

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ РАСТЕНИЯ ЮГА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ КАК ОСНОВА СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Ю. Винокурова

В лечении заболеваний, связанных с иммунодефицитом, в т.ч. и онкологических, важное место принадлежит химиотерапии, применяемой как отдельно, так и в сочетании с иными методами (хирургия, радио- и лазеротерапия).

Большинство используемых в настоящее время химиотерапевтических средств являются цитостатическими агентами, которые оказывают свое действие, нарушая различные механизмы деления как пораженных, так и здоровых клеток. Поэтому применение больших доз сопровождается существенными побочными эффектами.

Очевидно, что наиболее важными задачами в лечении онкологических больных являются коррекция тех сдвигов в организме, которые предшествуют возникновению и развитию новообразований, т.е. поиск средств, увеличивающих противоопухолевую резистентность организма.

Проблема повышения эффективности специфических методов лечения злокачественных новообразований остается актуальной в связи с тем, что хирургическое вмешательство не дает гарантии полного выздоровления и даже при удачном удалении опухолевого узла всегда остается опасность последующего метастазирования и рецидивирования. Представляется необходимым использование в комплексном лечении новообразований препаратов, ингибирующих развитие процесса диссеминации. Успешным является использование препаратов из лекарственных растений, имеющих широкий диапазон биологических эффектов вследствие многокомпонентного состава, высокую биодоступность и низкую токсичность.

Особый интерес в качестве источников препаратов такого рода представляют природные соединения. Существенные успехи достигнуты в изыскании и изучении иммунорегуляторов растительного происхождения, представляющие собой олиго- или полисахариды, а также сложные растительные композиции, включающие антиоксиданты фенольной природы.

Изучение растений как источников выявления новых эффективных препаратов явля-

ется актуальной проблемой исследований для флоры Сибири и Алтая, отличающейся разнообразием видового состава в сочетании с достаточной степенью экологической чистоты региона.

В Западной Сибири произрастает более 4200 видов высших растений, в Алтайском Крае 1994 вида, относящихся к 122 семействам и 617 родам [1]. В этом плане сибирская флора представляет собой богатейший полигон для применения опыта народной медицины как нашей страны, так и зарубежных.

Из литературных данных нами был определен перечень видов Сибирской флоры (177 видов), наиболее перспективных для использования в лечебных и профилактических целях. Из этого перечня был отобран ряд видов с учетом:

- данных официальной и народной медицины;
- систематического родства редко используемых видов к традиционно применяемым;
- известного по литературным и нашим данным химического состава растений;
- распространения в природе, фитомассы особей и их популяций;
- ресурсного потенциала видов, а также доступности сырья;
- взаимной сочетаемости компонентов растений в фитокомпозициях.

Предпочтение (при всех схожих параметрах) отдавали широко распространенным, культивируемым, либо перспективным для введения в культуру растениям.

Таким образом, на основе доступных лекарственных и ландшафтных растений Сибири и Алтая, относящихся к родам *Geranium*, *Angelica*, *Plantago*, *Calendula*, *Pentaptyl-loides* нами были получены фитокомпозиции, обладающие высокой антирадикальной и иммуностимулирующей активностью [2].

**1. Химический состав и полезные свойства растений, входящих в состав «Антиоксифита» [3,4,5].**

**1) *Geranium pratense* L. – герань луговая, семейство Geraniaceae – гераниевые**

В надземной части присутствуют углеводы (глюкоза, сахароза, крахмал), тритерпе-

новые сапонины, дубильные вещества от 3,2 до 33,2% (гераниин, изогераниин, глюкозиды гексагидроксифеновой, дегидрогексагидроксифеновой и галловой кислот, галлотанины, эллаготанины), кроме того флавоноиды (в гидролизате кверцетин и кемпферол).

В народной медицине применяют как вяжущее, противовоспалительное средство, также для лечения злокачественных опухолей. Дубильные вещества проявляют антибактериальную активность. Экстракт в эксперименте оказывает в зависимости от доз возбуждающее или угнетающее действие на центральную нервную систему, обладает антитоксическим свойством против змеиных ядов.

