

УДК 615.32: 547.9

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ИМПОРТОЗАМЕЩАЮЩИХ НЕЙРОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ФЕНИЛПРОПАНОИДОВ И ФЛАВОНОИДОВ

Куркин В.А., Петрухина И.К., Куркина А.В., Правдивцева О.Е.

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

В настоящей работе рассматриваются фенилпропаноиды и флавоноиды лекарственных растений как перспективный источник импортозамещающих нейротропных фитопрепаратов. На основе результатов фармакогностических, химических, аналитических, технологических и фармакологических исследований обоснована целесообразность создания тонизирующих, адаптогенных, антидепрессантных, ноотропных, анксиолитических и седативных лекарственных препаратов на основе сырья родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* L.), элеутерококка колючего [*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.], лимонника китайского (*Schizandra chinensis* Baill.), Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* L.), лаванды колосовой (*Lavandula spica* L.), гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.), зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) и зверобоя пятнистого (*Hypericum maculatum* Grantz.). В результате проведенных исследований предложены новые методологические подходы к химической стандартизации сырья и препаратов лекарственных растений с использованием стандартных образцов розавина, триандрина, сирингина, лавандозида, розмариновой кислоты, гамма-схизандрина, гиперозида, гинкгетина, 3,8¹¹-бисапиогенина, никотифлорина. Изучены зависимости спектральных и фармакологических свойств ряда флавоноидов и фенилпропаноидов от их химической структуры.

Ключевые слова: лекарственные растения, лекарственное растительное сырье, фитопрепараты, биологически активные соединения, фенилпропаноиды, флавоноиды, стандартизация, нейротропная активность

THE PERSPECTIVES OF CREATION OF DOMESTIC NEUROTROPIC PHYTOPHARMACEUTICALS ON THE BASIS OF FLAVONOIDS AND PHENYLPROPANOIDS

Kurkin V.A., Petrukhina I.K., Kurkina A.V., Pravdivtseva O.E.

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

In the present paper the flavonoids and phenylpropanoids of medicinal plants as a perspective domestic neurotropic phytopharmaceuticals are considered. Based on the results of pharmacognostical, chemical, analytical, technological and pharmacological investigations the reasonability of developing medicines with tonic, adaptogenic, antidepressant, nootropic, anxiolytic and sedative activity was validated. Such herbal materials of medicinal plants as *Rhodiola rosea* L., *Syringa vulgaris* L., *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., *Schizandra chinensis* Baill., *Melissa officinalis* L., *Lavandula spica* L., *Ginkgo biloba* L., *Hypericum perforatum* L., *Hypericum maculatum* Grantz. were studied. In the course of our investigations the new methodological approaches of chemical standardization of herbal materials and phytopreparations by using standard substances (rosavin, triandrin, siringin, lavandoside, rosmarinic acid, gamma-shizandrin, hyperoside, ginkgetin, 3,8¹¹-bisapigenin, nicotiflorin) there were developed. The relationships between spectral characteristics, pharmacological activities of some flavonoids and phenylpropanoids and their chemical structures were investigated.

Keywords: medicinal plants, herbal materials, phytopharmaceuticals, biologically active compounds, flavonoids, phenylpropanoids, standardization, neurotropic activity

В настоящее время особую значимость приобретают лекарственные средства растительного происхождения, применяемые для профилактики и лечения различных заболеваний [4, 6, 9]. Преимущество растительных лекарственных средств по сравнению с синтетическими препаратами заключается в мягкости их терапевтического действия наряду с отсутствием выраженных побочных эффектов. В этом отношении особый интерес представляют фенольные соединения лекарственных растений, которые являются ценным источником адаптогенных, нейротропных, иммуномодулирующих, противовирусных, антимикробных, противовоспалительных, гепатопротекторных, желчегонных и антиоксидантных лекарственных средств [1–6].

В последнее время среди фенольных соединений в центре внимания исследователей находятся фенилпропаноиды и флавоноиды [1, 2, 5–8, 11–14], однако в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ доминируют дорогостоящие зарубежные препараты. Особенно неблагоприятна ситуация в номенклатуре антидепрессантных, ноотропных и анксиолитических растительных препаратов, которые практически все являются зарубежными [4, 6].

На основе изучения физико-химических, спектральных свойств ранее была обоснована необходимость введения в фармакогнозию фенилпропаноидов как самостоятельного класса биологически активных соединений (БАС), что нашло отражение в учебнике «Фармакогнозия» [3].

