

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

УДК 615.322: 615.451.16+634.31/34

## БІОФЛАВОНОЇДИ ЦИТРУСОВИХ ЯК ПОТЕНЦІЙНО АКТИВНІ БІОЛОГІЧНІ ДОБАВКИ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

© О. А. Мельник, І. В. Козак, О. А. Кучма

Одеський національний медичний університет

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

З метою пошуку ефективних антиоксидантів проведено аналіз літературних джерел щодо застосування біофлавоноїдів як речовин, що пригнічують утворення вільних радикалів. На сьогодні особливе місце серед препаратів рослинного походження посідають біологічно активні добавки (БАД), які містять у своєму складі біофлавоноїди (БФ) цитрусових. Підвищена увага до природних флавоноїдів обумовлена, перш за все, їх широким спектром фармакологічної дії: для них виявлено більше 40 видів активності. В наш час у медичній практиці широко використовують природні препарати на основі даних сполук. Клінічні дані свідчать про їх високу ефективність, насамперед, при серцево-судинній патології [21]. Термін «біофлавоноїди» вперше був запропонований американськими біохіміками для поліфенольних речовин, які мають Р-вітамінну активність.

Перші виділені з рослин флавоноїди (flavus – жовтий) мали жовте забарвлення. Це група природних біологічно активних сполук – похідних бензо-*g*-пірону [22], в основі яких лежить фенілпропановий скелет, що складається з  $C_6-C_3-C_6$  вуглецевих одиниць. Залежно від ступеня окислення та гідроксилювання пропанового скелета  $C_6-C_3-C_6$  і положення фенольного радикала, флавоноїди діляться на кілька груп: флаваноли, флаванони, флаволи, флавоноли, ізофлаволи, антоціаніни, лейкоантоціанідини (флаван-3,4-діоли), балкони, проціанідини [13,19]. Однак вчені нашої країни наголошують на назві «біофлавоноїди», оскільки основу цих сполук складає флаван, а флавоноєди є лише одним із його похідних [14].

Одним з найбагатших джерел БФ є плоди цитрусових [28]. За своєю будовою основні БФ цитрусових представлені похідними флаванону. До похідних флаванону відносять глікозиди гесперидину (гесперидин), нарингенін, а також еридикіол [11]. Похідними флаванону є глікозиди кверцетин (рутин), кемпферол і мірицетин. Всі інші флавоноїди у плодах цитрусових утримуються в кількості менш ніж 10 % від загальної суми цих сполук [12]. До складу шкірки кавказьких апельсинів і мандаринів (за Ф. Церевітіно-

ву і В. Реутову), крім перелічених флавоноїдів, входить велика кількість ефірної олії 1,2 - 2,1 і 1,86 – 2,5 % від маси шкірки (відповідно), моно- і дисахариди, органічні кислоти (переважно лимонна), вітаміни. Серед останніх велике значення приділяють вітаміну С і мало зважають на Р-вітамінні речовини (поліфеноли, серед яких основну роль відіграють БФ). У білому шарі шкірки (albedo) міститься значна кількість протопектину (50 % на суху речовину) [29]. Найбільш багатим джерелом флавоноїдів є екстракт шкірки мандарина [19]. Серед цитрусових головним БФ апельсину є гесперидин, у грейпфрута – нарингенін (глікозид нарингін), лимона – два БФ: гесперидин і еридикіол [15]. Слід підкреслити, що сік цитрусових містить значно менше БФ, ніж цілий плід. У висушеній апельсиновій шкірці вміст гесперидину може сягати 8 % [19]. Гесперидин є типовим представником вітамінів групи Р (permeability – проникність) [36].