Предложены несколько препаратов «Геранальбин», «Герпноформ», сухой экстракт и «Геранобиомицин», обладающие антибактериальными свойствами. Препарат «Гераноидин» рекомендован как корректор йод дефицитных состояний. В разработанной нами пищевой добавке герань луговая – основной компонент.

**2) *Pentaphilloides fruticosa* (L.) O.Schwarz – курильский чай кустарниковый, семейство Rosaceae розоцветный.**

Во всех частях растения обнаружены дубильные вещества, причем в листьях содержится 9,35%. Среди катехинов идентифицированы в ветвях: (±)-катехин, (-)-эпикатехин, (-)-эпигаллокатехин, (-)-эпикатехингаллат, (-)-эпигаллокатехингаллат; в листьях: (±)-катехин, (+)-катехин, (-)-эпикатехин, (-)-эпикатехингаллат, (-)-эпигаллокатехингаллат. В побегах курильского чая содержатся витамины С, Р, фенолкарбоновые кислоты и их производные (кофейная, синаповая, феруловая, п-кумаровая, эллаговая). Вместе с этим, найдено 2,74% флавоноидных гликозидов, присутствуют сапонины, смолы, эфирные масла, следы алкалоидов. В листьях найдены тритерпеноиды – 2%, в том числе урсоловая кислота – 0,7%. Также там присутствуют аскорбиновая кислота (до 230 мг%), и каротин (до 17,5 мг%). В составе экстрактивных веществ экспериментальным путем обнаружены: тритерпеновые сапонины, фенолкарбоновые кислоты, сахара, аминокислоты и полисахариды.

В народной медицине применяется как противовоспалительное, противоопухолевое средство, особенно при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Водные и спиртовые экстракты богаты антикоагулянтами и эффективно предотвращают образование тромбов. Это пищевое растение и издавна применяет-

ся в виде чая как самостоятельно, так и в композициях. Благоприятное действие экстрактов курильского чая кустарникового объясняется значительным содержанием биологически активных веществ фенольной природы.

Курильский чай входит в большое число фитосборов, а также употребляется в виде чая, благодаря приятному аромату и вкусу.

**3) *Calendula officinalis* L – ноготки аптечные, семейство Asteraceae астровые.**

Поскольку в препарат входят только листья календулы, то химический состав других органов этого растения не рассматривается.

В зеленых частях растения обнаружены тритерпеновые сапонины, горечи, дубильные вещества. Остановившись на гликозидах календулы, можно отметить выделенный недавно тритерпеновый сапонин (выход 8%), состоящий из молекулы олеаноловой кислоты, соединенной глицидной связью с молекулами гексозы и уроновой кислоты.

В официальной и народной медицине применяют в основном цветочные корзинки календулы, однако существует ряд литературных данных о применении травы и листьев для лечения онкологических заболеваний и болезней желудочно-кишечного тракта.

**4) *Plantago major* L., *P.lanceolata* L – подорожники большой и ланцетовидный, семейство Plantaginaceae подорожниковые.**

Химический состав этих видов подорожников сходен. Из надземной части выделены фенолкарбоновые кислоты и их производные (хлорогеновая, неохлорогеновая, протокатеховая, п-гидроксибензойная, п-кумаровая, ванилиновая, феруловая, рамнозилглюкозид кофейной кислоты), флавоноиды. Выделены также углеводы и родственные им соединения (маннит), азотсодержащие соединения (аллантоин) и иридоиды (аукубин, каталпол, аукубозид). Листья подорожников содержат каротин, витамины С и К, много калия. В семенах найдены углеводы, слизи, иридоиды (аукубин), жирное масло, в его составе идентифицированы триглицериды олеиновой и линолевой кислот, β-ситостерин.

В народной медицине настоем листьев подорожника большого используют при заболеваниях дыхательных органов, в т.ч. и туберкулезе легких. Также эффективно лечатся различные виды желудочно-кишечных заболеваний как хронические, так и острые формы. Как отмечают, подорожники издавна применяют при раковых опухолях наружно в

виде компрессов, а внутрь – при раке легких и желудка в виде измельченных свежих листьев, смешанных с сахаром. Схожее применение и у листьев подорожника ланцетовидного.

