

ФЛАВОНОИДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ: ПРОГНОЗ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

¹Куркин В.А., ²Поройков В.В., ¹Куркина А.В., ¹Авдеева Е.В., ¹Правдивцева О.Е.

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия (443099, Самара, ул. Чапаевская, 89), e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва, Россия, e-mail: vvp1951@yandex.ru

В настоящей работе обсуждаются результаты исследований флавоноидов лекарственных растений, представляющих наибольший интерес в плане источника антиоксидантных препаратов. Перспективным источником антиоксидантных лекарственных препаратов являются трава гречихи посевной (*Fagopyrum sagittatum* Gilib.), трава зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.), трава зверобоя пятнистого (*Hypericum maculatum* Grantz.), листья березы бородавчатой (*Betula verrucosa* Ehrh.), древесина лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.). Из вышеперечисленных видов сырья в индивидуальном виде выделены такие флавоноиды, как рутин, кверцетин (гречиха посевная), кверцетин (гречиха посевная), гиперозид (зверобой пятнистый, береза бородавчатая), бисапигенин (зверобой продырявленный), дигидрокверцетин (лиственница сибирская), для которых установлено химическое строение с использованием современных методов - УФ-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В качестве препарата сравнения использован дигидрокверцетин, выделенный из древесины лиственницы сибирской. Компьютерное прогнозирование антиоксидантной активности флавоноидов осуществляли с использованием программы PASS. Установлено, что наиболее вероятное проявление антиоксидантной активности ($P_a > P_i$) возможно в случае флавоноловых гликозидов - рутина и гиперозида, что согласуется с экспериментальными данными по изучению антиоксидантной активности. Достаточно велика вероятность проявления антиоксидантной активности флавоноидных агликонов - кверцетина (флавонол) и бисапигенина (флавоон), хотя в меньшей степени, чем в случае препарата сравнения - дигидрокверцетина (флаванол).

Ключевые слова: лекарственные растения, сырье, гречиха посевная, *Fagopyrum sagittatum* Gilib., зверобой продырявленный, *Hypericum perforatum* L., зверобой пятнистый, *Hypericum maculatum* Grantz., береза бородавчатая, *Betula verrucosa* Ehrh., лиственница сибирская, *Larix sibirica* L., флавоноиды, рутин, гиперозид, кверцетин, бисапигенин, дигидрокверцетин, компьютерное прогнозирование, антиоксидантная активность.

THE FLAVONOIDS OF MEDICINAL PLANTS: THE PROGNOSIS OF THE ANTIOXIDATIVE ACTIVITY

¹Kurkin V.A., ²Poroikov V.V., ¹Kurkina A.V., ¹Avdeeva E.V., ¹Pravdivtseva O.E.

¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

²Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, e-mail: vvp1951@yandex.ru

In the present paper are discussed the results of the investigations of the flavonoids of medicinal plants which are of the great interest as the sources of the antioxidative phytopharmaceuticals. As the perspective sources of the antioxidative medicinal preparations with the activity are the herb of *Fagopyrum sagittatum* Gilib.), the herb of *Hypericum perforatum* L., the herb of *Hypericum maculatum* Grantz., the leaves of *Betula verrucosa* Ehrh.), the wood of *Larix sibirica* L., containing the flavonoids. From above-mentioned types of raw materials were isolated in an individual look such flavonoids, as rutin (*Fagopyrum sagittatum*), quercetin (*Fagopyrum sagittatum*), hyperoside (*Hypericum maculatum*, *Betula verrucosa*), biapigenin (*Hypericum perforatum*), dihydroquercetin (*Larix sibirica*), for which the chemical structures with the using of UV-, NMR-spectroscopy, and mass spectrometry were established. As preparations of comparison there was used dihydroquercetin isolated from the wood of *Larix sibirica* L. Computer forecasting of antioxidant activity of flavonoids was carried out with using of the PASS program. It was established that the most probable manifestation of antioxidative activity ($P_a > P_i$) in case of flavonol glycosides (rutin, hyperoside), that will be coordinated with experimental data. The probability of manifestation and antioxidant activity of quercetin (flavonol) and biapigenin (flavone), though to a lesser extent, than in case of comparison preparation - dihydroquercetin (flavanol) is rather great.