Технологія вилучення вітаміну Р (гесперидину) з відходів виробництва мандаринового соку була розроблена і описана Л. О. Шнайманом у 1973 р.: відходи виробництва цитрусового соку (шкірка і мезга) після віджимання і роздрібнення піддають водно-лужній екстракції (обробка окисом кальцію) при рН 10,4 – 10,8. При цьому флавоновий комплекс переходить в екстракт. Останній фільтрують і з фільтрату виділяють гесперидин додаванням кислоти хлористоводневої до рН 4,0 – 4,4. Осад гесперидину фільтрують, сушать і подрібнюють. Порошок повинен містити не менше 90 % гесперидину.

Гесперидин є основним флавоноїдом цитрусових: для нього характерна протипухлинна активність, а також серцево-судинна, яка проявляється у вигляді нормалізації проникності капілярів і транскапілярного обміну. Особливе значення має мембраностабілізуюча дія флавоноїдів, завдяки чому підвищується резистентність вен і артерій. Кардіоваскулярна активність набагато активніша у метоксильованих флавоноїдів, порівняно з їхніми гідроксильованими аналогами, і подібна до активності ацетилсаліцилової кислоти [20].

Гесперидин (Hesperetin-7-rhamnoglucoside, Cirmitin, Hesperetin-7-rutinoside) ( $C_{28}H_{34}O_{15}$ , молярна маса 610,56056) вперше був відкритий Лебретонном у неспілих апельсинах. Зазвичай знаходиться у плодах рослин Aurantiaceae. Білий, дрібнокристалічний, без смаку, гігроскопічний порошок; майже не розчиняється в гарячій оцтовій кислоті. Розчиняється в лугах і кислотах. При кип'ятінні з розведеною кислотою сірчаною утворюється *гесперидин* ( $C_{16}H_{14}O_6$ ) і виноградний цукор без приєднання води. Плавиться при температурі 251 °С. Відходи виробництва мандаринового соку складають 60 % до загальної маси сировини. Вони містять гесперидину 1,2 – 1,5 %, ефірної олії 1,2 % і пектину 1,5 %. Вихід препарату гесперидину складає 0,8 % до маси сировини [26, 24].

Гесперидин знижує рівень тригліцеридів і холестерину в крові та печінці [31]. Встановлено, що БФ цитрусових взагалі мають такі біологічні функції: капіляростабілізуючу, кардіотропну, гіпотензивну, спазмолітичну, протизапальну, антитоксичну, остеотропну, гепатопротекторну, гормоноподібну, радіопротекторну, генопротекторну, протипухлинну [16, 17, 18, 38].

У комбінації з діосміном гесперидин проявляє венотонізуючу та ангіопротекторну дії. Зменшує розтяжність вен, підвищує їх тонус, що сприяє зниженню венозного застою; знижує проникність капілярів, покращує мікроциркуляцію і лімфовідтік [20].

Російськими вченими [9] було проведено дослідження із вивчення утворення радикалів оксиду азоту у тканинах органів щурів лінії Wistar. Встановлено, що в умовах гострого гепатозу, викликаного введенням  $CCl_4$ , у тканинах серця і печінки рееструються відповідно 4,32- і 5,46-кратні збільшення концентрації спінових аддуктів радикалів оксиду азоту (відносно інтактних тварин), а у випадку попереднього перорального введення кверцетину і гесперидину такий ефект не відмічається. Таким чином, введені в організм кверцетин і гесперидин мають помітну антиоксидантну активність, ефективно пригнічують утворення радикалів оксиду азоту в ході розвитку гострого гепатозу.

І. Н. Тюренков та співавт. [27] довели, що біофлавоноїди гесперидин і флавіцин у дослідках на наркотизованих щурах в дозі 30 мг/кг викликають покращення кровотоку печінки, посилення реакції печінкових судин у відповідь на введення ацетилхоліну. Введення гесперидину і флавіцину на тлі блокади синтезу оксиду азоту нітро-L-аргініном зменшує ступінь збільшення кровотоку печінки і відповідь печінкових судин на ацетилхолін.

