

УДК 615.322 + 633.88 + 547.98 + 661.123

Г. Е. ЖУСУПОВА^{1*}, Т. М. ШАЛАХМЕТОВА¹,
М. К. МУРЗАХМЕТОВА², А. И. ЖУСУПОВА¹, А. В. ГАДЕЦКАЯ¹

РАСТИТЕЛЬНЫЕ СУБСТАНЦИИ И ИХ АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан,

²Институт физиологии человека и животных, Алматы, Казахстан.

E-mail: zhusupova@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрено понятие о «свободнорадикальной патологии», включающей в себя заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, злокачественные образования, являющиеся результатом уменьшения защитных возможностей организма. В фармакотерапии и профилактике данных заболеваний важное значение приобретают лекарственные средства растительного происхождения, влияние которых обусловлено синергичным действием основных классов природных соединений, таких как полифенолы (преимущественно конденсированные дубильные вещества и флавоноиды), amino-, фенолокислоты, высшие карбоновые кислоты полиенового ряда, витамины и микроэлементы. Представлены и охарактеризованы растительные субстанции антиоксидантного действия, выделяемые на основе растений Казахстана. Отмечается, что используемые растения должны иметь промышленные запасы на территории республики, получение из них препаратов должно быть экономически и экологически выгодным, их действие должно быть по эффективности соизмеримо с мировыми аналогами. Выделяемые растительные субстанции должны отличаться биологической доступностью, малой токсичностью, отсутствием аллергических и кумулятивных реакций и возможностью в силу этого их длительного использования для лечения и профилактики ряда заболеваний.

Ключевые слова: антиоксидантное действие, *Limonium Mill*, *Cuscuta campestris*.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, Республика Казахстан занимает ведущее положение среди стран Центральноазиатского региона по распространенности "свободнорадикальной патологии". В основе патогенеза этих заболеваний лежат общие фундаментальные механизмы повреждения биологических мембран тканей организма, связанные с усилением образования свободных радикалов и перекисных соединений органической и неорганической природы [1, 2]. Основным субстратом свободнорадикального окисления служат ненасыщенные липиды. Необходимым условием функционирования клетки является поддержание нормального уровня процессов свободнорадикального окисления. При выраженном и длительном воздействии перекисного окисления липидов (ПОЛ) наблюдается снижение содержания в составе биомембран наиболее легкоокисляемых полиненасыщенных жирных кислот с одновременным увеличением концентрации жирнокислотных радикалов и вторичных продуктов ПОЛ. Повреждающее действие на клетку продуктов ПОЛ осуществляется путем

образования в липидном слое мембран гидрофильных каналов, резко нарушающих их проницаемость, инактивации энергообразующих тиоловых ферментов, разобщения окислительного фосфорилирования, что, в свою очередь, приводит к расщеплению липидов мембран, изменению липид-белковых взаимодействий и к другим необратимым последствиям.

Скорость и регуляция ПОЛ осуществляются многокомпонентной антиоксидантной системой [3], которая обеспечивает связывание и модификацию свободных радикалов, предупреждение образования и разрушение перекисей, экранирование функциональных групп белков и других биомолекул. Соотношение интенсивности процессов свободнорадикального окисления и антиокислительной активности определяет так называемый статус клетки, ткани и организма в целом. Процессы старения, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, нарушения центральной и периферической нервной системы, СПИД, диабет, артриты, катаракта, бронхиальная астма, заболевания желудочно-кишечного тракта и другие воспалительные заболевания вызываются или сопровождаются окислительным стрессом, недостаточностью или дефектами физиологической антиоксидантной защитной системы, находящейся в состоянии неделимого единства с другими защитными системами человека – хемопротекторной и иммунной [4-6].