Keywords: Medicinal plants, drugs, *Fagopyrum sagittatum* Gilib., *Hypericum perforatum* L., *Hypericum maculatum* Grantz., *Betula verrucosa* Ehrh., *Larix sibirica* L., flavonoids, rutin, hyperoside, quercetin, biapigenin, dihydroquercetin, computer forecasting, antioxidative activity.

Лекарственные растения рассматриваются как перспективный источник биологически активных соединений (БАС), обладающих антиоксидантной активностью, однако в Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к применению в Российской Федерации, включен лишь антиоксидант диквертин, представляющий собой дигидрокверцетин (таксифолин) – флавоноид из древесины лиственницы сибирской [9, 13]. Если на этом фоне рассматривать значимость антиоксидантных свойств сквозь призму механизма действия некоторых витаминных препаратов (витамины А, С, Е, Р и др.), гепатопротекторов и ангиопротекторов, то актуальность исследований, направленных на поиск новых антиоксидантов, является тем более бесспорной.

В последнее время внимание исследователей привлекают фенольные соединения, среди которых наиболее активно изучаются флавоноиды [1-11, 13-15]. При этом флавоноиды, содержащиеся в лекарственных растениях, представляют интерес не только как потенциальные антиоксидантные препараты, но и как БАС, которые могут оказывать в суммарных растительных средствах, включая галеновые препараты, сопутствующий антиоксидантный эффект, способствующий успешному лечению какого-либо заболевания, причиной или следствием которого являются нарушения в системе антиоксидантной защиты организма [1, 9]. Лекарственное растительное сырье (ЛРС), содержащее флавоноиды, широко применяется в медицинской практике в качестве источника желчегонных, гепатопротекторных, антиоксидантных, ангиопротекторных, диуретических, противовоспалительных, противоязвенных, спазмолитических лекарственных средств [2, 7, 9, 14, 15]. За последние 15-20 лет число фармакопейных видов сырья, отнесенных к флавоноидам, увеличилось с 11 до 30 наименований [10]. Кроме того, флавоноиды имеют статус второй группы БАС в 35 видах лекарственных растений, включая эфиромасличное сырье (цветки пижмы обыкновенной, листья мяты перечной, трава полыни эстрагон и др.), а также виды, содержащие фенилпропаноиды, в частности, гидроксикоричные кислоты (цветки бессмертника песчаного и др.), в случае которых подходы к химической стандартизации достаточно противоречивы, а используемые методики анализа не всегда отвечают параметрам валидации [10].

Цель настоящих исследований – компьютерное прогнозирование активности антиоксидантной активности некоторых флавоноидов, широко встречаемых в лекарственных растениях.

Материал и методы исследования

В качестве объектов исследования служили фармакопейные растения, лекарственное растительное сырье, флавоноиды, выделенные из травы гречихи посевной (*Fagopyrum*

sagittatum Gilib.) (рутин), травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) (бисапигенин), травы зверобоя пятнистого (*Hypericum maculatum* Grantz.) (гиперозид) листьев березы бородавчатой (*Betula verrucosa* Ehrh.) (гиперозид), древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.) (дигидрокверцетин). Кверцетин, будучи агликоном рутина (3-О-рутинозид кверцетина), получен в результате кислотного гидролиза рутина при нагревании на водяной бане с последующей перекристаллизацией полученного осадка в водном этиловом спирте.

В работе использованы тонкослойная хроматография, колоночная 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 % 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 флавоноидов 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 *n*-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (4:1:2).

