L.), цветки лаванды колосовой (*Lavandula spica* L.), листья гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.), трава зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.), трава зверобоя пятнистого (*Hypericum maculatum* Grantz.), плоды расторопши пятнистой [*Silybum marianum* (L.) Gaertn.], трава эхинацеи пурпурной [*Echinacea purpurea* (L.) Moench.], кора ивы остролистной (*Salix acutifolia* Willd.), листья березы бородавчатой (*Betula verrucosa* Ehrh.), корни солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L., трава гречихи посевной (*Fagopyrum sagittatum* Gilib.), плоды черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.). Предложены новые подходы к химической стандартизации сырья лекарственных растений и фитопрепаратов, а также разработаны методики качественного и количественного анализа с использованием стандартных образцов силибина, рутина, гиперозида, ликуразида, изосалипурпозида, цианидина-3-О-глюкозида, розавина, триандрина, сирингина (элеутерозид В), розмариновой кислоты, цикориевой кислоты, гамма-схизандрина, лавандозида.

Ключевые слова: лекарственные растения, сырье, фенилпропаноиды, флавоноиды, препараты, стандартизация, адаптогенная, тонизирующая, ноотропная, антидепрессаентная, анксиолитическая, иммуномодулирующая, гепатопротекторная, антиоксидантная активность

THE MEDICINAL PLANTS AS THE SOURCES OF DOMESTIC PREPARATIONS

Kurkin V.A.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

In the present paper are discussed the results of the investigations of the medicinal plants which are of the great interest as the sources of the adaptogenic, tonic, nootropic, antidepressive, anxiolitic, immunomodulating, hepatoprotective, antioxidative preparations. On the basis of the study of the physical-chemical, spectral and pharmacological properties of phenylpropanoids and flavonoids contained in the medicinal plants there was substantiated the expediency of the creation of the domestic phytopharmaceuticals. As the perspective sources of the preparations with the above mentioned pharmacological activities are *Rhodiola rosea* L. rhizomes, *Syringa vulgaris* L. barks, *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim. rhizomes, *Schizandra chinensis* Baill. fruits, *Melissa officinalis* L. herbs, *Lavandula spica* L. flowers, *Ginkgo biloba* L. leaves, *Hypericum perforatum* L. herbs, *Hypericum maculatum* Grantz. , *Silybum marianum* (L.) Gaertn. fruits, *Echinacea purpurea* (L.) Moench. herbs, *Salix acutifolia* Willd. barks, *Betula verrucosa* Ehrh. leaves, *Glycyrrhiza glabra* L. roots, *Fagopyrum sagittatum* Gilib. herbs, *Vaccinium myrtillus* L. fruits, containing the phenylpropanoids and (or) flavonoids. New approaches to the chemical standardization of the herbal drugs and phytopharmaceuticals there were proposed and were also developed the procedures of qualitative and quantitative analysis with the using of standard samples of silybin, rutin, hyperoside, licuraside, isosalipurposide, cyanidin-3-O-glucoside, rosavin, syringin (eleutheroside B), γ-schizandrin, chicoric acid, rosemary acid and lavandoside.

Keywords: Medicinal plants, drugs, phytopharmaceuticals, phenylpropanoids, flavonoids, standardization, the adaptogenic, tonic, nootropic, antidepressive, anxiolitic, immunomodulating, hepatoprotective, antioxidative activities

Одной из актуальных задач современной фармации, в том числе фармакогнозии, является создание и внедрение импортозамещающих лекарственных средств, а также поиск рациональных путей использования лекарственных растений и лекарственного растительного сырья (ЛРС) в соответствии с принципами доказательной медицины [3, 4, 6]. В этом контексте для успешной реализации Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года имеются объективные предпосылки, поскольку в области фармакогнозии за последние 15–20 лет произошли качественные изменения в плане изучения химического состава лекарственных растений и ЛРС, причем этому способствовало то обстоятельство, что данная наука обогатилась современными спектральными и физико-химическими методами. Внедрение тонкослойной хроматографии (ТСХ), газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), ЯМР-спектроскопии

и других методов открыло новые возможности для совершенствования стандартизации ЛРС и фитопрепаратов, а также внедрения научно обоснованных технологий получения лекарственных средств, в том числе на основе фенилпропаноидов и флавоноидов [1, 2, 4, 5, 8–11].