Практическая медицина применяет листья подорожников и галеновые препараты из них также как и народная. Медицинская промышленность выпускает лист подорожника, сок подорожника и препарат «Плантаглюцид».

**5) *Angelica sylvestris* L. – дягель (дудник) лесной, семейство *Apiaceae* зонтичные.**

Дудник лесной – это единственное растение, у которого в состав «Антиоксифита» входят корни, а не надземные части, как у четырех предыдущих растений.

В корнях обнаружено до 2,5% эфирного масла, в его составе: монотерпеновых углеводов 0,17-1,01% (в т.ч. (+)-лимонена до 0,36%,  $\alpha$ -пинена до 0,43%,  $\beta$ -пинена – следы,  $\Delta^3$ -карена до 0,21%); монотерпеновых спиртов 0,43-0,85% ( в т.ч.  $\alpha$ -терпинеола 0,06-0,4%); ацетатов монотерпеновых спиртов 0,17-1,57% (в т.ч. борнилацетата 0,14-0,36%, цитронеллилацетата 0,07-0,55%, геранилацетата 0,05-0,24%); сесквитерпеновых углеводов 4,75-25,14% (в т.ч. кариофиллена 0,28-2,35%,  $\beta$ -фернезенв 0,66-5,59%, гермакрена D 0,63-2,24%,  $\beta$ -бизаболена 2,2-3,7%,  $\alpha$ -муролена 0,93-1,69%,  $\delta$ - $\gamma$ -кадиленов 1,81-4,59%); сесквитерпеновых спиртов 65,21-86,58% (в т.ч. неролидола 2,75-4,56%,  $\beta$ -цедрола 1,85-3,61%, глобулола 31,38-51,44%,  $\alpha$ -бизаболола 4,81-20,27%).[6] В значительном количестве присутствуют кумарины 5,44-11,66% (в т.ч. остол 3,84-7,96%, идентифицированы умбеллиферон, скополетин, императорин, изоимператорин, оксипейцеданин, оксипейцеданингидрат, умбеллипренин, ангесин, архангелин, атаматин, аурантен, ксантоксин, ксантотоксол). Флавоноиды 0,09-0,29%.

В народной медицине отвары корней применяли при респираторных заболеваниях, бронхитах, ларингитах, гепатите, астении; наружно при подагре, ревматизме, зубной боли. Молодые сочные стебли, черешки листьев, почки используют в пищу в свежем, маринованном, отваренном и сушеном виде. Кроме того, дудник лесной является хорошим медоносом – дягилевый мед.

Экстракт корней обладает противоопухолевыми и спазмолитическими свойствами.

**2. Оценка эффективности экстрактов.**

Экстракты фитокомпозиций получали путем холодной водной мацерации в течение 8 суток с последующей фильтрацией.

У экстрактов был изучен структурно-групповой состав и исследована биологическая активность.

Биологическую активность оценивали по следующим параметрам:

1. Антиоксидантная активность (по способности образца ингибировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенате печени мышей).

2. Противоопухолевая активность *in vitro* (по ингибированию пролиферации культуры клеток аденокарциномы легкого человека А-549).

3. Противоопухолевая активность *in vivo* (по влиянию на рост опухоли лейкемии L-1210 на мышах линии DDF-1).

4. Корректорные свойства – по влиянию на противоопухолевый эффект и проявление токсического действия цитостатиков (цисплатина).

Образцы растительных экстрактов обладают высокой антиоксидантной активностью, цитотоксическим действием при использовании препаратов *in vitro* (ингибирование 51-75%).

При введении экстрактов *in vivo* отмечен биологически значимый на ранних сроках роста опухоли и статистически достоверный на средних и поздних сроках противоопухолевый эффект.

При сочетанном применении цисплатины и наших препаратов, последние увеличивают лечебный эффект цитостатика, а также увеличивают активность животных с L-1210, леченных цисплатиной.