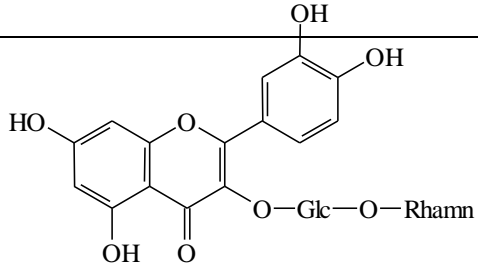
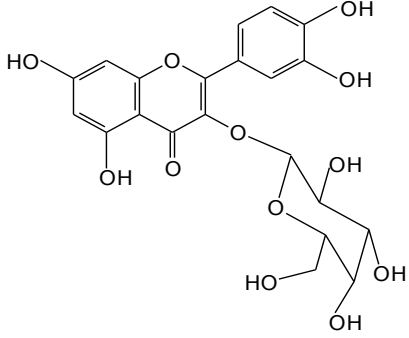
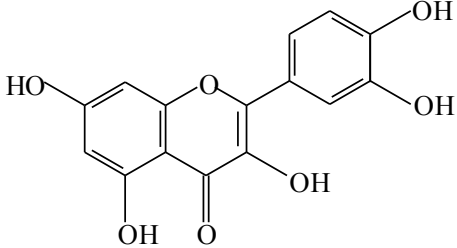
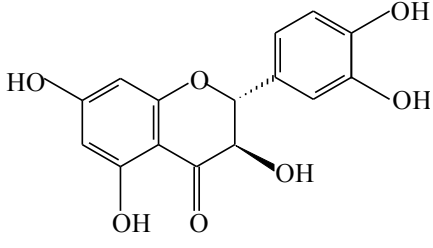
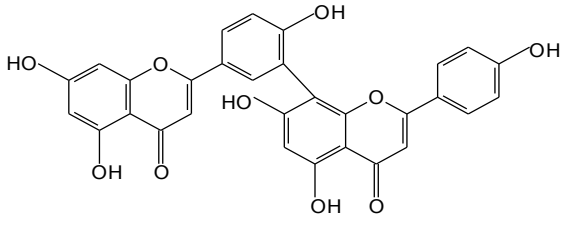
Компьютерное прогнозирование антиоксидантной активности осуществляли с использованием программы PASS в виде списка активностей с двумя вероятностями P_a («быть активным») и P_i («быть неактивным») [12]. При этом только активности с $P_a > P_i$ считаются возможными для анализируемого соединения [12].

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследований с использованием программы PASS определено, что наиболее вероятное проявление антиоксидантной активности ($P_a > P_i$) возможно в случае флавоноловых гликозидов - рутина и гиперозида (табл. 1), что согласуется с экспериментальными данными по изучению антиоксидантной активности [3, 8]. Достаточно велика вероятность проявления антиоксидантной активности кверцетина ($0.681 > 0.005$) и бисапигенина ($0.665 > 0.005$), хотя в меньшей степени, чем в случае препарата сравнения – дигидрокверцетина ($0.718 > 0.004$) (табл. 1). Следует отметить, что данный прогноз коррелирует с результатами соответствующих экспериментальных исследований антиоксидантной активности [3, 8].

Таблица 1

Прогноз антиоксидантной активности некоторых флавоноидов ($P_a > P_i$)

Вещество	Химическая структура	P_a	P_i
Рутин		0.753	0.004
Гиперозид		0.709	0.004
Кверцетин		0.681	0.005
Дигидрокверцетин		0.718	0.004
Бисапигенин		0.665	0.005

Известно, что при интоксикации четыреххлористым углеродом в ткани печени крыс статистически достоверно повышается перекисное окисление липидов (ПОЛ), что проявляется в увеличении содержания малонового диальдегида (МДА), и снижается антиоксидантная защита, связанная с ослаблением активности ферментов

супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, в меньшей степени – каталазы [1, 3, 8]. Ранее, при исследовании влияния на уровень МДА, как конечного продукта ПОЛ, среди флавоноидов в наибольшей мере активен рутин (снижается на 25% по сравнению с контрольной группой) [3, 8]. Далее антиоксидантная активность уменьшается в ряду: дигидрокверцетин, силибин (флаволигнан плодов расторопши пятнистой), кверцетин [3, 8].