Цель исследования – обоснование целесообразности создания конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных препаратов адаптогенного, нейротропного, иммуномодулирующего, гепатопротекторного и антиоксидантного действия на основе растительного сырья, содержащего фенилпропаноиды и флавоноиды.

Материал и методы исследования

В качестве объектов исследования служили фармакопейные растения, лекарственное растительное сырье, биологически активные соединения, выделенные из ЛРС.

В работе использованы тонкослойная хроматография, колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотомерия, ^{1}Н-ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, различные химические превращения. ^{1}Н-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 % этиловым спиртом, полученные водно-спиртовые экстракты упаривали под вакуумом до густого остатка и далее подвергали хроматографическому разделению. Хроматографическую колонку (силикагель L 40/100) элюировали хлороформом и смесью хлороформ-этиловый спирт в различных соотношениях. Контроль за разделением веществ осуществляли с помощью ТСХ-анализа на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» в системах хлороформ-этанол (9:1), хлороформ-метанол-вода (26:14:3), а также н-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (4:1:2). ВЭЖХ-анализ осуществляли с использованием хроматографа «Милихром–5» в условиях обращенно-фазовой хроматографии в изократическом и градиентном режимах: колонка КАХ (2×80 мм), стационарная фаза «Диасорб С-16», элюентная система – ацетонитрил : вода в различных соотношениях с добавлением 1 % ледяной уксусной кислоты, скорость элюирования – 100 мкл/мин, объём вводимой пробы – 5 мкл. Детекцию веществ осуществляли при пяти длинах волн – 254, 270, 290, 330 и 360 нм.

Антидепрессантную активность оценивали с использованием теста «Отчаяние», оценку ноотропной активности проводили с помощью теста «Т-образный лабиринт» и теста «Открытое поле», анксиолитическую активность определяли методом «Приподнятый крестообразный лабиринт» и в условиях методики «конфликтная ситуация», психостимулирующую активность препаратов выявляли с помощью теста на снотворную активность («Тиопеталовый сон»), гепатопротекторную и антиоксидантную активность на модели токсического гепатита [7]. Исследование антиоксидантной активности фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды, осуществляли на белых половозрелых лабораторных крысах обоего пола массой тела 200 граммов. Для воспроизведения токсического повреждения печени применен четыреххлористый углерод, который наиболее часто применяется в эксперименте с целью моделирования токсического гепатита.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований из ЛРС выделены и охарактеризованы с использованием УФ-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, ТСХ и ВЭЖХ, различных химических превращений фенилпропаноиды и флавоноиды, представляющие интерес с точки зрения химической стандартизации сырья и препаратов соответствующих лекарственных растений, а также проявления биологической активности. Изучены зависимости спектральных и фармакологических свойств ряда фенилпропаноидов и флавоноидов от их химической структуры. Предложены новые подходы к химической стандартизации сырья лекарственных растений с использованием стандартных образцов силибина, рутина, гиперозида, ликуразида, изосалипурпозида, цианидина-3-О-глюкозида, розавина, триандрина, сирингина (элеутерозид В), розмариновой кислоты, цикориевой кислоты, гамма-схизандрина, лавандозида. Предложены новые подходы к химической стандартизации лекарственных растений, содержащих фенилпропаноиды, и препаратов на их основе, заключающиеся в использовании в методиках анализа. Государственный стандартный образец (ГСО) силибина предназначен для анализа сырья и препаратов расторопши пятнистой), ГСО розавина является надежным критерием подлинности и качества корневищ и препаратов родиолы розовой (золотой корень), ГСО сирингина успешно используется для целей стандартизации корневищ элеутерококка колючего и коры сирени обыкновенной. Показана значимость гамма-схизандрина, триандрина, цикориевой кислоты, розмариновой кислоты и лавандозида (фенилпропаноиды) для целей стандартизации сырья и препаратов лимонника китайского, ивы корзиночной, эхинацеи пурпурной, мелиссы лекарственной и лаванды колосовой соответственно.

На основе изучения физико-химических, химических, спектральных и фармакологических свойств фенилпропаноидов и флавоноидов обоснована целесообразность создания целого ряда импортозамещающих лекарственных средств. На основе сырья эхинацеи пурпурной разработаны иммуномодуляторы, превосходящие по фармакоэкономическим характеристикам за-

рубежные аналоги. На основе результатов фармакогностических, химических, аналитических, технологических и фармакологических исследований доказано, что в качестве лекарственного сырья целесообразно использовать не только воздушно-сухую траву, но и траву свежую, а также корневища эхинацеи пурпурной, что будет способствовать рациональному использования сырьевых ресурсов.