Для коррекции дисбаланса организма, вызванного процессами гипероксидации и приводящего к подобным патологическим состояниям, показано применение препаратов с антиоксидантной направленностью действия. В связи с этим поиск соединений с высокой антиоксидантной активностью или установление такого вида биологической активности у традиционно применяемых лекарственных средств имеет важное медицинское и общеприкладное значение. Для профилактики и комплексной терапии перекисной патологии организма используются антиоксиданты – вещества, присутствующие в системах в значительно более низких концентрациях по сравнению с окисляющимся субстратом и тормозящие его окисление [7-9].

Среди веществ, обладающих антиоксидантными, иммуностимулирующими и другими адаптогенными свойствами, заметное место занимают вещества с высокой биологической активностью, выделенные из растительного сырья. Совместимость растительных лекарственных средств с физиологическими антиоксидантными системами организма в силу их подобия способна целенаправленно индуцировать и мобилизовать его защитные ресурсы, что на практике реализует принцип "лечить организм, а не болезнь". Преимущество растительных лекарственных препаратов заключается в мягком воздействии на организм и комплексности их терапевтического действия при низкой токсичности, отсутствии кумулятивного эффекта, привыкания, редком индуцировании аллергических реакций, что особенно важно в случае заболеваний, требующих длительного лечения.

Среди природных антиоксидантов наиболее известны растительные полифенолы в силу их потенциальных возможностей снижать риск заболеваемости и при лечении многих болезней, таких как рак, диабет, нарушения

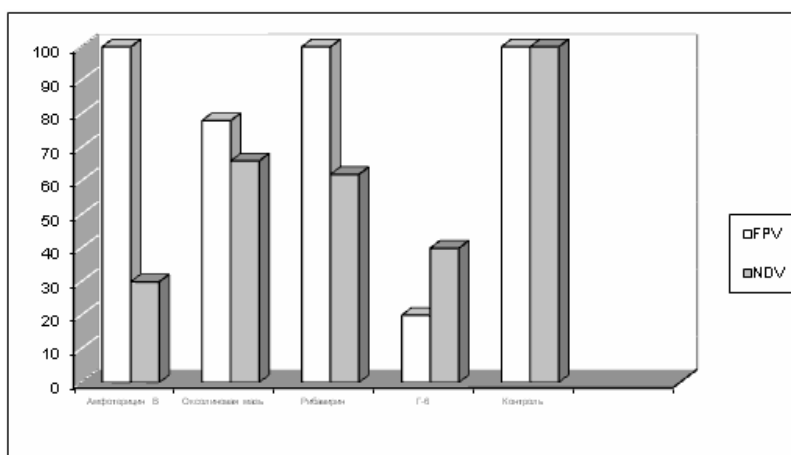
сердечно-сосудистой системы, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания и другие воспалительные процессы [10-13]. В первую очередь, это конденсированные дубильные вещества и флавоноиды. Конденсированные дубильные вещества представляют собой димерные, олиго- и полимерные формы флаван-3-олов, последние относятся к наиболее восстановленным формам флавоноидов.

