

## Перспективы Исследования Растительных Веществ С Целью Создания На Их Основе Новых Фитопрепаратов

С.В. Серкеров

Институт ботаники НАН Азербайджана, Бадамдарское шоссе, 40, Баку AZ 1004, Азербайджан;  
E-mail: s. serkerov@mail.ru

*«Растения – это фармацевтические фабрики, подаренные человечеству Богом»*

*С.В. Серкеров*

Экономическая стабильность и независимость любой развивающейся страны неразрывно связана с развитием собственной фармацевтической промышленности. Ни одна страна в мире не в состоянии производить даже минимальный перечень жизненно важных лекарственных средств. По оценкам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) достаточным собственным производством считается выпуск 30-40% от всего перечня необходимых препаратов (Международная Фармакопея, 1969). Если взять опыт Казахстана в 1997 году в Казахстане разработана и утверждена Государственная программа развития фармацевтической и медицинской промышленности, основной целью которой являлось увеличение перечня и объема производимых отечественных средств (обычно составляет не более 5%) и рост объема фармацевтической продукции идет, в основном, за счет импорта субстанции и изготовления из них готовых лекарственных форм.

Импортные лекарства по цене не доступны большей части населения. Разработка отечественных синтетических лекарств требует громадных затрат, кадров высочайшей квалификации и долгого времени. ВОЗ, учитывая аналогичное положение в большинстве стран мира рекомендует в качестве приемлемой альтернативы использование лекарственных растений и продуктов их переработки. Растения, как возобновляемый материал являются потенциальным источником новых природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности.

Богатые растительные ресурсы Азербайджана открывают перед исследователями огромные перспективы и широкие возможности в плане поиска новых биологически активных веществ и создания на их основе практически ценных препаратов. При этом приоритетными задачами считаются выявление потенциальных источников биологически активных соединений, химическое изучение растений, выделение в индивидуальном состоянии, установление строения молекул растительных веществ, при необ-

ходимости их химическая модификация и определение физико-химических и биологических свойств. Решение этих задач в дальнейшем позволяет разработать инновационные технологии по производству лекарственных препаратов на основе Азербайджанского растительного сырья.

Особый интерес, на мой взгляд, представляют растения семейств *Amaranthaceae*, *Asteraceae*, *Apiaceae*, *Canaeaceae*, *Lamiaceae*, *Magnoliaceae*, *Lauraceae* как источники быстро растущей группы природных терпеноидов - сесквитерпеновых  $\gamma$ -лактонов.

Известно, что в настоящее время из веществ, продуцируемых растениями 7000 соединений используются в качестве сердечных препаратов, противоопухолевых средств, гормонов, диуретиков, антибиотиков, противовоспалительных, защищающих (восстанавливающих) память, анальгетиков и т.д. (Адекенов, 1997). Так, хинин, известный антималярийный препарат, полученный из южноамериканского растения *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trement, Резерпин, применяемый для снижения кровяного давления и как транквилизатор – из корней индийского растения *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. et Kurz. Z-Dona – для лечения болезни Паркинсона, получают из тропического растения *Mucuna deerin-giana*=*M. pruriens* (L.) DC. Эфедрин производят из китайской эфедры *Ephedra sinica* Stapf. Дигиталин и дигоксин – сердечные препараты из наперстянки (*Digitalis purpurea* L.). Эвкалиптол, антисептик из австралийских эвкалиптовых деревьев, для лечения заболеваний горла в виде мази, бронхита и астмы в качестве ингаляций. Аспирин, наиболее широко используемый в мировой медицинской практике препарат, впервые был экстрагирован из листьев и стеблей *Salix alba* L. и наземной части *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (Зузук и др., 2005; Churin et al., 2008). Пикротоксин, применяемый как стимулятор нервной системы и в случае отравления барбитуратами, получают из *Anamirta cocculus* (L.) Wight. & Arn. – растения, произрастающего в тропиках на юго-востоке Азии (Hamburger and Hostettman, 1991). Ан-

тинеопластическая активность *Catharantus roseus* (L.) G.Don. (*Apocynaceae*) привела к выделению и установлению структуры активных бисиндольных алкалоидов винбластин и винкристин, которые составляют в настоящее время основу одноименных коммерческих противоопухолевых препаратов (Cerzon, 1980). Дитерпеновый алкалоид таксол стал одним из наиболее перспективных компонентов, выявленных в последние годы путем скрининга природных соединений на противоопухолевую активность.

