

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 615.322: 547.58: 543.544

## ПОШУК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЩО МІСТИТЬ КИСЛОТУ ХЛОРОГЕНОВУ

© О. А. Мельник, Л. М. Унгурян

Одеський національний медичний університет

**Резюме:** наведено результати аналізу патентних, літературних та електронних джерел інформації щодо лікарської рослинної сировини, що містить кислоту хлорогенову, та приклади створення лікарських засобів на її основі.

**Ключові слова:** кислота хлорогенова, лікарська рослинна сировина, лікарські засоби.

Причина виникнення найнебезпечніших захворювань людини криється у накопиченні вільних радикалів в організмі. Дія вільних радикалів (пероксидного радикала, пероксиду водню, гідроксил радикалу та ін.) викликає пошкодження стінок судин, мембран, окислення ліпідів, що призводить до серйозних патологічних змін, серцево-судинних і онкологічних захворювань, передчасного старіння [2, 3, 11, 23].

Агентами, які протидіють вільним радикалам, є легкоокислювальні речовини – антиоксиданти. Шкідливий вплив на організм вільних радикалів можна послабити шляхом постійного приймання лікарських рослинних препаратів, продуктів харчування, які мають високу антиоксидантну активність, захищаючи, таким чином, клітинні структури від пошкодження [1, 2].

За механізмом дії всі лікарські препарати з антиоксидантною властивістю розділяють на первинні, що перешкоджають утворенню нових вільних радикалів (за рахунок ферментної природи) і вторинні, здатні захоплювати вже створені радикали, тобто працюють за принципом «пастки» (scavengers) [25,28]. На даний час, незважаючи на свою перспективність, прямі антиоксиданти рідко використовуються в клінічній практиці внаслідок швидкої інактивації ферментами, великої молекулярної маси і нездатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр, високого ризику розвитку побічних ефектів [1,42]. Тому найбільш широке застосування в практичній медицині знайшли антиоксиданти з непрямым механізмом дії [9]. Єдиної класифікації непрямих антиоксидантів на сьогодні не існує. Проте, незважаючи на великий перелік препаратів [30] з антиоксидантними механізмами дії, жоден з них не можна розглядати як «універсальний» антиоксидант внаслідок вузького спектра клініко-фармакологічних ефектів, наявності достатньої кількості побічних ефектів [7, 42].

Виходячи з цього, проблема реалізації стратегії ефективного пошуку та створення препаратів на основі лікарської рослинної сировини залишається пріоритетним напрямом фармацевтичної науки [8,9,29]. Такі препарати мають певні переваги перед синтетичними аналогами (менш токсичні та майже позбавлені побічних ефектів). Протягом останніх років у світі розпочали дослідження з пошуку сировини, що містить природні антиоксиданти [8, 25, 26]. Наведено аналіз літературних даних, що стосується властивостей і вилучення кислоти хлорогенової (ХГК) (3-кофеіл-D-хінна кислота) [12, 13, 23], яка має виражену фізіологічну активність і є природним антиоксидантом [2, 8, 31].

Кислота хлорогенова ( $C_{16}H_{18}O_9$ ), складний ефір кавової (3,4-діоксикоричної) кислоти з одним із стереоізомерів кислоти хінної. Безбарвні кристали з  $t_{пл}$  206-210 °С, добре розчиняються у воді і спирті. Лужні розчини кислоти хлорогенової на повітрі зеленіють (звідси назва) [17]. ХГК виявлена в різних рослинах [8, 13, 20, 23, 27, 32, 33], особливо в кавових зернах і в кавовому шламі, де її кількість зазвичай складає близько 8% [4, 26, 37]. Вона присутня в листі стевії (*Stevia rebaudiana* Bertoni), кульбабі (*Taraxacum officinale* Wigg.), чорниці (*Vaccinum arctostaphylos* L), журавлині (*Oxycoccus*), черешні (*Prunus avium*), грушах (*Pyrus communis* L.) у високих концентраціях [8,27,35]. Нові наукові публікації свідчать про виявлення цієї сполуки в одному з представників род. *Caprifoliaceae* – *Sambucus ebulus* L., на території Туреччини. У вельми помітних кількостях, часто в суміші з ізомерною їй кислотою ізохлорогеновою, міститься в насінні соняшнику (*Heliantus annuus*). Наявність кислоти хлорогенової властива деяким видам насіння *Asteraceae* [13,25,27]. Ймовірно, ХГК бере участь у регулюванні дозрівання плодів, впливаючи на дихання плодів як інгібітор окисного фосфорилювання. Засновник наукової школи з фізіології