Высокоэффективную субстанцию «Лимонидин» получают на основе промышленно значимых растений кермек Гмелина (*Limonium gmelinii*) по простой, экономически и экологически целесообразной технологической схеме с высоким выходом, используя в качестве подходящего экстрагента или эксципиента водный раствор этилового спирта, который генерируется в процессе производства. Она отличается высоким содержанием полифенольных соединений и их многообразием, доминирующими среди них являются конденсированные дубильные вещества [14]. Проантоцианидины, как правило, представляют собой линейные молекулы, отдельные мономеры которых способны к ограниченному вращению вокруг соединяющей их связи, в результате чего молекула может приобретать относительно стабильную улиткообразную конформацию с фенольными группами, расположенными по периферии улитки. Расположение фенольных групп на «поверхности» молекулы проантоцианидинов является важным с точки зрения возможности образования многочисленных водородных связей с природными субстратами, такими как белки, что и лежит в основе их фармакологического действия. Блокируя отдельные участки поверхности ферментов, они способны модифицировать их активность. Скрининг активности многих флаванов по отношению к ферментам предполагает, что одним из возможных механизмов действия является хелатирование ионов металлов в активном центре фермента, а также образование нерастворимых комплексов [15]. Многие микробные ферменты (целлюлазы, гликозилтрансферазы, пектиназы и другие) подавляют свою активность в присутствии танинов. Авторы полагают, что проантоцианидины действуют на внешнюю оболочку бактерий, которая состоит из полисахаридов и белков, фиксируя ее при очень малых концентрациях. Кроме того, благодаря наличию рядовых фенольных гидроксильных групп они способны хелатировать ионы металлов, таким образом, блокируя доступ ионов металлов к микробам. Показано, что увеличение активности гидролизуемых танинов зависит от количества галлоильных или гексагидроксидифенильных групп, а конденсированных танинов от степени их полимеризации и количества фенольных групп [16]. Установлено, что взаимодействие проантоцианидинов с фосфолипидами мембран клеток и лизосом ограничивает доступ окислителей к мембранам, а также предотвращает их разрушение под действием детергентов, причем гексамеры более активны [17].

Экспериментальным путем было показано, что субстанция «Лимонидин» усиливает протекание анаболических процессов в организме, направленно снижая накопление молочной кислоты (МК) в опухоли и тканях

организма и смещая окислительно-восстановительный процесс в сторону образования пировиноградной кислоты (ПВК). Применение субстанции «Лимонидин» вызывало резкое снижение содержания лактата почти во всех анализируемых органах. Наибольшее уменьшение от 17,04 до 0,3 ммоль/г определено в почках, почти на 1,5 порядка меньше стало ее содержание в печени, на порядок – в опухоли и селезенке, трех и двухкратное уменьшение выявлено в легких, сердце и скелетных мышцах. Анализируя отмеченные отклонения, следует отметить, что субстанция «Лимонидин» способствовала восстановлению нормального содержания молочной кислоты в большинстве внутренних органов, наибольший эффект выявлен в паренхиматозных органах – в почках, печени и селезенке. С другой стороны, воздействие субстанции «Лимонидин» способствует повышению содержания ПВК в печени, селезенке и мышце на 30-40 %, в опухоли – на 70 %, в легких, сердце и почках – в 2-4,2 раза.

Результаты сравнительного изучения противовирусной активности субстанции «Лимонидин» (Г-6) с коммерческими средствами – Амфотерицин В, Оксолиновая мазь и Рибавирин на модели миксовирусов A/FPV/Rostock/34 и NDV(La Sota) представлены на рисунке.



По оси ординат – вирусингибирующая активность, %.

Влияние противовирусных препаратов на уровень репродукции миксовирусов

Установлено, что субстанция «Лимонидин» обладает более высоким уровнем подавления размножения вирусов гриппа и парагриппа, чем коммерческие препараты. Предполагается, что противовирусная активность обеспечивается прикреплением молекул танина к белковой оболочке вируса или к мембране клетки хозяина и таким образом проникновение вируса останавливается. При этом отмечена закономерность между активностью танинов и их структурой; активность конденсированных танинов увеличивалась со степенью конденсации [18, 14].

Активное противовоспалительное действие экстрактов растения *Cistus incanus*, используемое против кожных болезней, обусловлено присутствием конденсированных танинов и проантоцианидинов [19].