К фенолпропаноидам отнесены такие лекарственные растения, как родиола розовая, эхинацея пурпурная, элеутерококк колючий, сирень обыкновенная, расторопша пятнистая, лимонник китайский, лопух большой, омела белая [2, 3]. Фенилпропаноиды являются биогенетическим предшественником флавоноидов – одного из самых бурно развивающихся классов БАС, обладающих широким спектром фармакологической активности [2, 7]. За последние 10–15 лет число фармакопейных растений, содержащих флавоноиды в качестве ведущей группы БАС, возросло с 11 до 30 видов, среди которых уникальным является гинкго двулопастный как источник ноотропных лекарственных средств. Кроме того, в 25 лекарственных растениях флавоноиды выступают в роли 2-й или 3-й групп действующих веществ, причем в этом случае они, как правило, не только обуславливают фармакологический эффект, но и являются критерием качества сырья или лекарственной субстанции [4, 7]. С точки зрения химической классификации нами критически пересмотрено положение некоторых лекарственных растений, например родиолы розовой, элеутерококка колючего, расторопши пятнистой (фенилпропаноиды), зверобоя продырявленного (флавоноиды) [3, 4].

В этой связи актуальными являются исследования по обоснованию целесообразности создания импортозамещающих тонизирующих, адаптогенных, антидепрессантных, ноотропных, анксиолитических и седативных растительных препаратов. В этом отношении особый интерес представляют лекарственные растения, содержащие флавоноиды и фенилпропаноиды [1, 2, 7, 8, 11–14].

Цель исследования – научное обоснование целесообразности создания и внедрения импортозамещающих нейротропных лекарственных средств на основе растительного сырья, содержащего флавоноиды и фенилпропаноиды.

Материал и методы исследования

В качестве объектов использованы корневища и корни родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), кора сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* L.), корневища и корни элеутерококка колючего [*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.], семена и 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.) и зверобоя пятнистого (*Hypericum maculatum* Grantz.), а также фенилпропаноиды и флавоноиды, выделенные из исследуемого лекарственного растительного сырья.

В работе использованы тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), 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 silicaгеле 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). 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», психостимулирующие свойства препаратов выявляли с помощью теста на снотворную активность («Тиопеталовый сон»), адаптогенное действие изучали с использованием теста принудительного плавания [10].

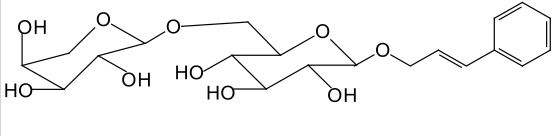
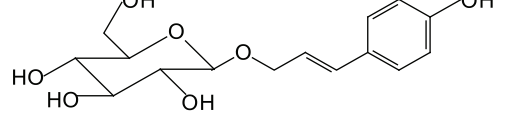
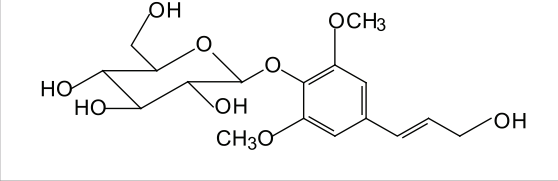
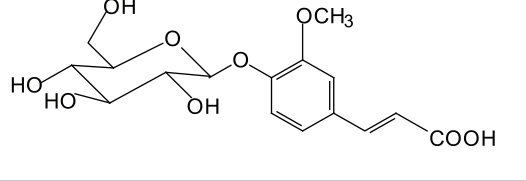
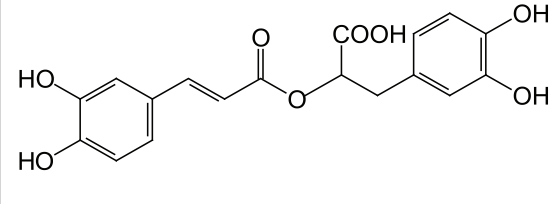
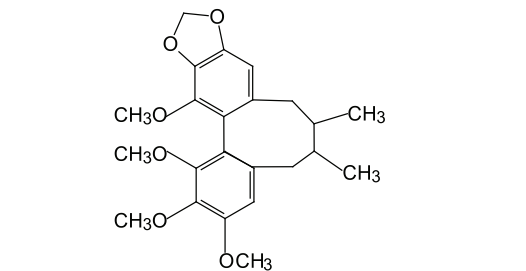
Результаты исследования и их обсуждение

В результате изучения химического состава целого ряда лекарственных растений выделены и охарактеризованы с использованием УФ-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, ТСХ и ВЭЖХ, различных химических превращений фенилпропаноиды (1–6) и флавоноиды (7–10), представляющие интерес с точки зрения химической стандартизации сырья и препаратов соответствующих лекарственных растений, а также проявления нейротропной активности.

