

2.1.1 Фитохимия лекарственных растений

Фитохимия лекарственных растений. Биологически активные вещества. Действующие, сопутствующие и балластные вещества лекарственных растений, их значение и действие. Изменения химического состава лекарственных растений в процессе онтогенеза и под влиянием факторов внешней среды.

Биологически активные вещества лекарственных растений

1. Классификация биологически активных веществ

		Растения		
		Органические вещества		
Минеральные вещества	Вещества первичного биосинтеза		Вещества вторичного биосинтеза	
Минеральные соли	Белки		Алкалоиды	
Микроэлементы	Жиры		Гликозиды	
	Углеводы		Сапонины	
	Органические кислоты	Дубильные вещества		
				Флаваноиды
				Эфирные масла
				Растительные гормоны
				Витамины
				Смолы

Механизм целебного действия растений, применяемых в народной медицине, полностью еще не раскрыт. Известно, что лекарственная эффективность растений обусловлена содержанием целого ряда химически сложных и разнообразно действующих веществ. В растениях содержатся алкалоиды, аминокислоты, антибиотики, витамины, гликозиды, дубильные вещества, органические кислоты, жир, микроэлементы, пигменты, слизи, смолы, фитонциды, эфирные масла и т. д. Наличием этих веществ обусловлен терапевтический эффект лекарственных растений.

Фитохимия (от греч. *фито*- растение и -химия) — наука, занимающаяся изучением химического состава растений.

Задачи фитохимии – создание высокоэффективных лекарственных препаратов на основе веществ растительного происхождения и экологически чистых средств защиты растений. Другое направление - экологически чистые средства защиты растений.

Фитохимия часто как наука неразрывно связана с фармакогнозией, однако, по количеству и объему задач и целей эта наука несомненно самостоятельна.

Существует понятие «фитохимических групп веществ». Это группы химических соединений, которые являются основными химическими компонентами растений. В зависимости от них растения подразделяют на группы, содержащие:

- слизи (алтей, подорожник)
 - эфирные масла (ромашка, анис)
 - горечи (полынь, аир)
 - кардиотонические гликозиды (наперстянка, строфант)
 - сапонины (женьшень, каштан)
 - флавоноиды (боярышник, липа)
 - дубильные вещества (черника, дуб)
 - алкалоиды (гармала, мак)
 - витамины (шиповник, земляника)
 - иные биологически активные вещества (тыква, лук)
- **Фармакогнозия** (от др.-греч. *φάρμακον* — лекарство и *γνώσις* — познание) — одна из фармацевтических наук, изучающая лекарственные средства, получаемые из сырья растительного или животного происхождения (включая продукты жизнедеятельности растений и животных, а также продукты первичной переработки такого сырья — эфирные и жирные масла, смолы, млечные соки и пр.).

Терапевтическая ценность лекарственных растений определяется входящими в их состав биологически активными веществами, к которым относятся все вещества, способные оказывать влияние на биологические процессы, протекающие в организме.

За долгую историю поисков и практического использования БАВ накопились сведения о биологической активности большого числа химических соединений с полностью или частично установленной структурой. Только фармакологическая активность, если судить по различным справочникам и фармакопеям, описана примерно для 12 000 различных соединений.

Для части из них известна также и физиологическая система организма или орган - мишень действия. Значительно меньше известны те биохимические или молекулярно-биологические процессы, на которые действуют эти вещества.

Любое из лекарственных растений представляет собой сложную лабораторию, в которой синтезируются одновременно сотни, если не тысячи, БАВ. Этим и объясняется так называемый шрапнельный эффект, т.е. эффект множественного воздействия на различные системы и органы, нередко возникающий в процессе лечения. Дополнительные исследования, казалось бы, вполне изученных и давно используемых лекарственных растений иногда позволяют выявить новый аспект их биологической активности.

В связи с разносторонним лечебным эффектом лекарственных растений в известной степени условным оказывается понятие так называемых *действующих веществ*, обозначающее наиболее выраженную физиологическую активность.

Вещества кажущиеся неактивными условно делятся на сопутствующие и балластные. Устаревшими оказываются понятия "*сопутствующие*" и "*балластные*" вещества.

Сопутствующими веществами в фармакогнозии ранее называли продукты первичного или вторичного обмена (метаболизма), содержащиеся в лекарственных растениях наряду с действующими веществами. Их фармакологический эффект значительно менее выражен, но их присутствие нередко способствует пролонгированию лечебного эффекта, усиливает и ускоряет его наступление.

Сопутствующие вещества могут быть полезными и вредными (нежелательными).

Полезные сопутствующие вещества (витамины, органические кислоты, минеральные вещества, сахара и др.) оказывают благоприятное воздействие на организм. Например:

- сапонины из листьев наперстянки способствуют растворению и всасыванию сердечных гликозидов, ускоряя их действие;
- растворимые или набухающие полисахариды, дубильные вещества способствуют пролонгированию лечебного эффекта БАВ.