Cuscuta campestris Juncker обладает характеристиками, которые могут быть использованы в борьбе с различными патологиями в организме человека, что ранее было продемонстрировано данными народной медицины на других видах повилики, в частности, на *Cuscuta chinensis* Lam. и *Cuscuta europaea* L. [20]. Высушенные образцы повилики полевой были измельчены до конечного размера 1-3 мм. При их экстрагировании 50% этиловым спиртом и диметилсульфоксидом (ДМСО) были получены две субстанции, выделенные в виде жидких экстрактов. Перекисное окисление липидов индуцировали в течение 60 минут системой Fe^{2+} /аскорбат. Полученные субстанции повилики полевой предварительно инкубировались с МПК в течение 15 минут при 37 °С. Исследуемые субстанции не влияют на накопление ТБКРС без индукции ПОЛ. Значительное снижение ТБКРС наблюдается в присутствии субстанции, выделенной при использовании в качестве экстрагента ДМСО в сравнении с этанольными экстрактами при концентрации 20 мкг субстанции/ мг белка (3,3 и 6,3 ммоль для ДМСО и этанольных экстрактов соответственно), что, вероятно, связано с более тщательной экстракцией диметилсульфоксидом полифенольных соединений из сырья.

Результаты исследования спиртового экстракта повилики на уровень продуктов перекисного окисления липидов в микросомах печени крыс выявило, что экстракт повилики снижает образование перекисных продуктов в зависимости от дозы. При концентрации экстракта 40 мкг/мг белка и выше практически полностью подавляется образование перекисных продуктов в микросомах печени крыс.

Литература

- [1] Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, N 1. – P. 47-95.
- [2] Kehrer J.P., Robertson J.D. and Smith C.V. Free Radicals and Reactive Oxygen Species // *Comprehensive Toxicology.* – 2010. – Vol. 1. – P. 277-307.
- [3] Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life // *Plant. Physiology.* – 2006. – Vol. 141. – P. 312-322.
- [4] Halliwell B. Antioxidants in human health and disease // *Annu. Rev. Nutr.* – 1996. – Vol. 16. – P. 33-50.
- [5] Valko M., Leibfritz D., Moncola J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* – 2007. – Vol. 39. – P. 44-84.
- [6] Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression // *Front. Biosci.* – 2005. – Vol. 10. – P. 1881-1896.
- [7] Rice-Evans C.A., Diplock A.T. Current status of antioxidant therapy // *Free Radic. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 15, N 1. – P. 77-96.
- [8] Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants // *Exp. Physiol.* – 1997. – Vol. 82, N 2. – P. 291-295.
- [9] Cuzzocrea S., Thiemermann C., Salvemini D. Potential therapeutic effect of antioxidant therapy in shock and inflammation // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 11. – P. 1147-1162.

- [10] Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémisy C. and Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability // Am. J. Clin. Nutrition. – 2004. – Vol. 79, N 5. – P. 727-747.
- [11] Boudet A.M. Evolution and current status of research in phenolic compounds // Phytochemistry. – 2007. – Vol. 68, N 22-24. – P. 2722-2735.
- [12] Manach C., Mazur A., Scalbert A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases // Curr. Opin. Lipidol. – 2005. – Vol. 16, N 1. – P. 77-84.
- [13] Arts I.C., Hollman P.Ch. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies // Am J Clin Nutr. – 2005. – Vol. 81, N 1. – P. 317S-325S.
- [14] Zhusupova G.E., Abilkaeva S.A. Dimeric prodelphinidins from *Limonium gmelinii* roots. III // Chemistry of Natural Compounds. – 2006. – № 2. – C. 134-138.
- [15] Lin J.-K., Liang Y.-C. Cancer chemoprevention by tea polyphenols // Proc. Natl. Sci. Counc. – 2000. – Vol. 24. – P. 1-13.
- [16] Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins // Phytochem. – 1991. – Vol. 30, № 12. – P. 3875-3883.
- [17] Verstraeten S.V., Keen C.L., Schmitz H.H., Fraga C.G. and Oteiza P.I. Flavan-3-ols and procianidins protect liposomes against lipid oxidation and disruption of the bilayer structure // Free Radic. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, № 1. – P. 84-92.
- [18] Nagai T., Miyachi Y., Tomimori T., Yamada H. Inhibition of influenza virus sialidase and anti-influenza virus activity by plant flavonoids // Chem. Pharm. Bull. – 1990. – Vol. 5, № 38. – P. 1329-1332.
- [19] Petereit F., Kolodziej H., Nahrsted A. Flavan-3-ols and proanthocyanidins from *Cistus incanus* // Phytochem. – 1991. – Vol. 30, N 3. – P. 981-985.
- [20] Kala C.P., Farooque N.A., Dhar U. Prioritization of medicinal plants on the basis of available knowledge, existing practices and use value status in Uttaranchal, India // Biodiver. Conserv. – 2004. – Vol. 13, N 2. – P. 453-469.