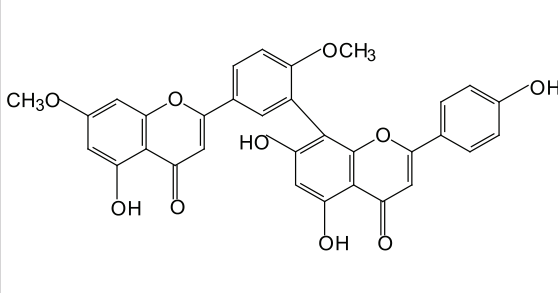
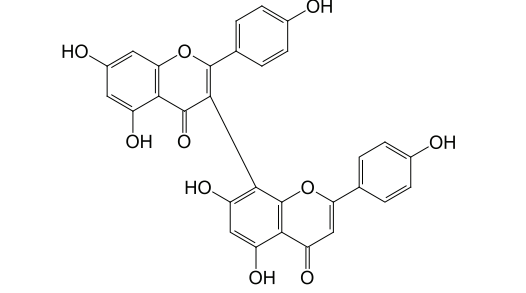
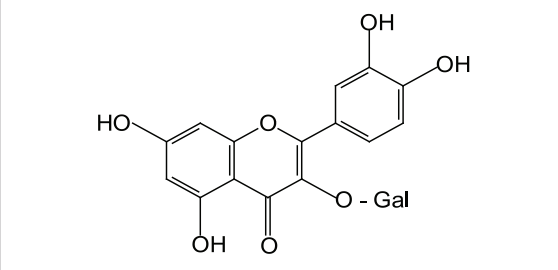
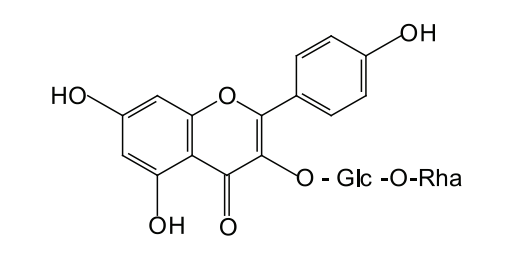
В результате проведенных исследований предложены новые подходы к химической стандартизации сырья лекарственных растений с использованием стандартных образцов розавина (1), триандрина (2), сирингина (3), лавандозида (4), розмариновой кислоты (5), гамма-схизандрина (6), гинкгетина (7), 3,8¹¹-бисапигенина (8), гиперозида (9), никотифлорина (10).

Изучены зависимости спектральных и фармакологических свойств ряда фенилпропаноидов и флавоноидов от их химической структуры. На основе изучения физико-химических, химических, спектральных и фармакологических свойств флавоноидов и фенилпропаноидов обоснована целесообразность применения целого ряда импортозамещающих лекарственных средств.

Фенилпропаноиды лекарственных растений

	
Розавин (1): родиола розовая	Триандрин (2): родиола розовая (биомасса)
	
Сирингин, или элеутерозид В (3): элеутерококк колючий, сирень обыкновенная	Лавандозид (4): лаванда колосовая
	
Розмариновая кислота (5): мелисса лекарственная	Гамма-схизандрин (6): лимонник китайский

Флавоноиды лекарственных растений

	
Гинкгетин (7): гинкго двулопастный	3,8''-Бисапигенин (8): зверобой продырявленный
	
Гиперозид (9): зверобой продырявленный, зверобой пятнистый	Никотифлорин (10): гинкго двулопастный

Особого внимания заслуживают нейротропные свойства флавоноидов, которые стали привлекать исследователей сравнительно недавно [5–7]. Среди фармакопейных растений, содержащих флавоноиды, в качестве источника нейротропных лекарственных препаратов применяются два вида – зверобой продырявленный и гинкго двулопастный [4, 5, 7]. При изучении флавоноидов листьев гинкго двулопастного выявлено, что вклад в ноотропную активность вносит гинкгетин, являющийся одним из характерных и диагностических компонентов сырья данного растения [3, 6, 7]. 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. Определено, что антидепрессантный эффект настойки зверобоя пятнистого более выражен по сравнению с таковым соответствующего препарата зверобоя продырявленного. При этом доказано, что среди флавоноидов травы зверобоя основной вклад в проявление антидепрессантного эффекта вносят 3,8¹¹-бисапигенин (8) и гиперозид (9).