Проведені дослідження із встановлення кардіопротекторної дії рослинних флавоноїдів на тлі

інтоксикації етанолом. В ході експерименту встановлено, що індивідуальні флавоноїди на тлі субхронічної алкоголізації достовірно продовжують життя тварин при хлоркальцієвій аритмії. Під впливом діосміну у тварин, які вижили, було зареєстровано відновлення синусового ритму у 50 % випадків, а під впливом гесперидину синусовий ритм відновився у 16,7 % піддослідних тварин. Порівнюючи захисну дію індивідуальних флавоноїдів діосміну і гесперидину при даній моделі аритмії, можна відмітити, що більш повне відновлення функціонального стану міокарда спостерігалось у випадку застосування діосміну. Гесперидин також усував негативні явища хлоркальцієвої аритмії, але даний показник був дещо нижчим [2, 3].

На моделі строфантинової аритмії під впливом діосміну у тварин, які вижили, синусовий ритм відновився у 16,7 %, а під впливом гесперидину – у 33,3 % випадків. Враховуючи пошкодження кардіоміоцитів при субхронічній алкоголізації, можна стверджувати, що діосмін і гесперидин як індивідуальні поліфенольні сполуки мають кардіопротекторну дію в умовах даної патології [2, 3, 23, 25].

А. В. Крікова, Е. Ф. Степанова, і І. Н. Тюренков [8], провівши експеримент із встановлення кардіогемодинамічних ефектів під впливом гесперидину в інсультних тварин, довели, що гесперидин в дозі 10 мг/кг істотно не впливає на кардіогемодинаміку інсультних щурів, що дозволяє припустити можливість застосування гесперидину у комплексній терапії ішемічного інсульту, в тому числі у вигляді композиції.

Фармакокінетичні дослідження на тваринах продемонстрували, що екстракт гесперидину швидко абсорбується. Максимальна концентрація інгредієнтів у плазмі крові досягається через дві години. Препарат виводиться із сечею та калом (має місце ентерогепатична рециркуляція) [7]. При вивченні обміну флавоноїдів в організмі в сечі людини не знайдено гесперидинметилхалкону, навіть при вживанні 15 г гесперидину на добу. При вивченні екскреції продуктів метаболізму гесперидину в досліджуваній сечі після введення людині і експериментальним тваринам ідентифіковані м-оксифенілпропіонова кислота і ряд фенілкарбонових кислот [8].

Біологічно активні добавки, які містять гесперидин, сьогодні дуже популярні – це Детралекс (Дафлон) «Servier», Франція; Цикло 3 Форт «Pierre Fabre Medicament», Франція; Веносмін «Фітофарм», Україна; Діовенор-600 (Флебодія), Франція; БАД Вепі-Гон «Nature's Sunshine Products», США [10, 33]. Механізм дії цих БАД досить складний і ще недостатньо вивчений [21]. Найважливішим у їх фармакодинаміці є властивість зменшувати проникність і ламкість капі-

лярних судин, стабілізувати клітинні та субклітинні мембрани печінки й інших органів [4, 6], а також здатність знімати гостроту авітамінозу С [34, 35].

Вважають, що використання лікарських препаратів з гесперидином, як і орієнтація на ви-

сокий вміст цієї сполуки у дієті, є чинником профілактики захворювань не тільки капілярно-судинної системи [32, 34, 37], а також – печінки [4, 16], шлунка, серцево-судинної системи [1, 5, 15, 30].