Впервые выделенный в исследовательском институте Триангла Уоллом из *Taxus brevifolia* Nutt. (*Taxaceae*), позже было обнаружено и в других видах *Taxus*, таких как европейский тисс - *T. baccata* L. (Wani et al., 1971). Таксол стал коммерческим препаратом благодаря усилиям Национального Института Рака США и компании Бристол Майер. Главным препятствием применения таксола в клинике оказалось крайне ограниченное количество природного сырья, т.к. активный компонент в небольшом количестве содержится лишь в коре растения. Для получения 2,5 кг таксола, необходимого для клинических испытаний Национальный Институт Рака США заключил договор о поставке 27 тон коры *Taxus brevifolia*, что потребовало уничтожения 12000 деревьев. Реальный подход к решению проблемы найден французскими исследователями как частичный синтез таксола из представителей того же ряда обнаруженных в листьях (Taxol..., 1966).

Сесквитерпеновый лактон артемизинин, выделенный в 1972 году китайскими исследователями из полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) представляет новую группу антималярийных препаратов с высокой шизонтоцидной активностью против плазмодия в крови человека (Zhu and Cook, 2012).

Среди большого числа фитопрепаратов, разработанных на основе растительных веществ в АО Международном холдинге Центр фитохимии Министерства образования и Науки РК (г. Караганда), следует особо отметить противоопухолевой препарат “Арглабин”, созданный на основе сесквитерпенового лактона арглабин, впервые выделенного С.М.Адекеновым из полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.) (Адекенов и др., 1988; Arglabin..., 1997). Клинические испытания препарата “Арглабин” проводились в 1994–1996 гг. на базе Карагандинского и межобластного Онкологического центра решением фармакологического Комитета МЗ РК на 72 больных с III–IV степенью опухолевого процесса с различными локализациями (Arglabin..., 1997).

Автором настоящей работы из растений семейств *Asteraceae* и *Apiaceae*, произрастающих в Азербайджане (более чем 50 видов) выделены в индивидуальном состоянии и установлены строения нескольких десятков новых для науки сесквитерпеновых лактонов (абзиндиол, шоночалин Д, алханен, алханин, алханол, артапшин, артапшинин, джейранбатанолид, сплендолид, артесовин, ферооподин, фердизин, дегидрооподин, ооподин, бадхызинин, бадхызин, изобадхызин, бадхызидин, дигидробадхызинин, семоподин, ферулин, ферулидин, опоферзин и др.), новые для науки производные кумарина (метоксифурокумарин, транс-диверсин, псорогераклин, пейсерутин, пейсерутенин, 3'α-окси-4'β-сенециоилокси-3',4'-дигидросеселин, 3'α-ангелоилокси-4'β-окси-3',4'-дигидросеселин и др.). Кроме того, из растений упомянутых семейств выделены в индивидуальном виде и идентифицированы большое число кумаринов, которые являются рецептурными компонентами препаратов широко применяемые в медицинской практике при лечении различных заболеваний. Также получены известные вещества – кумарины, такие как пейседанин, прангенин, ксантотоксин, изопимпинеллин, оксипейседанин гидрат, остол, обладающие антиканцерогенной активностью. Из них остол также обладает выраженными коронарорасширяющими и пресорными свойствами (Абышев и др., 2003).

Следует отметить, что сесквитерпеновые лактоны - это группа природных соединений обладающие свойствами: антигельминтными, кардиотоническим, противоожоговым, противовоспалительным, противомикробным, противоопухолевым и др. В связи с этим становится понятным огромный интерес, который проявляют к сесквитерпеновым лактонам не только фитохимики, ботаники, фармакологи, но и клиницисты. Из новых сесквитерпеновых лактонов только бадхызин нами изучен на уровне клинических испытаний. На основании результатов полученных фармакологических исследований на кафедре фармакологии Санкт-Петербургского Санитарно-Гигиенического Медицинского Института под руководством профессора П.П.Денисенко (1966 г.) Фармакологический Комитет Минздрава РФ разрешил клинические изучения “нового оригинального препарата – бадхызин, как противоожогового, противовоспалительного препарата. Проведенные нами клинические изучения препарата “Бадхызин” в клинике ожоговых поражений Санкт-Петербургской Военно-медицинской Академии позволили клиницистам рекомендовать препарат «Бадхызин» на применение в широкой медицинской практике в качестве противоожогового, противовоспалительно-