В качестве перспективного гепатопротектора рассматривается пролонгированная лекарственная форма, получаемая из субстанции плодов расторопши пятнистой. Выраженная антиоксидантная активность выявлена для рутина, кверцетина, дигидрокверцетина, силибина, розавина, сухого экстракта родиолы розовой. Из цветков лаванды колосовой выделено новое природное соединение – лавандозид (4-O-β-D-глюкопиранозид феруловой кислоты), обладающий седативной активностью.

В условиях методики «конфликтная ситуация» отчетливое анксиолитическое действие проявили родиолы розовой настойка, мелиссы настойка и сирени настойка. Несмотря на получение болевых раздражений, крысы пытались взять воду, увеличивая этот показатель поведения по сравнению с данными в контроле соответственно на 583,3 %, 240,1 и 151,8 %. Интересно, что эффект родиолы розовой настойки (583,3 %) был сопоставим с таковым диазепама, в случае которого число наказуемых взятий воды из поилки увеличилось на 653 %. На наш взгляд, наиболее перспективным источником анксиолитиков является трава мелиссы лекарственной, препараты на основе которой имеют широкую амплитуду фармакологических эффектов, включая седативные, иммуномодулирующие, противовирусные, антигистаминные, антиоксидантные и другие свойства, причем широта терапевтического действия сочетается с уникальной безопасностью. Этот факт заслуживает с точки зрения научного обоснования целесообразности применения препаратов на основе травы мелиссы лекарственной в педиатрии, гериатрии, а также в акушерской и гинекологической практике.

Показано, что наиболее перспективными в плане создания тонизирующих и адаптогенных средств являются растения, содержащие производные коричных спиртов (родиола розовая, сирень обыкновенная, элеутерококк колючий и др.). Показано, что наиболее перспективными в плане создания тонизирующих и адаптогенных средств являются растения, содержащие производные коричных спиртов (родиола розовая, сирень обыкновенная, элеутерококк колючий и др.): их гликозиды (циннамилгликозиды) проявляют более выраженную биологическую активность по сравнению с соответствующими агликонами, а последние, в свою очередь, более активны, чем коричные кислоты и их производные, включая гликозилированные аналоги, что нашло отражение в концепции создания лекарственных препаратов на основе сырья, содержащего фенилпропаноиды.

Антидепрессантный эффект отмечен для экстракта элеутерококка жидкого и настойки зверобоя. Определено, что антидепрессантный эффект настойки зверобоя пятнистого более выражен по сравнению с таковым соответствующего препарата зверобоя продырявленного, что можно объяснить различиями в химическом составе, а именно в траве зверобоя пятнистого доминирующим флавоноидом является гиперозид, обладающий выраженной антидепрессантной активностью, тогда как в зверобое продырявленном преобладает рутин, для которого нами не выявлен антидепрессантный эффект. В тесте «отчаяния» в наибольшей степени (на 56,4 %) уменьшался период иммобилизации при введении элеутерококка экстракта, причем этот эффект близок к антидепрессивному действию амитриптилина (73,5 %). Далее по убыванию эффективности следуют родиолы розовой настойка (53,8 %), эхинацеи пурпурной настойка (49 %), сирени настойка (46,7 %), лимонника настойка (на 29,8 %). Из выделенных фенилпропаноидов наибольшую эффективность проявили сирингин и розавин: изменения по сравнению с контролем (укорочение цикла иммобилизации) составило 49,7 и 29,5 % соответственно.

Из выделенных веществ наибольшую антидепрессантную эффективность проявили сирингин, розавин, триандрин и гиперозид. Выраженная ноотропная активность обнаружена для препаратов, разработанных на основе корневищ родиолы розовой и листьев гинкго двулопастного. Это создает предпосылки для создания импортозамещающих ноотропных препаратов на основе сырья родиолы розовой и гинкго двулопастного. С точки зрения влияния на ноотропную активность заслуживает внимания один из доминирующих флавоноидов листьев гинкго двулопастного – гинкгетин, а также доминирующий фенилпропаноид родиолы розовой – розавин. Нами учтено данное обстоятельство при разработке технологии получения субстанций и лекарственных форм на основе корневищ родиолы розовой и листьев гинкго двулопастного.