і біохімії рослин академік В. І. Палладін дав назву поліфенолам, які беруть участь у процесі дихання, дихальними хромогенами, які утворюються при їх окисленні відповідні хінони-дихальними пігментами [23]. Одним з таких хромогенів є ХГК. Вона токсична для деяких патогенних мікроорганізмів, що викликають хвороби рослин (парша картоплі, вілт і т.п.). У ряді рослин (наприклад, у рисі) біосинтез хлорогенової кислоти збільшується у відповідь на мікробну інфекцію [25, 26]. Тобто, на основі багаторічних дослідів прийшли до висновку, що фенольні сполуки утворюються двоюким чином [40].

Для визначення ХГК у біологічних об'єктах найбільш точним методом вважається високо-ефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), оскільки спектрофотометричний метод придатний тільки для чистих розчинів ХГК або при відсутності кислоти кавової. Останню можна визначити за допомогою хроматографії у тонкому шарі (ТШХ) [5, 24, 34]. У таблетках ХГК визначають методом ВЕРХ [33, 49].

Останнім часом ХГК привертає все більше уваги науковців. Це пов'язано з виявленням помітного гальмуючого ефекту кислоти на глюкозо-6-фосфатази печінки [15,16,21,22] і в зв'язку з цим, можливості застосування кислоти хлорогенової та її аналогів як гіпоглікемічних засобів [44,45]. Цукровий діабет на сьогодні – це найгостріша проблема у світі. Як відомо, в патогенезі цукрового діабету 2 типу значне місце займають вільнорадикальні реакції, ушкодження біомембран, дисбіотичні явища, порушення метаболізму [36]. Конкурентне і оборотне інгібування глюкозо-6-фосфатази під впливом ХГК та її аналогів уперше було показано Arion et al. [39]. Експериментальні дані досліджень сучасних наукових робіт вказують на те, що ХГК як лікувально-профілактичний засіб знижує рівень гіперглікемії та активності протеаз [16, 21, 22, 34, 36]. Вона має виражений інгібуючий ефект відносно таких ферментів, як аргіназа і ксантиноксидаза – головного генератора супероксидних аніон-радикалів у живому організмі [36]. Отже, можна зробити висновок, що ХГК впливає на всі ланки патогенезу цукрового діабету 2 типу. Показано, що ХГК сприяє зниженню рівня тригліцеридів у печінці [29], проявляє чітку тенденцію до нормалізації стану пероксидації ліпідів, зниження рівня NO [4,7].

На сьогодні оксидативний стрес розглядають як головний чинник патогенезу нейродегенеративної патології, в тому числі хвороби Альцгеймера [11, 31]. Аналогічний ефект підтверджений і в іншій роботі, яка вказує на використання фенольних антиоксидантів для лікування цієї патології [40]. Властивості кислоти хлороге-

нової сприяють покращенню стану при серцево-судинних захворюваннях [6, 14], використовуються для лікування артеріальної гіпертензії [44, 46]. А також виявлені антивірусна активність [36,43] ферментативно окислених форм ХГК відносно вірусу герпесу типів I і II [10,24], антибактеріальні [12,40,48] і протигрибкові ефекти, при відносно низькій токсичності і побічних ефектах, а також низкою властивостей, які не мають протимікробні препарати [16,38,40], а саме стимулювання і укріплення імунної системи людини [41], лікування і профілактика онкологічних захворювань [47]. За результатами дослідів ХГК має порівняно низьку біодоступність відносно кислоти кавової. Це підтверджують досліді *in vitro* та *in vivo* [39,40,50]. Вивчення біологічної доступності кислоти хлорогенової і кислоти кавової у людини показало, що після прийому 1г кислоти хлорогенової або 0,5 г кавової кислоти в тонкому кишечнику всмоктується приблизно 33% ХГК і майже вся кавова кислота (95±4%). При цьому виводиться з сечею 11% кавової кислоти, тоді як ХГК у сечі визначаються тільки сліди. Автор пояснює це інтенсивністю метаболізму цієї сполуки в організмі людини [28].

