

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".

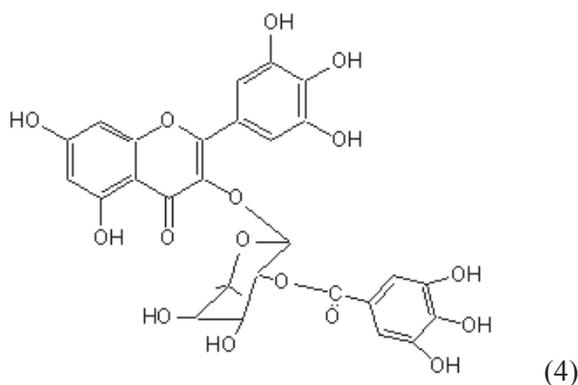
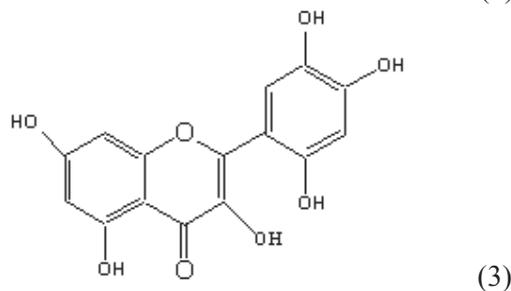
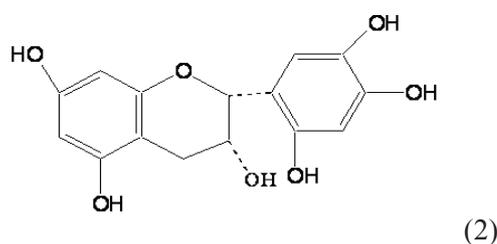
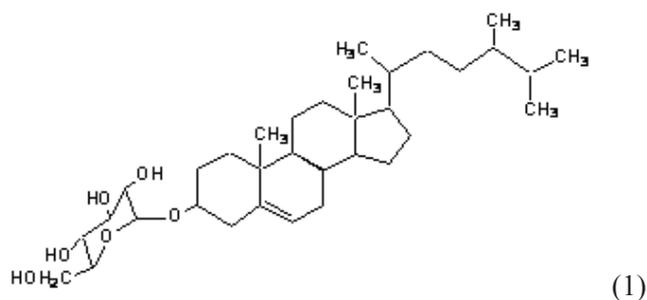
Во флоре Казахстана более 100 видов растений являются лекарственными. Имеющиеся запасы подавляющего большинства этих растений при их целесообразной заготовке были бы достаточны для удовлетворения потребностей медицины Республики Казахстан, но в настоящее время промышленное значение из них имеют лишь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

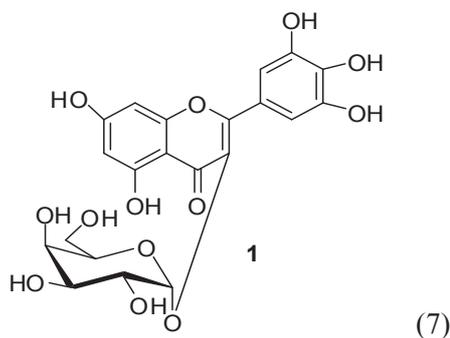
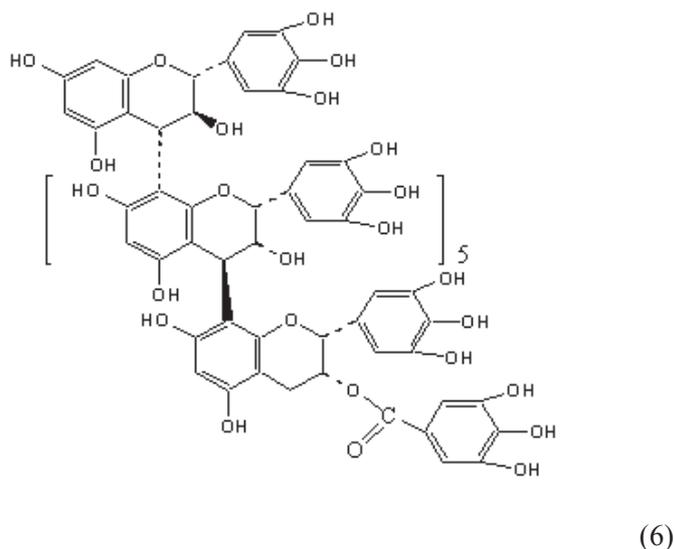
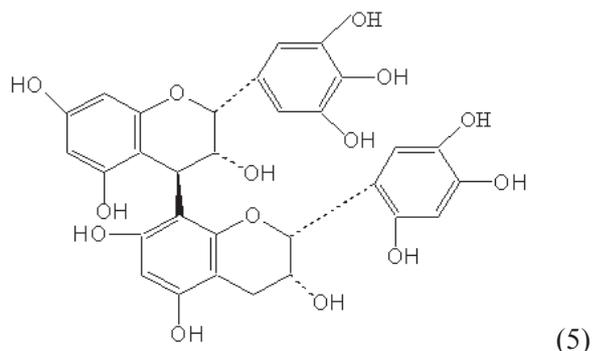
Для решения этой важной государственной проблемы необходимо осуществлять отбор наиболее перспективных лекарственных видов растений с учетом их биологической активности, сырьевых ресурсов на территории Казахстана, условий культивирования, степени сложности их заготовки и технологических процессов получения 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-О-β-D-глюкопиранозид кампестерина (1), 3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван (2), 3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван (3), 3-О-α-L-(2''-галлоил)-арабинопиранозид мирицетина (4), (-)-эпигаллокатехин-(4β→8)-(-)-3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван (5), (+)-галлокатехин-(4α→8)-[(-)-эпигаллокатехин]₅-(4β→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 аллергизирующих 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), бутатионовой (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: Гылым, 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: Гылым, 1994. - С. 41.
- 5 Кукенов М.К. Ботаническое ресурсосведение Казахстана. - Алматы: Гылым, 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., Sotiroudis 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., Cateau 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 prodelfinidins 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. Radwan, 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. Реддинг, Великобритания

В настоящей работе был получен и охарактеризован тиолированный полимер на основе неионного 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