## Література

1. Василенко Ю. К. Гіполіпідемічна активність флавоноїдів з плодів цитрусових / Ю. К. Василенко // Тез. докл. – Л.: 1981. – С. 175.
2. Гацура В. В. Фармакологічні агенти в експериментальній медицині та біології / В. В. Гацура, А. С. Саратиков. – Томск: Изд-во ТГУ, 1977. – 156 с.
3. Гацура В. В. Методи первинного фармакологічного дослідження біологічно активних речовин. – М.: Медицина, 1974. – С. 48.
4. Гепатопротектори-антиоксиданти в терапії хронічних дифузних захворювань печінки / И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник, А. В. Невойт [и др.] // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 2. – С. 18–23.
5. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М. В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 53–85.
6. Гуревич К. Г. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / К. Г. Гуревич // Качественная клин. практика. – 2002. – № 4. – С. 1–4.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 321–333.
8. Кардиогемодинамические эффекты под влиянием гесперидина у инсультных крыс / А. С. Аметов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 11. – С. 922.
9. Кверцетин и гесперидин подавляют образование радикалов оксида азота в печени и сердце крыс в условиях острого гепатоза / А. А. Тимошин, Е. Г. Доркина, Е. О. Паукова, А. Ф. Ванин // Биофизика. – 2005. – Т. 50, № 6. – С. 1145 – 1149.
10. Компендиум 2010 – лекарственные препараты; под редакцией В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2010. – 2290 с.
11. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как модуляторы эстрогенной и остеогенной активности / А. П. Левицкий // Вісник фармакології і фармації. – 2004. – № 2. – С. 2 – 4.
12. Левицкий А. П. Спектрофотометричний аналіз флавоноїдів цитрусових / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. І. Крисюн // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 34–38.
13. Левицкий А. П. Структура и функция растительных полифенолов / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. Спеціальний випуск–2010. – № 5. – С.19.
14. Левицкий А.П. Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. Спеціальний випуск–2001. – № 1. – С. 71 – 76.
15. Лебедева Л. Г. Лимон и другие цитрусовые / Л. Г. Лебедева. – М.: ООО Изд-во «АСТ», 2004. – 92 с.
16. Лобанова А.А. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья / А. А. Лобанова, В. В. Будаева, Г. В. Сакович // Химия растительного сырья. – 2004. – № 1. – С. 47 – 52.
17. Лукьянова Л. Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов / Л. Д. Лукьянова, Э. Т. Германова, А. И. Лыско // Вестн. Рос. АМН. – 2007. – № 2. – С. 53–62.
18. Максютіна Н.П. Рослинні антиоксиданти і пектини в лікуванні та профілактиці променевих уражень і детоксикації організму / Н. П. Максютіна, Л. Б. Пилипчук // Фармацевтичний журнал. – 1996. – № 2. – С. 350–41.
19. Максютіна Н. П. Структурована система природних вітамінів-антиоксидантів – «Вітапектин» та його імуномодельючі властивості / Н. П. Максютіна, Л. Б. Пилипчук // Ліки України. – 2000. – № 10. – С. 31–33.
20. Марголина А. Нужны ли для здоровья биологически активные добавки? / А. Марголина // Наука и жизнь. – 2008. – № 7. – С.77–78.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 14-е изд. – Новая Волна, 2000. – Т. 2. – С. 87.
22. Опыт использования препаратов цикло 3 форт и цикло 3 крем в лечении больных с хронической венозной недостаточностью в условиях хирургического стационара / Б. Н. Жуков, С. А. Быстров, Э. Г. Шевалиев, Г. В. Яровенко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999. – Т. 5, № 3. – С. 33 – 37.
23. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; под редакцией В. П. Фисенко. – Москва, 2000. – 378 с.
24. Сафонова Е. Ф. Выбор оптимальных параметров разделения фосфолипидов в тонком слое сорбента / Е. Ф. Сафонова, А. А. Назарова, В. Ф. Селеменев // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 4. – С. 41–43.
25. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. – Москва, 2000. – 352 с.
26. Тутельян В. А. Флавоноиды, содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутельян, А. К. Батулин, Э. А. Мартинчик // Вопр. питания. – 2004. – Т. 73, № 6. – С. 43–48.
27. Тюренков И. Н. Влияния гесперидина и флавицина на печеночный кровоток в норме и в условиях стимуляции и блокады синтеза эндогенного оксида азота / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, Е. Г. Доркина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 84–87.