Потенційне використання пропонується у виробництві ліків, харчових продуктів, харчових добавок та косметичних засобів. ХГК продається під торговою назвою Svetol [44] в Норвегії як харчова добавка до активних інгредієнтів кави, жувальної гумки Мінц (ООО «Цинцин», КНР), сприяє зниженню маси тіла. З огляду на літературні джерела відомо, що ХГК як основна діюча речовина запропонована лише у складі біологічно активних препаратів: капсули «Кофеберрі» (виробник «FutureCeuticals», захищено міжнародним патентом №WO2004/098303); таблеток БАД «Уральська очанка» (виробник ФГУП «НПО «Мікроген» МЗ РФ); таблеток БАД «Глюкобіол» (виробник Yves Ponroy, Франція). У патентах пропонується: соєвий соус з ХГК (екстракт кавових зернят) для лікування гіпертензії [46]; фармацевтичний композиції для лікування і профілактики захворювань, пов'язаних з порушенням антиоксидантного захисту органів і тканин, виконаної у вигляді таблетки такої, що містить екстракт зеленої ягоди кави [37]. Французькі вчені розробили препарат, що містить 8-20 % поліфенолів ХГК, як активний інгредієнт має спиртовий екстракт з насіння соняшнику (*Helianthus annuus*, Asteraceae) отриманий обробкою насіння рослини 96% етанолом в співвідношенні 1:10.

Вважаємо, що отримання кислоти хлорогенової з насіння соняшника є найперспективнішим напрямком для створення нових лікарських засобів та біологічно активних добавок з різною фармакологічною дією. Існує суттєва сировинна

база для вирощування та переробки соняшника. Так, за оцінкою Державного комітету статистики, в Україні соняшник займає 3 млн/га посівної площі, а також ведуться системні дослідження з його вирощування.

Дослідження з отримання кислоти хлорогенової із шроту соняшника започатковані у нашій

### Література

1. Бауэр В. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения болезней, вызванных окислительным стрессом // Словакофарма ревю. – 1997. – Т. VII, № 2. – С. 38-44.
2. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. – К.: Наукова думка, 1976. – 260 с.
3. Барабой В.А., Хомчук Ю.В. Механизм антистрессового и противолучевого действия растительных фенольных соединений // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т.70, № 6. – С. 13-23.
4. Бурчанский С.Г. Стратегия антиоксидантной нейропротекции: новые возможности // Здоров'я України. – 2008. – № 19. – С. 70-71.
5. Вертикова Е.К. Методы определения хлорогеновой кислоты / Е. К. Вертикова, И. В. Ходаков, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. Спеціальний випуск – 2010. – № 5. – С. 2.
6. Гехт А.Б. Лечение больных инсультом в восстановительном периоде // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 2, № 12. – С. 227-232.
7. Гехт А.Б. Антиоксидантная терапия в неврологической практике / А. Б. Гехт, Э. Ю. Соловьева, В. Б. Чепцов // Здоров'я України. – 2006. – № 17. – С. 27-28.
8. Голубкина О. А. Исследование антиокислительных свойств некоторых лекарственных растений // Вестн. Харьков. политехн. ун-та. – 1999. – № 34. – С. 24-25.
9. Изучение ассортимента лекарственных средств антиоксидантного и антигипоксантного действия в аптеках г. Смоленска / Н. О. Крюкова, А. В. Крикова, А. Н. Сепп, С. О. Лосенкова, В. В. Дикманов: 15 Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". – М., 2008. – 647 с.
10. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – Санкт-Петербург: Питер, 1995. – 297 с.
11. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы / В.К. Кольтовер // Успехи геронтол. – 1998. – Вып. 2. – С. 37-42.
12. Крутошикова А. – Природные и синтетические сладкие вещества / А. Крутошикова, М. М. Угер. – М.: Мир, 1988. – 64 с.
13. Комісаренко С.М. Алантоин и хлорогеновая кислота из семян каштана конского (*Aesculus hippocastanum* L.) / С. М. Комісаренко, А. І. Деркач // Фармац. журн. – 2000. – № 6. – С. 83-85.
14. Динамика ишемической болезни сердца и фак-

торов риска среди мужского населения Москвы за период 1985 по 1995г. / [Константинов В. В., Жуковский Г. С., Константинова О. С., Тимофеева Т. Н., Капустина А. В., Олферьев А. М., Деев А. Д.] // Терапевтический архив. – 1997. – № 1. – С. 12-14.

