

УДК 547.972 + 616-006:577.1:615.3.001.37:633.88

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРИМЕНЕНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЙ *LIMONIUM
GMELINII*****Г.Е. Жусупова¹, Ж.А. Абилов¹, Ж.А. Абдраимова², А.В. Гадецкая¹, Ж.А. Кожамкулова¹,
М. Сейлгазы¹, С.В. Айбулатова¹, М. Шынгысбаева¹****Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, zhusupova@gmail.com
АО «Химфарм», Шымкент, Казахстан**

*Представлены данные по химическому исследованию растений вида *Limonium gmelinii* и созданию на их основе эффективных препаратов широкого спектра действия, внедренных в практическую медицину*

Спрос здравоохранения на лекарственные препараты в Казахстане до настоящего времени почти на 90 % покрывается за счет импорта, доля отечественных препаратов на фармацевтическом рынке республики Казахстан составляет лишь 9-10 %, что вдвое ниже уровня, рекомендованного ВОЗ (20 %), для обеспечения стратегической безопасности каждого государства.

Создание собственной фармацевтической промышленности, увеличение рентабельности и конкурентоспособности существующих производств, а также скорейшее повышение доли отечественных лекарственных препаратов до 40-50 % к 2014 году обозначены в качестве первоочередных приоритетов экономического развития страны (Постановление Правительства РК № 302 от 14.04.2010 года).

Для решения поставленных задач необходимо использовать, прежде всего, лекарственное растительное сырье, как это делается во всех ведущих странах мира. Преимущество растительных лекарственных препаратов заключается в мягкости и комплексности их терапевтического действия, малой токсичности, отсутствии кумулятивного эффекта, привыкания, редком индуцировании аллергических реакций, что особенно важно в случае заболеваний, требующих длительного лечения. Совместимость растительных лекарственных средств с физиологическими системами организма в силу их подобия способна целенаправленно индуцировать и мобилизовать его защитные ресурсы, что на практике реализует принцип "лечить организм, а не болезнь".

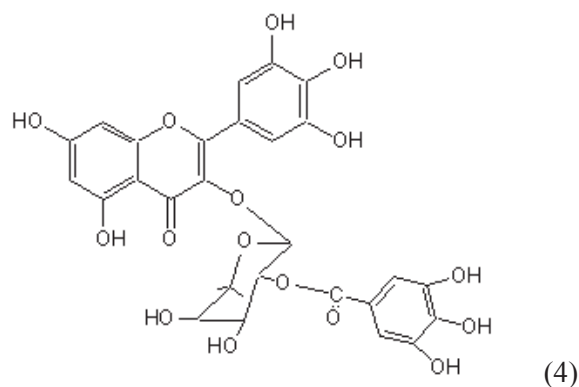
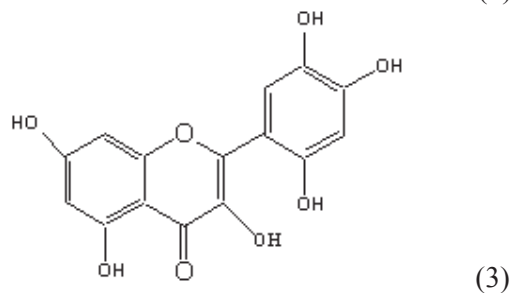
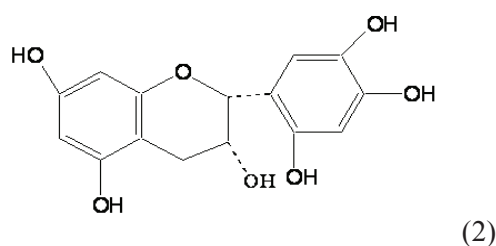
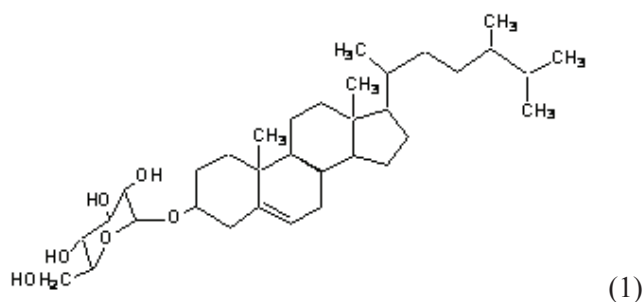
Во флоре Казахстана более 100 видов растений являются лекарственными. Имеющиеся запасы подавляющего большинства этих растений при их целесообразной заготовке были бы достаточны для удовлетворения потребностей медицины Республики Казахстан, но в настоящее время промышленное значение из них имеют лишь 5%.