го препарата. В клинике кожных болезней Санкт-Петербургского Санитарно-Гигиенического Медицинского Института препарата «Бадхызин» применяли для лечения больных с трофическими язвами. Анализируя полученные данные при клиническом изучении препарата, клиницисты пришли к выводу, что указанный препарат «Бадхызин» обладает выраженным положительным эффектом при лечении трофических язв. Его лечебное действие значительно превышает действие препаратов применяемых для лечения трофических язв (Серкеров, 2005).

Также исследованы мнестические свойства бадхызина (в Институте физиологии им. А.Караева НАНА проф. Анвар Меликовым - ныне живет и работает в Турции). Установлено что лечебное действие бадхызина превышает более чем в два раза действие известного препарата «ноотропил» (пирацетам) (Меликов и др., 1993).

Выявлена высокая антирадикальная активность нового сесквитерпенового лактона алханина, выделенного из полыни душистой (*Artemisia fragrans* Willd.).

В настоящее время накоплен значительный материал по выделению и установлению строения – десятки новых для науки сесквитерпеновых лактонов, кумарин производных, стероидных и других соединений; выделены и идентифицированы большое число известных веществ, принадлежащие к различным группам природных соединений.

Для того, чтобы результаты этих фундаментальных исследований нашли свое логическое продолжение необходимо проведение более углубленных фармакологических изучений на уровне требований клинических испытаний, полученных в индивидуальном состоянии новых соединений и создание на их основе новых оригинальных, высокоэффективных препаратов.