Примерами нежелательных сопутствующих веществ могут служить:

- производные антранола в свежесобранной коре крушины, обладающие выраженным рвотным действием;
- смолистые вещества в листьях сенны.

При отрицательных свойствах *сопутствующих веществ* приходится освобождаться от них в ходе приготовления из растительного сырья лекарственных средств и форм. Например, в семенах клещевины, кроме касторового масла содержится и вещество ядовитое вещество рицин, которое можно разрушить при термической обработке. В коре крушины содержатся окисленные гликозиды, которые оказывают лечебное действие, и неокисленные, которые вызывают боль в желудке и рвоту. Удалить эти вещества можно при термической обработке или при хранении в течение одного года.

Достаточно близко понятию "сопутствующие" вещества понятие "*балластные*" вещества, встречающиеся в старых руководствах по фармакогнозии.

Балластными принято называть фармакологически индифферентные вещества, присутствие которых не отражается на действии БАВ. Однако нередко они затрудняют изготовление или поддержание стабильности лекарственных форм. К ним в основном относятся продукты первичного синтеза. Понятие балластные – условное, так как и эти вещества влияют на организм человека и животного. Например, клетчатка стимулирует перистальтику кишечника, нормализует холестериновый обмен, усиливает выделение желудочного сока. Если эти вещества используют в медицине и фармации, то их относят к основным.

Резкой границы между приведенными группами нет, и деление их условно, поскольку одну и ту же группу веществ мы иной раз относим к действующим, а другой раз – к балластным.

По мере развития знаний о лекарственных растениях вещества из группы кажущихся неактивных переводят в группу действующих веществ.

Также Кажущиеся неактивными вещества,

во-первых, выполняют биофармацевтическую функцию вспомогательных веществ в лекарственных формах - влияют на кинетику действующих веществ. И, во-вторых, оказывают неспецифическое благоприятное воздействие на организм больного, повышая его защитные силы и улучшая обмен веществ, что способствует лечению основного заболевания. Одна и та же группа веществ в разных растениях может играть роль или БАВ, или сопутствующих веществ.

Растения способны синтезировать из неорганических веществ органические, необходимые для жизнедеятельности человека и животных.

Помимо воды (70-90 %), растения состоят из неорганических и органических веществ.

На долю неорганических (минеральных) веществ приходится от 3 до 25% массы сухого остатка растений.

Сумма минеральных веществ (зола) остается после сжигания органической части растений. Растения содержат практически все природные элементы, причем концентрация их в растениях близка к содержанию их в почве.

Каждый минеральный элемент играет определенную роль в обмене веществ и не может быть заменен другим элементом. Минеральные элементы влияют практически на все физиологические процессы, происходящие в растениях: дыхание, рост, развитие, фотосинтез.

Неорганические вещества часто содержатся в растениях в виде комплексов с органическими соединениями. Например, кремниевая кислота в траве хвоща полевого находится в связанной с органическими соединениями растворимой форме. Слоевища ламинарии содержат органически связанный йод.

Некоторые минеральные вещества непосредственно включены в структуру органических соединений (например, магний входит в состав хлорофилла).

По количественному содержанию в растениях различают макро- и микроэлементы.

К макроэлементам относятся металлы - калий (K), кальций (Ca), магний (Mg), натрий (Na), и неметаллы - кремний (Si), сера (S), фосфор (P), хлор (Cl). Содержание их не менее 0,01%.

Некоторые из макроэлементов участвуют в *фармакологическом эффекте* лекарственного растительного сырья. Например, кремнеорганические соединения хвоща полевого и горца птичьего в почках и мочевыводящих путях больного образуют защитные коллоиды, которые препятствуют кристаллизации некоторых минеральных компонентов, затрудняют образование мочевых камней.

К микроэлементам относятся железо (Fe), медь (Cu), марганец (Mn), кобальт (Co), цинк (Zn), алюминий (Al), молибден (Mo), хром (Cr), золото (Au), ртуть (Hg), свинец (Pb), серебро (Ag), йод (I), бор (B) и др. Содержание их незначительное и обычно не превышает 0,001%.

Отдельные микроэлементы также определяют фармакологическую активность лекарственного растительного сырья. Например:

- слоевища ламинарии (бурые водоросли накапливают йод) используют при лечении больных с заболеваниями щитовидной железы;
- сфагнум (он концентрирует Ag) применяют для лечения ран;
- сырье крапивы, тысячелистника, зайцегуба опьяняющего, богатое Ca и Mg используют при лечении больных с внутренними кровотечениями;
- побеги черники, богатые Mn и Al, применяют при лечении больных сахарным диабетом.