15. Левицкий А.П. Структура и функции растительных полифенолов // Вісник стоматології. Спеціальний випуск. – 2010. – № 5. – С. 18.
16. Левицкий А.П. Порівняльна гіпоглікемічна і антиоксидантна ефективність препаратів поліфенолів при експериментальному діабеті II типу/ А.П. Левицкий, Ю.В. Цісельський // Вісник стоматології. Спеціальний випуск – 2010. – № 5. – С. 25.
17. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды / В. И. Литвиненко. – Харьков, 1995. – 56 с.
18. Литвиненко В.И. Спектральные исследования флавоноидов. Обнаружение свободных фенольных оксигрупп в различных положениях. Химия природ. Соединений / В. И. Литвиненко, Н. П. Максютин. – 1965. – № 6. – С. 420-424.
19. Литвиненко В.И., Шевчук О.И. Флаванолы. В кн.: Физиологически активные вещества, вып.2. – Киев.: Наукова думка, 1969. – С. 198-211.
20. Максютин Н.П., Литвиненко В.И. Методы выделения и исследования флавоноидных соединений. В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции: материалы I Всесоюз. симп. по фенольн. соединениям, 14-16 дек. 1966. – Москва: Наука, 1968. – С. 7-26.
21. Назаров П.Е. Полиненасыщенные жирные кислоты как универсальные эндогенные биорегуляторы / П. Е. Назаров, Г. И. Мягкова, Н. В. Гроза // Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова. – 2009. – Т.4. – № 5. – С. 3-19.
22. Органов Р.Г. Влияние кофе на риск развития сахарного диабета / Р. Г. Органов, Г. Я. Масленникова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2005. – № 1. – С. 3-6
23. Накопление хлорогеновой кислоты в стевии в связи с её плоидностью / [Подпорина Г.К., Жужжалова Т.П., Верзилина Н.Д., Полянский К.К.] // Защита растений. – 2007. – № 6. – С. 36.
24. Определение гидроксикоричных кислот в лекарственном растительном сырье и объектах растительного происхождения / [Прокофьева В.И., Арзамасцев А.П., Медведев Ю.В., Эллер К.И., Пердирьев О.И.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 3. – С. 25-31.
25. Пчелкин В. П. Природные фенольные и липо-