Резюме

Г. Е. Жусупова, Т. М. Шалахметова, М. К. Мурзахметова, А. И. Жусупова, А. В. Гадецкая

ӨСІМДІКТЕКТІ СУБСТАНЦИЯЛАР МЕН ОЛАРДЫҢ АНТИОКСИДАНТЫ ҚАСИЕТТЕРІ

Мақалада ағзаның қорғағыштық мүмкіндіктерінің төмендеуі салдарынан туындайтын ісіктің пайда болуы, асқазан-ішек трактысы мен жүрек-тамырлар жүйесі аурулары тақырыбын қозғайтын «бос радикалды патология» түсінігі қарастырылды. Осы аурулардың профилактикасы мен фармакотерапиясында микроэлементтер, дәрумендер, полиен қатарының жоғары карбон қышқылдары, амин-, фенол қышқылдары, полифенолдар (соның ішінде конденсирленген тері илегіш заттар мен флавоноидтар) табиғи қосылыстары класстарының синергиялық әсеріне негізделген өсімдіктекті дәрілік заттар маңызы. Қазақстан өсімдіктері негізінде бөлінетін, антиоксиданты әсері бар өсімдіктекті субстанция сипатталып, ұсынылды. Қолданылатын өсімдіктер республика территориясында өндірістік қорының болуы, олардан экологиялық және экономикалық тиімді препараттар алу, олардың әсерінің эффективтілігі әлемдік аналогтармен сәйкес келуімен көрсетіледі. Бөлінетін өсімдіктекті субстанция биологиялық қолжетімділігімен, аз улылығымен, аллергиялық және кумулятивті реакциялардың жоқтығымен және аурулар профилактикасы мен ұзақ мерзімді емдеуде қолдану мүмкіндігімен ерекшеленуі керек.

Тірек сөздер: антиоксидантты әсер, *Limonium Mill*, *Cuscuta campestris*.

Summary

G. E. Zhusupova, T. M. Shalakhmetova, M. K. Murzakhmetova, A. I. Zhusupova, A. V. Gadetskaya

HERBAL SUBSTANCES AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITIES

The paper shows the distribution of "free radical pathology" (diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, malignancy), which is the result of reducing the protective capacity of the organism; comparative analysis of some features of preparations of synthetic and natural origin,

used for the elimination of this disease, is given. Aim of the article – is to characterize the antioxidant effect of herbal preparations, obtained on the basis of Kazakhstani plants. It is noted that the stocks of used plants have recoverable reserves in the country, obtaining preparations on their basis is economically and environmentally beneficial, and most important is that their action must be commensurate with the efficiency of global analogues, without causing side effects in the body. While many antioxidant and hepatoprotective drugs currently used in clinical practice are synthetic, costly, cause allergic reactions and possess pronounced cumulative properties. Therefore, in pharmacotherapy and disease prevention of "free radical pathology", herbal medicinal products become important, the effect of which is based on a synergistic action of the major classes of natural compounds, such as polyphenols, amino and phenolic acids, higher carboxylic acids of polyene series, vitamins and microelements. Finally, conclusions are drawn, which characterize the preferred use of natural preparations in medicine in view of their bioavailability, low toxicity, absence of allergic and cumulative reactions, and by virtue of this, the possibility of their prolonged use in the treatment and prevention of several diseases.

Key words: antioxidant effect, *Limonium Mill*, *Cuscuta campestris*.