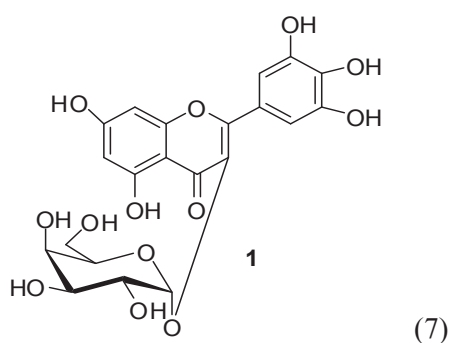
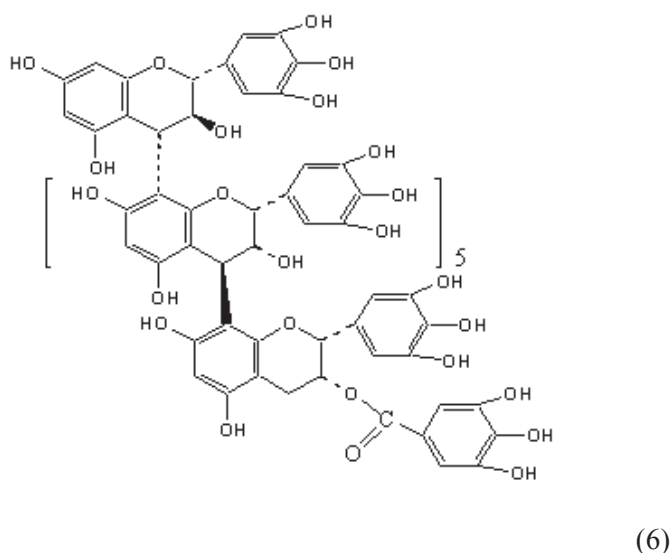
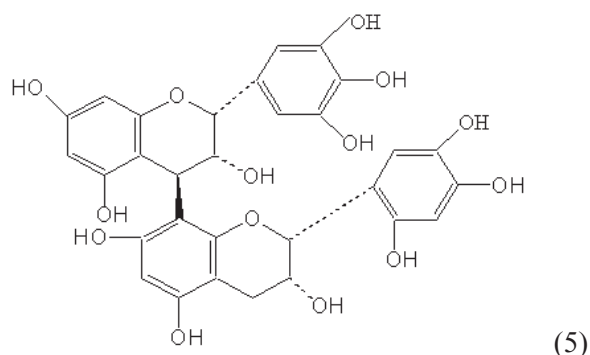
Для решения этой важной государственной проблемы необходимо осуществлять отбор наиболее перспективных лекарственных видов растений с учетом их биологической активности, сырьевых ресурсов на территории Казахстана, условий культивирования, степени сложности их заготовки и технологических процессов получения фитопрепаратов на их основе, исходя из экономической и экологической целесообразности. Именно к таким объектам относятся растения рода *Limonium* (L.) Mill семейства *Plumbaginaceae*, произрастающие в экстремальных условиях и издревле широко используемые в народной медицине /1-12/. Род *Limonium* Mill в мире насчитывает около 300 видов, из них на территории стран СНГ описано 32 вида, во флоре Казахстана – 18. Два вида – *L. gmelinii* и *L. myrianthum* имеют промышленные запасы на территории РК и их производственный запас в Алматинской, Жамбылской, Атырауской, Западно-Казахстанской, Семипалатинской и Восточно-Казахстанской областях на площади свыше 160 тысяч га превышает 54,4 тысяч тонн /1, 5, 8-9, 11/.

Стандартизация лекарственных растений, равно как и лекарственных средств, получаемых на их основе, включает в себя химическое и фармакологическое их исследование в соответствии с требованиями стандартов и нормативных документов по их качеству, изложенных в монографиях Фармакопей ведущих стран мира и классических учебниках /13-14/.

Биологическая активность растительных объектов определяется наличием в них комплекса биологически активных соединений и, в первую очередь, как показал анализ патентной литературы, реферативных журналов, оригинальных статей, материалов и тезисов конференций различного ранга, Государственных реестров лекарственных средств, годовых отчетов и монографий Фармакопей

ведущих стран мира, вторичными метаболитами. Из вторичных метаболитов наиболее распространенными являются флавоноиды, число последних к настоящему времени достигает более 6000 /15-16/. Спектр воздействия флавоноидов на биологические процессы многогранен и он распространяется от образования комплексов с биологическими макромолекулами до их влияния на активность многих ферментов, участвующих в специфической и неспецифической защите организма. Вовлекая большое разнообразие клеток и органов, флавоноиды изменяют метаболические процессы в иммунных клетках организма /17-31/. Экспериментально было показано, что растения вида *L. gmelinii* наряду с феноло- и аминокислотами, высшими карбоновыми кислотами, микроэлементами, стеролами, витаминами, ксантофиллами и другими биологически активными веществами в значительном количестве содержат агликоны и гликозиды флавоноидов окисленного и восстановленного типов, в том числе ди- и олигомерные формы флаван-3-олов. Из растений вида *L. gmelinii* впервые выделены и идентифицированы семь новых, неописанных в литературе соединений: 3-O- β -D-глюкопиранозид кампестерина (1), 3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван (2), 3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван (3), 3-O- α -L-(2''-галлоил)-арабинопиранозид мирицетина (4), (-)-эпигаллокатехин-(4 β →8)-(-)-3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван (5), (+)-галлокатехин-(4 α →8)-[(-)-эпигаллокатехин]₅-(4 β →8)-(-)-эпигаллокатехингаллат (6), а также α -галактопиранозид мирицетина (7) /32-34/.





Доклинические исследования субстанции «Лимонидин», выделенной из корней *L. gmelinii*, показали ее высокие антиоксидантные, гепатопротекторные, антимикробные, антимуtagenные и антивирусные свойства. Она является активным модификатором метаболических нарушений организма, вызванных наличием в нем опухоленосителей, повышая потенциальную возможность усиления анаболических процессов. На основе субстанции «Лимонидин» получены мазь «Санжар» и сироп «Лимонидин».

Углубленные доклинические исследования мази «Санжар», а также последующий полный комплект ее клинических испытаний, показали, что она обладает противовоспалительной и антивирусной активностями, способствующими ускорению процесса заживления ран кожи и слизистой оболочки различного генеза при отсутствии местнораздражающих и алергизирующих свойств, не оказывает общего и местного токсического эффекта, улучшает иммунный статус организма. Клинические исследования мази были проведены в клинике Республиканского Научно-исследовательского Центра охраны здоровья матери и ребенка (г. Алматы), Научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии проф. З.Б. Кешелевой (г. Алматы), на кафедре терапевтической стоматологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (г. Алматы). Мазь «Санжар» соизмерима по действию с мазью «Бепантен» (Франция), но эффективнее метилурациловой (Россия), бутадионовой (Германия) мазей, а также мазей календулы (Россия) и «Эпиген» (Испания). В настоящее время по приказу Председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической

деятельности МЗ РК для унификации всех лекарственных средств, получаемых на основе растений *Limonium gmelinii*, мазь «Санжар переименована в мазь «Лимонидин».

I и II фаза клинических испытаний сиропа «Лимонидин» и настойки «Лимонидин», полученной из корней кермека Гмелина, проведенные на базе кафедры внутренних болезней Казахстанского мединститута (г. Алматы) и 2 городской поликлиники (г. Алматы), показали их безопасность и эффективность: полное купирование симптомов заболевания, улучшение эндоскопической картины у больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения данных лекарственных форм в гастроэнтерологической практике для лечения катаральных и с единичными эрозиями форм хронических гастритов и эзофагитов. Кроме того, в НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК (2011 г.) была показана эффективность настойки «Лимонидин» у больных с антибиотик-ассоциированной диареей, обусловленной сочетанным семидневным приемом двух антибиотиков – амоксициллина и кларитромицина при проведении эрадикационной терапии по поводу *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний желудка и 12-ти перстной кишки. Сироп «Лимонидин» рекомендован в качестве эффективного препарата при функциональной неязвенной диспепсии.

Корни кермека Гмелина введены в Государственную Фармакопею Республики Казахстан, субстанция, мазь, сироп и настойка с одноименным названием «Лимонидин», разрешенные для применения в медицине, – в Государственный реестр лекарственных средств Казахстана.

Литература

- 1 Лекарственные растения Казахстана и их использование. - Алматы: Фылым, 1996. - 344 с.
- 2 Флора СССР. - М.: АН СССР, 1952. - Т. XVIII. - С. 411-467.
- 3 Флора Казахстана. - Алма-Ата: Наука, 1961. - Т. VII. - С. 79-80.
- 4 Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана. - Алматы: Фылым, 1994. - С. 41.
- 5 Кукунов М.К. Ботаническое ресурсосведение Казахстана. - Алматы: Фылым, 1999. - 160 с.
- 6 Сиверцев И.И., Абакумова Л.Ф. Фармакологическое изучение и лечебное применение препаратов кермека // Изв. АН Каз ССР. Серия физиолог. - 1950. - Вып. 3. - С. 75-88.
- 7 Клышев Л.К., Алюкина Л.С. Материалы к вопросу изучения дубильных промышленных видов кермека (*Statice gmelinii* Wild. *Statice myrianthum* Schrenk) // Вестн. АН КазССР. - 1951. - №5. - С. 99-104.
- 8 Павлов Н. В. Растительное сырье Казахстана. - М., Л.: АН СССР, 1947. - 552 с.
- 9 Михайлова В.П. Дубильные растения флоры Казахстана и их освоение. - Алма-Ата: Наука, 1968. - 326 с.
- 10 Алюкина Л.С. Флавоноидоносные и танидоносные растения Казахстана. - Алма-Ата: Наука, 1977. - 152 с.
- 11 Чумбалов Т. К. Химическое исследование дубильных и сопутствующих им веществ некоторых растений Казахстана: автореф. ... д-ра хим. наук. - Ташкент, 1966. - 26 с.
- 12 Растительные ресурсы СССР. - Л.: Наука, 1985. - Т.1. - С. 293-297.
- 13 European Pharmacopoeia. - Strasburg, 2001. - 1705 p.
- 14 Иванова Л.А. и др. Технология лекарственных форм. - М.: Медицина, 1991. - Т. 1. - 496 с.; Т. 2. - 544 с.
- 15 Kramer C.M., Prata R.T.N., Willits M.G., de Luca V., Steffens J.C., Graser G. Cloning and regiospecificity studies of two flavonoid glucosyltransferases from *Allium cepa* // Phytochem. - 2003. - Vol. 64. - P. 1069-1076.
- 16 Harborne J.B., Williams C.A. Advances in flavonoid research since 1992 // Phytochem. - 2000.- Vol. 55.- P. 481-504.
- 17 Ferriola P., Cody V., Middleton E. Protein kinase C inhibition by plant flavonoids, kinetic mechanism and structure-activity relationships // Biochem. Pharmacol. - 1989. - Vol. 38. - P. 1617-1624.
- 18 Akiyama T., Ishida J., Nakagawa S. et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases // J. Biol. Chem.- 1987.- Vol. 262.- P. 5592-5595.
- 19 Kyriakidis S.N., Sotiroidis T.G., Evangelopoulos A.E. Interaction of flavonoids with rabbit muscle phosphorylase kinase // Biochim. Biophys. Acta.- 1986. - Vol. 871. - P. 121-129.
- 20 Atluru S., Atluru D. Evidence that genistein, a protein-tyrosine kinase inhibitor, inhibits CD28 monoclonal-antibody-stimulated human T-cell proliferation. // Transplant. - 1991. - № 51. - P. 448-450.
- 21 Dibirdik I., Langlie M.C., Letbetter J.A., Tuel-Ahlgren L. et al. Engagement of interleukin-7 receptor stimulates tyrosine phosphorylation, phosphoinositide turnover, and clonal proliferation of human T-lineage acute lymphoblastic leukemia cells // Blood. - 1991. - № 78. - P. 564-570.
- 22 Pruzanski W., Vadas P. Phospholipase A₂ mediator between proximal and distal effectors of inflammation // Immunol. Today.- 1991.- Vol. 12.- P. 143-144.
- 23 Lee T., Matteliano M., Middleton E. Effect of quercetin on human polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and phospholipid metabolism // Life Sci. - 1982. - Vol. 31. - P. 2765-2774.