- фильные комплексы хлорогеновой кислоты // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т.37, № 1. – С. 27- 29.
26. Рыжикова М. А., Габитова Д. М., Сибиряк С. В. Биофлавоноид-содержащие растения как потенциальные антиоксиданты: 6 Международная конференция “Биоантиоксидант”. – Москва, 2002. – С. 501-503.
27. Таблетки «Уральская очанка»: химический состав и показатели качества / [Сафонова Г.М., Петриченко В.М., Бабиян Л.К., Сухина Т.В., Шрамм Н.И., Шестакова Т.С.] // Фармация. – 2007. – № 3. – С. 40-41.
28. Сторожок Н. Н. Биологическое действие природных антиоксидантов // Провизор. – 1998. – № 2. – С. 50–52.
29. Смирнова М. А., Гусейнов А. Я., Шабанов А. Г., Дремова Н. Б., Бубенчикова В. Н., Хорлякова. 10 Международный съезд Фитофарм. 2006. “Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения”. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 309-311.
30. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстаФармСервис, 2010. – 1600 с.
31. Трофименко Е.К. Биохимия и физиология хлорогеновой кислоты // Вісник стоматології. – 2008. – № 4. – С. 40.
32. Тутельян В.А. Биологически активные вещества растительного происхождения. Фенольные кислоты: распространённость, пищевые источники, биодоступность / В. А. Тутельян, Н. В. Лашнева // Вопросы питания. – 2008. – Т.77, № 1. – С. 4-19.
33. Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии / [Усуббаев М.У., Файзуллаева Н.С., Хакимов Х.М., Холтоев Ф.Т.] // Хим.-фармац. журн. – 2003. – № 6. – С. 42-45.
34. Храмов В. А. Способ определения хлорогеновой кислоты в растительных объектах / В. А. Храмов, В. И. Комарова // Гигиена и санитария. – 1999. – № 6. – С. 71.
35. Храмов В. А. Хлорогеновая кислота в листьях и лиофилизированных экстрактах стевии / В. А. Храмов, Н. В. Дмитриенко // Хим.-фармац. журн. – 2000. – Т.34, № 11. – С. 34-35.
36. Цісельський Ю.В. Лікувально-профілактична дія хлорогенової кислоти при експериментальному діабеті II типу / Ю. В. Цісельський, О. К. Трофименко, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2008. – № 4. – С. 43.
37. Фармацевтическая композиция на основе экстракта зелёной ягоды кофе – Патент Рос. Федерация: МПК А61К36/74; А61К31/37; А61К47/30. / Ляшенко А.А., Вихриева Н.С., Лешков С.Ю.; заявитель и патентообладатель): Лешков Сергей Юрьевич, Вихриева Нина Сергеевна № 2008122514/15; заявл. 06.06.2008; опубл. 10.01.2010.
38. Bowels B. L. Caffeic acid activity against clostridium botulinum spores /B. L. Bowels; A.J. Miller // Journal of Food Science (Blackwell Publishing). – 1994. – Vol. 59 (4). – P. 905.
39. Clifford M. N. Clorogenic acids and other cinnamates nature occurrence, dietary burden, absorption and metabolism/ Clifford M.N. // J.Sci. Food and Agr. – 2000. – Vol. 80. № 7. – P. 1033–1043.
40. Clifford M. N. Clorogenic acids and other cinnamates nature, occurrence, dietary burden/ M. N. Clifford// J.Sci. Food and Agric. – 1999. – Vol. 79. – P. 362–372.
41. Chlorogenic acid and an analog thereof for immune system stimulation. United States Patent 7288271.US: A61K36/88; A61K36/00; A61K33/32; A61K33/34; A61K33/04 Graus M. F., Smit H. F., Osterhaus A. D., Hageman R. J.; Assignee: Nutricia N.V. Application Number:10/612242 ; Publication Date:10.30.2007
42. Cui J. Биоантиоксиданты в терапии. / Cui J., Li Z., Hong X.//. Qinghua daxue xuebao. Ziran kexue ban.- 2000, т.40, N 6 - P. 9-12
43. Jassim, S. A. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. / S. A. Jassim, M. A. Naji //Journal of Applied Microbiology. – 2003. – Vol. 95 (3). – P. 412–427.
44. Chemistry and Biological Effects Of Dietary Phenolic Compounds: Relevance To Cardiovascular Disease/ W. M. Lincoln, R. A. Caccettah, B. P. Ian, D. Kevin // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2000. – Vol. 27 (3). – P. 152–159.
45. Coffee and sweetened beverage consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus american. /N. P. Paynter, H. C. Yeh, S. Voutilainen [et al.] // Journal of Epidemiology (Oxford Journals). – 2006. – Vol. 164 (11). – P. 1075–1084.
46. Preventive, alleviative or remedy for hypertension. EP № 7125573 /Okawa W., Mitsui Y., Watanabe T., Eguchi Y., Takahashi H., Suzuki A. A61K31/522; A61K31/519 Filing Date:07/11/2002 Publication Date:10/24/2006.
47. Middleton E. Jr. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer/ Middleton E. Jr., Kandaswami C., Theoharides T.C. // Pharmacol. Rew. – 2000. – Vol. 52, № 4. – P. 673–751.
48. Sotillo D.R. Potato Peel Extract a Nonmutagenic Antioxidant with Potential Antimicrobial Activity / D. R. Sotillo, M. Hadley, C. Wolf-Hall // Journal of Food Science. – 1998. – 63 (5). – P. 907.
49. Wang W. Harbin shangye daxue xuebao. Ziran kexue ban / W. Wang, X. Chen // J. Harbin Univ. Commer. Natur. Sci. Ed. – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 275–277.
50. Wout B., John R., Baucher M. – Annual Reviews Plant Biology. – 2003. – Vol. – 54. – P. 519.

## **ПОИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО КИСЛОТУ ХЛОРОГЕНОВУЮ**

**О. А. Мельник, Л. М. Унгуриян**

*Одесский национальный медицинский университет*

**Резюме:** приведены результаты анализа патентных, литературных и электронных источников информации относительно лекарственного растительного сырья, содержащего кислоту хлорогеновую, и примеры создания лекарственных средств на ее основе.

**Ключевые слова:** кислота хлорогеновая, лекарственное растительное сырье, лекарственные средства.

## **SEARCH OF MEDICAMENTS ON THE BASIS OF HERBAL RAW MATERIAL, WHICH CONTAINS CHLOROGENIC ACID**

**O. A. Melnyk, L. M. Unhurian**

*Odessa National Medical University*

**Summary:** there are presented results of the analysis of patent, literary and electronic information sources as to medicinal herbal raw material, which contains chlorogenic acid and examples of medicaments creation on its basis.

**Key words:** chlorogenic acid, medicinal herbal raw material, medicaments.