Разумеется, результаты исследования влияния субстанций на уровень МДА должны рассматриваться лишь как предварительная оценка их перспективности, так как они могут иметь разный механизм действия и, соответственно, в различной степени влиять на отдельные звенья антиоксидантной ферментативной защиты организма, причем даже в случае близких по строению веществ, например, рутина, гиперозида и кверцетина.

Таким образом, лекарственные растения, содержащие флавоноиды рутин, дигидрокверцетин, гиперозид, кверцетин, бисапигенин, являются перспективным источником антиоксидантных и лекарственных средств. Определено, что наиболее вероятное проявление антиоксидантной активности ($P_a > P_i$) возможно в случае флавоноловых гликозидов - рутин и гиперозида, достаточно велика вероятность проявления антиоксидантной активности кверцетина ($0.681 > 0.005$) и бисапигенина ($0.665 > 0.005$), хотя в меньшей степени, чем в случае препарата сравнения – дигидрокверцетина ($0.718 > 0.004$).

Вывод

Обоснована целесообразность создания антиоксидантных лекарственных препаратов на основе травы гречихи посевной (рутин), травы зверобоя продырявленного (бисапигенин), травы зверобоя пятнистого (гиперозид), листьев березы бородавчатой (гиперозид), древесины лиственницы сибирской (дигидрокверцетин) и других видов сырья, содержащих вышеперечисленные флавоноиды.

Список литературы

1. Венгерский А.И., Саратиков А.С. Механизм действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени // Фармакология и токсикология. - 1988. - № 1. - С. 89-94.
2. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. - 232 с.
3. Кулагин О.Л., Куркин В.А., Додонов Н.С., Царёва А.А., Авдеева Е.В., Куркина А.В., Дремова Е.А., Сатдарова Ф.Ш. Антиоксидантная активность некоторых фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды // Фармация. - 2007. – Т. 55, № 2. – С. 26-31.

4. Куркин В.А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений // Фармация. - 2002. - Т. 50. - № 2. - С. 8-16.
5. Куркин В.А. Расторопша пятнистая - источник лекарственных средств (обзор) // Химико-фармац. журнал. - 2003. - Т. 37. - № 4. - С. 27 - 41.
6. 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.
7. Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Зверобой: итоги и перспективы создания лекарственных средств: Монография. – Самара: ГОУ ВПО «СамГМУ»; ООО «Офорт», 2008. - 127 с.
8. Куркин В.А., Кулагин О.Л., Додонов Н.С., Царёва А.А., Авдеева Е.В., Барабаш С.В., Ляшенко М.В., Куркина А.В., Дрёмова Е.А., Сатдарова Ф.Ш., Рыжов В.М. Антиоксидантная активность некоторых тонизирующих и гепатопротекторных фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды // Растительные ресурсы. - 2008. – Т. 44, вып. 1. - С. 122-129.
9. Куркин В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. - 963 с.
10. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: Монография. - Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. - 290 с.
11. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: Учебник. М.: Медицина, 2002. - 656 с.
12. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А. Компьютерное прогнозирование биологической активности природных соединений и их производных. - В кн.: Современные аспекты химии гетероциклов / Под. ред. В.Г. Карцева. - М.: МБФНП, 2010. - С. 142-148.
13. Тюкавкина Н.А. Биофлавоноиды. Химия, пища, лекарства, здоровье: Актовая речь. М., 2002. 56 с.
14. 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.
15. The Flavonoids: Advances in Research. Ed. by Harborne J.B., Mabry T.J. - London; New York: Chapman and Hall., 1982. - 744 p.

Рецензенты:

Первушкин С.В., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «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 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара.