

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 631.331.4+658.516.1+615.361+615.32

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АКТИВНИХ МАРКЕРІВ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ТРАВИ ЧЕБРЕЦЮ

© Н. О. Зарівна, Л. В. Вронська, О. А. Подплетня*

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

*Дніпропетровська державна медична академія

Резюме: проведено аналіз складу і фармакологічної активності біологічно активних речовин трави чебрецю, на основі якого обґрунтовано вибір маркерів для стандартизації препаратів на основі трави чебрецю.

Ключові слова: трава і препарати чебрецю, біологічно активні речовини, фармакологічна дія, застосування, активні маркери.

Вступ. Хвороби органів дихання займають одне з перших місць серед найрозповсюдженіших захворювань. Частка цієї патології складає третину всіх зареєстрованих в Україні захворювань, в структурі смертності вони посідають четверте місце після захворювань системи кровообігу, злоякісних новоутворень і нещасних випадків [1, 2]. Для лікування бронхолегеневих захворювань, разом із синтетичними, широко призначають препарати рослинного походження, які мають відомі переваги [3, 4]. Чільне місце на ринку муколітиків рослинного походження займають ЛЗ на основі чебрецю.

Зростаючі вимоги до якості усіх лікарських засобів вимагають розробки надійних та об'єктивних методик аналізу. Стосовно препаратів рослинного походження до цих завдань додається ще задача вибору біологічно активних речовин – маркерів доброякісності готового лікарського засобу.

Тому метою нашої роботи було проведення аналізу взаємозв'язку складу біологічно активних речовин трави чебрецю та їх фармакологічної активності та наукове обґрунтування вибору маркерів доброякісності ЛЗ чебрецю, які застосовують при лікуванні бронхолегеневих захворювань.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження була інформація щодо складу і біологічної активності БАР трави чебрецю та досвіду її застосування. Використані загальні методи аналізу даних літератури і логічного аналізу в ланцюзі «склад – структура – активність», а також комп'ютерний прогноз фармакологічної активності хімічних речовин згідно з програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Програма базується на передбаченні можливої фармакологічної активності з урахуванням фармакофорних фрагментів, що входять до складу молекули. Комп'ютерному прогнозу активності були піддані БАР, які, за даними літератури [4], присутні у траві чебрецю (табл. 1).

Таблиця 1. Біологічно активні речовини трави чебрецю

Клас сполук	Представники біологічно активних речовин
сполуки моно- і сесквітерпенового ряду	мірцен, ліналоол, гераніол, α -пінен, β -пінен, трициклен, транс-4-туйанол, лимонен, пінокарвон, α -терпінен, борнеол, п-цимен, ліналоол, транс-каріофілен, камфен, 1,8-цинеол, п-цимен, камфенілон, ліналол, α -терпінеол, вербенон, β -каріофілен, γ -терпінен, γ -кадинен
прості феноли	тимол, карвакрол
фенолокислоти	хлорогенова, розмаринова, галова, кофейна
флавоноїди	лютеолін, апігенін, акацетин, скутеляреїн
кумарини	кумарин

Результати й обговорення. Згідно з даними літератури [2, 9], біологічна активність препаратів чебрецю зумовлена присутністю в рослинній сировині складного комплексу біологічно активних сполук моно- і сесквітерпенового ряду, простими фенольними сполуками, флаво-

ноїдами, фенолокислотами, амінокислотами, полісахаридами та ін.

Різні види фармакологічної активності пов'язують з тими чи іншими біологічно активними речовинами. Так, протизапальна дія трави чебрецю зумовлена наявністю в ній карвакролу та

лютеоліну [7, 9], антимікробна і бактерицидна активності пов'язані з вмістом тимолу та інших представників ефірної олії чебрецю [6], флавоноїди та фенолокислоти забезпечують також антиоксидантну, противиразкову, антинематодну дію [8].

БАР трави чебрецю зумовлюють також спазмолітичні, бронхолітичні, секретолітичні, фунгіцидні, антигельмінтні властивості, зокрема, спазмолітичну активність пов'язують з вмістом кумаринів, ефірна олія проявляє муколітичну та протівірусну дію [3].

Така комбінація БАР трави чебрецю спричиняє відхаркувальну та секретолітичну дію, в ре-

зультаті якої підвищується рухова активність миготливого епітелію та ферментується густий в'язкий секрет. Крім того, забезпечується спазмолітичний ефект, що вбачається в помірній бронходилатації, полегшенні дихання, особливо під час експіраторної фази [1]. Окрім аналізу літературних даних щодо БАР трави чебрецю та їх фармакологічної дії, ми проаналізували результати прогнозу фармакологічної активності окремих представників різних БАР трави чебрецю згідно з програмою PASS.

У таблиці 2 наведено результати прогнозу фармакологічної активності БАР чебрецю як оцінка ймовірності прояву (P_a) різних видів ак-

Таблиця 2. Результати прогнозу фармакологічної активності біологічно активних речовин трави чебрецю

БАР	Індекс активності, P_a	БАР	Індекс активності, P_a
Спазмолітична активність			
α -пінен	0,577	Тимол	0,607
β -пінен	0,668	карвакрол	0,563
борнеол	0,572	камфен	0,552
кумарин	0,977; 0,897; 0,530		
Муколітична активність			
карвакрол	0,819	лімонен	0,561
кумарин	0,687	ліналоол	0,928
апігенін	0,851	γ - терпінеол	0,666
трициклен	0,705	γ - кадинен	0,613
вербенон	0,703	β - каріофілен	0,548
Антибактеріальна активність			
лімонен	0,550	карвакрол	0,741
тимол	0,767		
Протизапальна активність			
лютеолін	0,965	карвакрол	0,579
тимол	0,537	1,8- цинеол	0,505
гераніол	0,602	трициклен	0,678
Антивірусна активність			
лютеолін	0,556	апігенін	0,545
гераніол	0,663	ліналоол	0,673
мірцен	0,676	γ - терпінеол	0,572
тимол	0,602	трициклен	0,749; 0,678
кумарин	0,674	вербенон	0,642
карвакрол	0,582		
Противірусна активність			
γ - терпінен	0,720	лімонен	0,565
тимол	0,863	ліналоол	0,580
гераніол	0,769		
Протикашльова активність			
γ - терпінеол	0,574	лімонен	0,550
Антиастматична активність			
γ - терпінеол	0,552		
Антигельмінтна активність			
апігенін	0,593	лютеолін	0,520
кумарин	0,538	лімонен	0,608
γ - терпінеол	0,571; 0,608	тимол	0,818
карвакрол	0,781		

БАР	Індекс активності, P_a	БАР	Індекс активності, P_a
Анальгезуюча активність			
кумарин	0,865	апігенін	0,720
Протипухлинна активність			
тимол	0,671	карвакрол	0,721
апігенін	0,805; 0,589; 0,615; 0,592	лютеолін	0,542
кумарин	0,748; 0,711	гераніол	0,629; 0,513
Антиметастатична активність			
тимол	0,676	ліналоол	0,688
кумарин	0,914	γ -терпінеол	0,574
гераніол	0,663	трициклен	0,539; 0,571
γ -кадинен	0,843	β -каріофілен	0,721
карвакрол	0,676	мірцен	0,686
розмаринова кислота		0,705	
Антиоксидантна активність			
тимол	0,529	лютеолін	0,799
апігенін	0,747	мірцен	0,513
гераніол	0,520	ліналоол	0,545
карвакрол	0,579	розмаринова кислота	0,577
Антинеопластична активність			
тимол	0,525	лютеолін	0,658
кумарин	0,748	карвакрол	0,721
карвакрол	0,6	ліналоол	0,537
γ -терпінеол	0,581	γ -кадинен	0,529; 0,536
каріофілен	0,796	вербенон	0,587
Антиалкогольна активність			
тимол	0,760	апігенін	0,739
Цитостатична активність			
лютеолін	0,542	гераніол	0,638
мірцен	0,514	апігенін	0,549
Противиразкова активність			
гераніол	0,552	кумарин	0,573
ліналоол	0,640		
Антиневротична активність			
тимол	0,818	карвакрол	0,822

тивності. До уваги брали види активності з індексом $P_a > 0,5$. Чим більше значення індексу P_a , тим вища ймовірність виявити дану активність в експерименті.

Як впливає з представлених у таблиці 2 даних, трава чебрецю, завдяки різноманітному комплексу БАР, має широкий спектр фармакологічної активності. Виходячи із застосування трави чебрецю та її препаратів при лікуванні бронхолегеневих захворювань важливими та вартими уваги є муколітична, протикашльова, антиастматична, протизапальна, спазмолітична, антивірусні та протигрибкова активності БАР, завдяки яким вона є ефективною. Таким чином, обираючи активні маркери в процесі розробки підходів до стандартизації препаратів чебрецю, слід звернути увагу на БАР, що проявлятимуть дані види активності.

У третьому доповненні до ДФУ [13] наведена фармакопейна стаття на траву чебрецю, згідно з якою ідентифікаційними та кількісними маркерами її доброякісності є тимол і карвакрол та вміст ефірної олії відповідно. Разом з тим, аналіз ринку препаратів чебрецю показав, що у їхньому виробництві застосовуються здебільшого рідкі водні та водно-спиртові екстракти, останні отримано з використанням водно-спиртових сумішей з низьким вмістом спирту. Перехід компонентів ефірної олії, яка є гідрофобною за природою, у такі екстракти є незначним. Тому ГЛЗ на основі чебрецю, очевидно, проявляють очікувану фармакологічну активність не лише за рахунок тимолу та карвакролу, але й за рахунок інших БАР, зокрема, флавоноїдів, яким, як показано у таблиці 2, також властиві муколітична (апігенін), протизапальна (лютеолін), анти-

вірусна (апігенін, лютеолін) активності. Тому при стандартизації ГЛЗ на основі трави чебрецю, крім тимолу і карвакролу, необхідно ідентифікувати і визначати кількісно флавоноїди. Ідентифікаційними маркерами, таким чином, будуть тимол, карвакрол, флавоноїди, а кількісними – сума флавоноїдів.

Використана нами програма прогнозу фармакологічної активності не дає інформації щодо глікозидних форм БАР і власне самих полісахаридів. Проте загальновідома муколітична активність полісахаридів трави і коренів алтеї. Тому слід очікувати, що водні екстракти трави чебрецю міститимуть цей клас сполук і, завдяки їм, також виявлятимуть муколітичну дію, в зв'язку з чим до активних маркерів доброякісності ГЛЗ на основі водних екстрактів чебрецю слід, крім вищевказаних, додати полісахариди.

Як впливає з даних таблиці 2, БАР трави чебрецю властиві й інші види активності: анальгезуюча, протипухлинна, антигельмінтна, антиметастатична, цитостатична активності, що вказує на високу ймовірність ефективності її застосування при лікуванні не лише бронхолегеневих захворювань. Підтвердженням такого припущення є, на даний час ще незначні, але вже опубліковані результати досліджень, проведених І. Ф. Беленичевим, Н. Р. Батурую та ін. про

антиоксидантну та протизапальну властивість трави чебрецю [8]. Ф. Ф. Гордеєнявим і І. П. Чемірко встановлена ефективність даної ЛРС при лікуванні алкоголізму. Цікавими є також дослідження із вивчення впливу на сечостатеву систему за рахунок компонентів ефірних олій тощо.

Висновки. 1. На підставі аналізу складу БАР трави чебрецю та їхньої фармакологічної активності встановлено, що тимол, карвакрол, флавоноїди, які мають муколітичну, спазмолітичну, протизапальну, антибактеріальну і антивірусну активність, забезпечують очікуваний, відповідно до призначення ГЛЗ, фармакологічний ефект. Тому вони є активними маркерами для стандартизації препаратів на основі трави чебрецю.

2. Наявність у складі препарату широкого спектра речовин з протизапальною, спазмолітичною, анальгезуючою, цитостатичною, протипухлинною активністю спонукає до вивчення можливості її застосування у терапії онкозахворювань.

3. Аналіз зв'язку БАР – активність дозволяє попереднє моделювання технології екстрактів. Обираючи оптимальну концентрацію спиртового розчину для отримання екстракту, можна керувати складом БАР у ньому, а отже, видом активності отриманого екстракту.

Література

1. Зупанец І. А. Кашель / І. А. Зупанец // Фармацевт-практик. – 2005. – № 1. – С. 65-66.
2. Лекарственные растения: Справочное пособие / Н. И. Гринкевич, И. А. Баладина, В. А. Ермаков и др. ; под ред. Н. И. Гринкевич. -М.: В., 1991. –398 с.
3. Товстуха Є. С. Фітопрепарати – лікарські засоби майбутнього / Є. С. Товстуха // Фітотерапія в Україні. – 1998. – № 2-3. – С. 20-21.
4. Толлок А. Я. Порівняльний аналіз фенольних сполук в екстрактах чебрецю / А. Я. Толлок, Н. Р. Батура // Вісник Запорізького держ. ун-ту. – 1998. – № 1. – С. 161-171.
5. Толлок А. Я. До питання про комплексне використання трави чебрецю / А. Я. Толлок, Н. Р. Батура // Вісник Запорізького державного університету. – 1998. – №1. – С. 10-14.
6. Беленичев І. Ф. Протизапальна активність експе-

- риментальних комплексів вилучень з трави чебрецю / І. Ф. Беленичев, Н. Р. Батура, А. Я. Толлок [та ін.] // Вісник Запорізького державного університету. – 1999. – № 1. – С. 28-30.
7. Примаченко Ю. М. Вивчення антимікробної активності рослинних ефірних олій / Примаченко Ю. М. // Ветеринарна біотехнологія. – 2009. – № 14. – С. 29-32.
8. Беленичев І. Ф. Антиоксидантна активність експериментальних комплексів, вилучених з трави чебрецю / Беленичев І. Ф., Батура Н. Р., Толлок А. Я. [та ін.] // Вісник запорізького державного університету. – 1999. – №2. – С. 1-3.
9. Сур С. В. Состав эфирных масел лекарственных растений / С. В. Сур // Растит. ресурсы. – 1993. – Вып. 1. – С. 98-117.
10. Державна фармакопея України. – 1-ше вид. Довповнення 3. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 280 с.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АКТИВНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ТРАВЫ ТИМЬЯНА

Н. О. Заривна, Л. В. Вронска, Е. А. Подплетня*

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

**Днепропетровская государственная медицинская академия*

Резюме: проведен анализ состава и фармакологической активности биологически активных веществ травы тимьяна, на основе которого обоснован выбор маркеров для стандартизации препаратов на основе травы тимьяна.

Ключевые слова: трава и препараты тимьяна, биологически активные вещества, фармакологическое действие, применение, активные маркеры.

RATIONALE FOR THE CHOICE OF ACTIVE MARKERS IN STANDARDIZATION OF DRUG HERBAL THYME

N. O. Zarivna, L. V. Vronska, O. A. Podpietnia*

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

**Dnipropetrovsk State Medical Academy*

Summary: an analysis of the pharmacological activity of biologically active substances thyme herbs on which the choice of markers for standardization of products based on herbs thyme, was conducted.

Key words: herb and thyme preparations, biologically active substances, pharmacological action, application, active markers.