- 24 Gil B., Sanz M.J., Bustos G. et al. Effects of flavonoids on *Naja naja* and human recombinant synovial phospholipase A₂ and inflammatory responses in mice // *Life Sci.* - 1994. - Vol. 54. - P. PL333-PL338.
- 25 Gali S.J. New concepts about mast cells // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328. - P. 257-265.
- 26 Bennett J.P., Gomperts B.D., Wollenweber E. Inhibitory effect of natural flavonoids on secretion from mast cells and neutrophils // *Arzneim-Forsch. Drug Res.* - 1981. - № 31. - P. 433-437.
- 27 Middleton E., Drzewiecki G., Krishnarao D. Quercetin: An inhibitor of antigen-induced human basophil histamine release // *J. Immunol.* - 1981. - № 127. - P. 546-550.
- 28 Shoshan V., Mac Lennan D.H. Quercetin interaction with the (Ca²⁺ 1 Mg²⁺) ATPase of sarcoplasmic reticulum // *J. Biol. Chem.* - 1981. - Vol. 256. - P. 887-892.
- 29 Murakami S., Muramatsu M., Otomo S. Inhibition of gastric H₁, K(1)-ATPase by quercetin // *J. Enzyme Inhib.* - 1992. - Vol. 5. - P. 293-298.
- 30 Cotellet N., Bernier J.L., Catteu J.P. et al. Antioxidant properties of hydroxy-flavones // *Free Radic. Biol. Med.* - 1996. - Vol. 20, № 1. - P. 35-43.
- 31 Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships // *J. Nutr. Biochem.* - 2002. - Vol. 13. - P. 572-584.
- 32 Zhusupova G.E., Abilkaeva S.A. Dimeric prodelphinidins from *Limonium gmelinii* roots. III // *Chemistry of Natural Compounds.* - 2006. - № 2. - C.134-138. <http://dx.doi.org/10.1007/s10600-006-0068-8>.
- 33 Zhanar A. Kozhamkulova, Mohamed M. Radwanb, Galiya E. Zhusupova, Zharilkasin Zh. Abilov, Saniya N. Rahadilova and Samir A. Ross. Gmelinoside I, a New Flavonol Glycoside from *Limonium gmelinii* // *Natural Product Communications.* - 2010, Vol. 5, № 1-2.
- 34 Shalakhmetova T.M., Zhusupova G.E., Askarova Sh.N. Antiodidative and hepatoprotective properties of phytomedicine extracted from *Limonium Gmelinii* // *International journal of biology and chemistry* - 2010. - №1. - P.61-66.

LIMONIUM GMELINII ӨСІМДІГІНІҢ НЕГІЗІНДЕ АЛЫНҒАН ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ СТАНДАРТТАУ, БИОЛОГИЯЛЫҚ АКТИВТІЛІК ЖӘНЕ ПАЙДАЛАНУ

Г.Е. Жусупова, Ж.Ә. Әбілов, Ж.А. Абдраимова, А.В. Гадецкая, Ж.А. Қожамкулова, М. Сейлғазы, С.В. Айбулатова, М. Шыңғысбаева

Limonium gmelinii өсімдік түрінің химиялық зерттеулері, оның негізінде кең ауқымды әсер беруші эффективті препарат алу және практикалы медицинаға ұсыну мәліметтері берілген.

STANDARDIZATION, BIOLOGICAL ACTIVITY AND APPLICATION OF MEDICINES FROM PLANTS LIMONIUM GMELINII

G.E. Zhusupova, Zh.A. Abilov, Zh.A. Abdraimova, A.V. Gadetskaya, Zh.A. Kozhamkulova, M. Seilgazy, C.V. Aibulatova, M. Shingisbaeva

There are the data on the chemical study for plants of the genus Limonium gmelinii and of the creation on their basis the effective medicines of wide action range which introduced into practical medicine.

УДК 541.64

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ТИОЛИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИГИДРОКСИЭТИЛАКРИЛАТА И 3-МЕРКАПТОПРОПИЛМЕТОКСИСИЛАНА

Г.С. Ирмухаметова¹, В.В. Хуторянский², Г.А. Мун¹

¹КазНУ им. аль-Фараби, г.Алматы, Казахстан, Galiya.Irmukhametova@kaznu.kz

²Университет Рединга, Школа Фармации, г. Рединг, Великобритания

В настоящей работе был получен и охарактеризован тиолированный полимер на основе неонного полигидроксиэтилакрилата (ПГЭМА) и 3-меркаптопропилметоксисилана (МПТС). Методами Раман-спектроскопии и Элманса было показано присутствие тиольных групп в модифицированном полимере.

Мукоадгезивными полимерными носителями лекарственных веществ являются синтетические или натуральные макромолекулы, способные прилипать к мукозным поверхностям. Первое понятие о мукоадгезивных полимерах появилась в фармацевтической литературе более 40 лет назад и сейчас оно рассматривается как перспективный способ создания лекарственных систем пролонгированного