Таким образом, лекарственные растения, содержащие фенилпропаноиды и флавоноиды, являются перспективным ис-

точником адаптогенных, тонизирующих, ноотропных, антидепрессантных, анксиолитических, иммуномодулирующих, гепатопротекторных, антиоксидантных лекарственных средств.

Выводы

Обоснована целесообразность создания и внедрения конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных препаратов нейротропного, иммуномодулирующего, гепатопротекторного и антиоксидантного действия на основе растительного сырья, содержащего фенилпропаноиды и флавоноиды. Обоснованы технологии получения лекарственных субстанций и лекарственных форм с вышеперечисленной фармакологической активностью, которые превосходят соответствующие эффекты зарубежных аналогов.

На основе изучения зависимостей спектральных и фармакологических свойств ряда фенилпропаноидов и флавоноидов от их химической структуры предложены новые подходы к стандартизации лекарственного растительного сырья и соответствующих фитопрепаратов с использованием стандартных образцов силибина, рутина, гиперозида, ликуразида, изосалипурпозида, цианидина-3-О-глюкозида, розавина, триандрина, сирингина (элеутерозид В), лавандозида, розмариновой кислоты, цикориевой кислоты, гамма-схизандрина.

Работа выполнена при поддержке проекта 02.740.11.0650 ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

Список литературы

1. Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии: справочник практического врача / Т.Л. Киселева, Ю.А. Смирнова, И.Л. Блинков, М.А. Дронова, Е.В. Цветаева; под ред. проф. Т.Л. Киселевой. – М.: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2010. – 552 с.

2. Природные флавоноиды / Д.Ю. Корулькин, Ж.А. Абилов, Р.А. Музычкина, Г.А. Толстиков. – Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. – 232 с.

3. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. – 2-е, изд. перераб. и доп. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – 242 с.

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

6. Новый терапевтический справочник / под ред. И.Н. Денисова, Н.А. Мухиной, А.Г. Чучалина. Серия «Клинические рекомендации».– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 608 с.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

8. Kurkin V.A. Phenylpropanoids from Medicinal Plants: Distribution, Classification, Structural Analysis, and Biological Activity // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2003. – Vol. 39, № 2. – P. 123–153.

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

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

11. Wagner H., Blads S. Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas. – Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlang, 1996. – 348 p.

References

1. Kiseleva T.L., Smirnova Yu.A., Blinkov I.L., Dronova M.A., Cvetaeva E.V. Kratkaya e'nciklopediya sovremennoj fitoterapii s osnovami gomeopatii. Spravochnik prakticheskogo vracha. / Pod red. prof. T.L. Kiselevoj. M.: Izd-vo Professional'noj associacii naturoterapevtov, 2010. 552 p.

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

3. Kotel'nikov G.P., Shpigel' A.S. Dokazatel'naya medicina. Nauchno obosnovannaya medicinskaya praktika: monografiya. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: Izdatel'skaya gruppa «GE'OTAR-Media», 2012. 242 p.

4. Kurkin V.A. Farmakognoziya: Uchebnik dlya studentov farmacevticheskix vuzov (fakul'tetov.). 2-e izd., pererab. i dop. Samara: OOO «Ofort»; GOU VPO «SamGMU Roszdrava», 2007. 1239 p.

5. Kurkina A.V. Flavonoidy farmakopejnyx rastenij: Monografiya. Samara: OOO «Ofort»; GBOU VPO SamGMU Minzdravsocrazvitiya Rossii, 2012. 290 p.

6. Novyj terapevticheskij spravochnik / Pod red. I.N. Denisova, N.A. Muxinoj, A.G. Chuchalina. Seriya «Klinicheskie rekomendacii».– M.: GE'OTAR-Media, 2005. 608 p.

7. Rukovodstvo po e'ksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv / Pod red. R.U. Xabrieva. 2-e izd., pererab. i dop. M.: OAO Izdatel'stvo «Medicina», 2005. 832 p.

8. Kurkin V.A. Phenulpropanoids from Medicinal Plants: Distribution, Classification, Structural Analysis, and Biological Activity // Chemistry of Natural Compounds, 2003, Vol. 39, no. 2, pp. 123–153.

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

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

11. Wagner H., Blads S. Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlang, 1996, 348 p.

Рецензенты:

Первушкин С.В., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии, ГБОУЧ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 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 13.05.2013.