**3. Технологические методы приготовления экстрактов.**

1. Водный экстракт. Необходимое количество сухих растений измельчается заливается рассчитанным количеством дистиллированной воды и настаивается при температуре 20-28<sup>0</sup>С в течение 6–8 суток в темном месте при периодическом перемешивании. Полученный экстракт процеживают и употребляют [2].

2. Водный экстракт. Отличается от предыдущего увеличением температуры до 50-54<sup>0</sup>С (термостатирование) и уменьшением времени настаивания до 20-24 часов. Такой способ дает увеличение концентрации экстрактивных веществ на 10%.

Недостатками водных экстрактов являются: низкая стабильность (развивается микрофлора), большой объем при невысокой

концентрации действующих веществ, неудобства при употреблении. Для устранения этих недостатков нами были предложены Сухие экстракты:

- Сухой лиофильный экстракт (Э-л). Водный экстракт, приготовленный одним из вышеперечисленных способов, подвергают лиофильной сушке. Сушку осуществляют в четыре этапа: «заморозка» ( $-40^{\circ}\text{C}$ , 6 часов, вакуум 0,01-2 мм рт.ст), самозаморозка (2 часа), затем сушка ( $-15^{\circ}\text{C}$ , 24-30 часов) и досушивание ( $20-25^{\circ}\text{C}$ , 8-12 часов). Сушить можно дозированное количество экстракта сразу в упаковочной таре. Полученный таким образом сухой экстракт разводят водой и употребляют.

- Сухой экстракт (Э-р), полученный методом распылительной сушки. Водный экстракт, приготовленный одним из вышеперечисленных способов, концентрируют желательно на вакуумном испарителе до содержания сухих веществ 40-50%, затем подают в аппарат распылительной сушки. Экстракт развешивают в упаковочную тару (дозированно или общей массой на курс лечения), перед употреблением разводят водой.

- Сухой экстракт (Э-ВИТ), полученный с использованием вакуум импульсной технологии (ВИТ). Сырье экстрагировали водой в вакуум импульсном экстракторе ( $40^{\circ}\text{C}$ , 4 часа), сушили там же ( $45^{\circ}\text{C}$ , 4 часа). Экстракт карамелизуется и требуется его размол до порошкообразного состояния.

#### **4. «Антиоксифит».**

Водный экстракт, полученный термостабилизацией и сухие экстракты были изучены на структурно-групповой состав и (кроме Э-ВИТ) на биологическую активность. Эффективность экстрактов и химический состав варьировали незначительно.

Исходя из имеющегося оборудования и экономических соображений экстракт, полученный по технологии применением распылительной сушки получил торговое название «**антиоксифит**». Он прошел клинические ис-

пытания в качестве биологически активной добавки при лечении онкологических больных в Московском научно исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена и в настоящее время производится на одном из подмосковных заводов.

Пример создания фитопрепарата «антиоксифит» показывает, что возможность разработки новых фитокомплексов подобного действия не ограничивается сочетанием вышеперечисленных растений и применением стандартных технологических методов их переработки. Нами продолжаются исследования, направленные как на модификацию технологий производства растительных экстрактов, так и на создание совершенно новых научно и экономически обоснованных комбинаций других перспективных видов южно-сибирской флоры.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ревякина Н.В. Флора Алтайского края // Региональное природопользование и экологический мониторинг: Тез. конф. – Барнаул, 1996 – С. 278-279.
2. Ворожцов Г.Н., Винокурова Е.Ю., Гаврилюк О.А., Казачкина Н.И., Лужков Ю.М., Немцова Е.Р., Толстиков Г.А., Чиссов В.И., Шульц Э.Э., Якубовская Р.И. Средство для лечения онкологических заболеваний в виде водных экстрактов растительного сырья и способ его получения // Патент РФ № 2118166 БИ 1998. – Ч. 2, № 24. – С. 172.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1985. – 460 с.
4. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1986. – 336 с.
5. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1988. – 71 с.
6. Винокурова Е.Ю. Химический состав эфирного масла корней *Angelica sylvestris* // Молодежная школа по органической химии: Тез. докл. – Екатеринбург, 1998. – С. 11.