Из цветков лаванды колосовой выделено новое природное соединение – лавандозид (4), обладающий седативной активностью, что свидетельствует о перспективности создания импортзамещающих нейротропных препаратов на основе сырья данного растения. Установлено, что перспективным источником анксиолитиков является трава Melissa лекарственной, причем ключевую роль в проявлении анксиолитической активности играет розмариновая кислота (5). Показано, что наиболее перспективными в плане создания тонизирующих и адаптогенных средств являются растения, содержащие производные коричневых спиртов (родиола розовая, сирень обыкновенная, элеутерококк колючий и др.), причем для экстракта элеутерококка жидкого отмечен также антидепрессантный эффект. Из выделенных веществ наибольшую антидепрессантную эффективность проявили розавин (1), триандрин (2), сиригин (3) и гиперозид (9). Выраженная ноотропная активность обнаружена для препаратов, разработанных на основе корневищ родиолы розовой, причем в этом отношении наибольшего внимания заслуживает доминирующий фенилпропаноид родиолы розовой – розавин (1).

Таким образом, лекарственные растения, содержащие флавоноиды и фенилпропаноиды, являются перспективным источником

тонизирующих, адаптогенных, антидепрессантных, ноотропных, анксиолитических и седативных лекарственных средств.

Выводы

Результаты проведенных исследований позволили создать методологическую основу создания импортзамещающих тонизирующих, адаптогенных, антидепрессантных, ноотропных, анксиолитических и седативных лекарственных средств на основе сырья фармакопейных растений, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды.

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. Фенилпропаноиды – перспективные природные биологически активные соединения. – Самара: СамГМУ, 1996. – 80 с.
3. Куркин В.А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений // Фармация. – 2002. – Т. 50. – № 2. – С. 8–16.
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. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография. – Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 290 с.
8. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов (химия, биохимия, фармакология): руководство для врачей. – СПб., 2010. – 428 с.
9. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.
10. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2007. – 832 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. 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.
13. The Flavonoids: Advances in Research. Ed. by Harborne J.B., Mabry T.J. – London; New York: Chapman and Hall., 1982. – 744 p.
14. 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., Pravdivtseva O.E. Zverboi: itogi i perspektivy sozdaniya lekarstvennykh sredstv: Monografiya. Samara: GOU VPO «SamGMU»; OOO «Ofort», 2008. 127 p.
5. Kurkin V.A. Phenylpropanoidy perspektivnye prirodnye biologicheskii aktivnye soedineniya. Samara: SamGMU, 1996. 80 p.
6. Kurkin V.A. Osnovy fitoterapii: Uchebnoe posobie dlja studentov farmacevticheskikh vuzov. Samara: OOO «Ofort», GOU VPO «SamGMU», 2009. 963 p.
7. Kurkina A.V. Flavonoidy farmakopeinykh rastenii: Monografiya. Samara: OOO «Ofort», GBOU VPO SamGMU Minzdravsotsrazvitiya Rossii, 2012. 290 p.
8. Makarova M.N., Makarov V.G. Molekulyarnaya biologiya flavonoidov (khimiya, biokhimiya, farmakologiya): Rukovodstvo dlja vrachei. SPb., 2010. 428 p.
9. Murav'eva D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. *Farmakognozija*: Uchebnik. M.: Medicina, 2002. 656 p.
10. Khabriev R.U. Rukovodstvo po experimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh sredstv. M.: Meditsina, 2007. 832 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. Kurkin V.A. Phenylpropanoids from Medicinal Plants: Distribution, Classification, Structural Analysis, and Biological Activity // *Chemistry of Natural Compounds*. 2003. Vol. 39, no. 2. pp. 123–153.
13. The Flavonoids: Advances in Research. Ed. by Harborne J.B., Mabry T.J. London; New York: Chapman and Hall, 1982. 744 p.
14. 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 23.04.2014.