28. Чекман І. С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, І. В. Завалько // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 3 – 11.
29. Шнайдман Л. О. Производство витаминов / Л. О. Шнайдман. – 2-е изд. – М.: «Пищевая промышленность», 1973. – 390 с.
30. Hertod M. G. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk / M. G. Hertod, E. J. Feskens, D. Kromhout // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 699.
31. Safari M. R. Effects of flavonoids on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification / M. R. Safari, N. Sheikh // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 2003. – Vol. 69, № 1. – P. 73 – 77.
32. Beltramino R. An open-label, randomized multicentre study comparing the efficacy and safety of CYCLO 3 FORT versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency / R. Beltramino, A. Penenory, A. Buceta // Int Angiol. – 1999. – Vol. 18, № 4. – P. 337 – 342.
33. Boyle P. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency / P. Boyle, C. Diehm, C. Robertson // Int. Angiol. – 2003. – Vol. 22, № 3. – P. 250 – 262.
34. Boisseau M. R. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency / M. R. Boisseau // Int. Angiol. – 2002. – Vol. 21 (2 Suppl 1). – P. 9 – 33.
35. Chaika L. A. Effect of tribenol on the activity of certain redox enzymes in inflamed venous walls / L. A. Chaika, E. I. Pankov // Farmakol Toksikol. – 1981. – Vol. 44, № 1. – P. 74 – 77.
36. Flavonoid treatment in patients with healed venous ulcer: flow cytometry analysis suggests increased CD11b expression on neutrophil granulocytes in the circulation / G. Danielsson, L. Norgren, L. Truedsson [et al.] // Vasc. Med. – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 83 – 88.
37. Clinical experiences with a vasoprotective drug in the treatment of venous problems of the lower limbs / M. De Caprio, L. Vinci, D. Giumetti, G. Colitta // Clin Ter. – 1982. – Vol. 101, № 5. – P. 497 – 508.
- Kroyer G. The antioxidant activity of citrus fruit peels / G. Kroyer // Z. Ernährungswiss. – 1986. – Vol. 25, № 1. – P. 117 – 143.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком

УДК 615.322.012

## РОСЛИННІ ЛІКИ. ПРОБЛЕМИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

©К. І. Сметаніна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** у статті висвітлено основні аспекти фітотерапії і проблематику створення сучасних рослинних ліків за світовими умовами сертифікації.

**Ключові слова:** лікарська рослинна сировина (ЛРС), рослинні ліки, фітозасоби, біологічно активні речовини (БАР), лікарські засоби (ЛЗ), сертифікація.

**Вступ.** Нині дві третини населення світу з економічно слабзорозвинутих країн, які не мають можливості застосовувати сучасні ліки промислового виробництва, продовжують використовувати для боротьби із захворюваннями та їх профілактики переважно препарати, виготовлені з лікарських рослин.

Незважаючи на досягнення сучасної органічної хімії, яка забезпечує людство величезною кількістю синтетичних лікарських препаратів, частка ліків рослинного походження на фармацевтичних ринках розвинених країн досягає 50%. За останні два десятиріччя інтерес до рослинних лікарських засобів (ЛЗ) значно зріс, ос-

ільки вони мають м'якшу дію, практично не зумовлюють звикання та побічних реакцій порівняно із синтетичними препаратами.

**Методи дослідження** Значне поширення фітозасобів, які складають практично половину усього асортименту ліків в аптеці, сучасна проблематика створення та впровадження в обіг ЛЗ ефективних, безпечних, нетоксичних згідно з європейськими стандартами якості, у тому числі рослинного походження, вимагає акцентування уваги на покращенні якості рослинних ліків як об'єктів профілактичного та лікувального значення.

Аналіз сучасних наукових публікацій щодо можливостей покращення якості та розробки ЛЗ