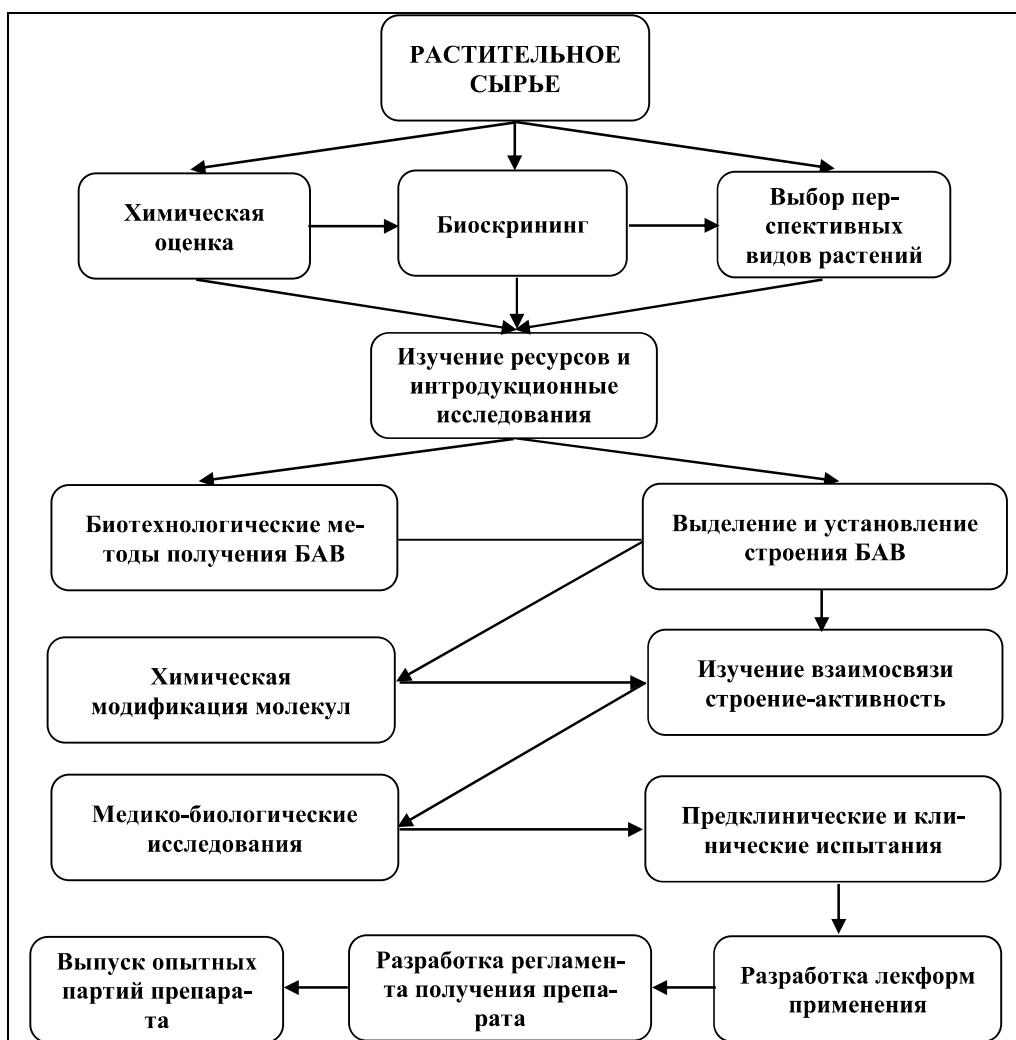


Схема. Фитохимическое исследование растительного сырья

С этой целью необходимо создание самостоятельной структуры (сектор) при биологическом отделении НАНА, которая на основе бюджетного финансирования будет разрабатывать взаимосвязанные научно-исследовательские темы, объединенные в единую самостоятельную программу в едином руководстве по выше прилагаемой схеме. Отметим, что аналогичная структура функционирует в Казахстане (г. Караганда) под названием «Международный Холдинг-центр фитохимии Министерства образования и науки КР».

## ЛИТЕРАТУРА

- Абышев А.З., Агаев С.М., Керимов Ю.Б.** (2003) Химия и фармакология природных кумаринов. Баку: 112 с.
- Адекенов С.М.** (1997) Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов. *Поиск и создание методов получения фитопрепаратов*. Алматы: Гылым, с. 3-22.
- Адекенов С.М., Рахимов К.Д., Айтуганов К.А., Кагарлицкий А.Д.** (1988) О противоопухолевой активности сесквитерпеновых лактонов. *Сборник работ по химии*. Алма-Ата, ДСП, вып. II: 112-115.
- Зузук Б.М., Куцик Р.В., Недоступ А.М. и др.** (2005) Ива белая. *Salix alba* L. (аналитический обзор). *Провизор*, №15: 16-18.
- Международная Фармакопея** (1969) Издание 2-ое. Женева: ВОЗ, 983 с.
- Меликов Э.М., Серкерев С.В., Мовсумов Г.Д., Мир-Бабаев Н.Ф.** (1993) Сесквитерпеновый лактон «Азерин» обладает мнестическими свойствами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* Москва: Медицина, с. 166-168.
- Серкерев С.В.** (2005) Терпеноиды и фенолпроизводные растений семейств *Asteraceae*, *Apiaceae* Баку: CBS Production, 312 с.
- Cerzon K.** (1980) Anticancer agents based on natural product models. New York: Academic Press, p. 271-317.
- Churin A.A., Masnaia N.V., Sherstoboev E., Shilova I.V.** (2008) Effect of *Filipendula ulmaria* extract on immune system of CBA/Calac and C57Bl/6 mice. *Eksp. Klin. Farmakol.*, **71(5)**: 32-36.
- Hamburger M., Hostettmann K.** (1991) Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine. *Phytochemistry*, **30 (12)**: 3864-3874
- Muromtsev G.S., Butenko R.G., Tikhonenko T.I.** (1997) Arglabin. It's structure properties and usage. USA, Virginia: Virginia Beach, 38 p.
- Taxol (paclitaxel)** (1996) *Scientific Proceedings. Bristol-Myers Squibb Company Princeton*. USA: New Jersey, 173 p.
- Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E., Coggon J.P., McPail A.T.** (1971) Plant antitumor agents. *J. Am. Chem. Soc.*, **93(9)**: 2325-2327.
- Zhu C., Cook S.P.** (2012) Synthetic scheme for total synthesis of artemisinin. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**: 13577-13579.