Сумма неорганических веществ растений как лекарственное средство в научной медицине не используется, но применяется в *народной медицине*.

Например, в народной медицине Бурятии для лечения ран, ожогов, трофических язв применяют золу сушеницы топяной. Основную массу сухого остатка растений составляют органические вещества. Среди них различают вещества первичного синтеза и вещества вторичного синтеза.

При применении растений в качестве лекарственных средств на организм человека действует сложный комплекс минеральных веществ и органических соединений первичного и вторичного синтеза.

В лекарственных растениях содержится, как правило, не одна, а несколько групп БАВ.

Поэтому так часто используют экстракционные препараты из лекарственного растительного сырья - настои, отвары, настойки, экстракты.

При этом БАВ растений совместно участвуют в фармакологическом эффекте.

Например, *трава сушеницы топяной* содержит флавоноиды и каротиноиды. Настой травы сушеницы топяной применяют при лечении ожогов, ран, а также язвы желудка и 12-перстной кишки.

Флавоноиды сушеницы способствуют расширению кровеносных сосудов вблизи поврежденного места, при этом улучшается кровоснабжение (орошение кровью). Кроме того, флавоноиды снимают спазмы гладкой мускулатуры, оказывают антимикробное, противовоспалительное действие.

Каротиноиды способствуют эпителизации поврежденной поверхности. Все это способствует быстрому заживлению поврежденных тканей.

Эффективнее действуют спиртово-масляные экстракты из травы сушеницы топяной, т.к. при их получении происходит более полное извлечение БАВ.

Совместное применение с отваром из корневищ с корнями синюхи, содержащим сапонины, пролонгирует, усиливает действие БАВ сушеницы топяной.

Используя различные технологические приемы, добиваются более полного извлечения из растительного сырья отдельных групп БАВ для направленного фармакологического действия.

Например, *цветки липы* содержат эфирное масло, флавоноиды, полисахариды и дубильные вещества.

В настое, приготовленном *обычным способом*, будут преобладать эфирное масло и флавоноиды. При этом будет проявляться антимикробное и противовоспалительное действие, целесообразно применение настоя внутрь при простудных заболеваниях.

Если сырье предварительно замочить в холодной воде, то в приготовленном настое будет больше содержаться слизистых веществ, и будет проявляться смягчительное, отхаркивающее действие.

При получении отвара большая часть эфирного масла будет потеряна, но при этом водное извлечение будет содержать больше дубильных веществ, что приведет к усилению антисептического действия. Отвар целесообразно применять для полоскания горла.

При использовании лекарственного растительного сырья для производства препаратов необходимо учитывать наличие всех групп БАВ. Используя технологию последовательного извлечения, из некоторых видов сырья получают препараты на основе разных групп БАВ с разным фармакологическим действием. Такая технология является одним из способов рационального, более полного использования лекарственного растительного сырья.

Например:

- из **сырья ландыша** получают суммарный препарат сердечных гликозидов "Коргликон" (кардиотоническое действие),
- из отработанного сырья ландыша дальневосточного выделяют флавоноиды и получают препарат "Конвафлавин" (желчегонное действие);
- из листьев скумпии кожевенной получают медицинский танин,
- из листьев эвкалипта получают эфирное масло, которое входит в состав различных комплексных препаратов.

Из отработанного сырья выделяют хлорофилл и фенольные соединения для получения препарата "Хлорофиллипт" (антибактериальное действие), а также сумму терпеноидных фенолальдегидов (эуглобалей) и тритерпеноидов для получения препарата "Эвкалимин" (антимикробное и противовирусное действие).

Таким образом, современные фитохимические исследования и создание новых фитопрепаратов подтверждают условность классификации веществ лекарственных растений. Вещества, ранее считавшиеся сопутствующими или балластными, в новых препаратах являются действующими.

Первичный и вторичный метаболизм и продукты обмена

Под метаболизмом, или обменом веществ, понимают совокупность химических реакций в организме, обеспечивающих его веществами для построения тела и энергией для поддержания жизнедеятельности. Часть реакций оказывается сходной для всех живых организмов (образование и расщепление нуклеиновых кислот, белков и пептидов, а также большинства углеводов, некоторых карбоновых кислот и т.д.) и получила название *первичного обмена (или первичного метаболизма)*.

Помимо реакций первичного обмена, существует значительное число метаболических путей, приводящих к образованию соединений, свойственных лишь определенным, иногда очень немногим, группам организмов.

Эти реакции, согласно И. Чапеку (1921) и К. Пэчу (1940), объединяются термином вторичный метаболизм, или *обмен*, а их продукты называются продуктами вторичного метаболизма, или вторичными соединениями (иногда вторичными метаболитами).

Вторичные соединения образуются преимущественно у малоподвижных групп живых организмов — растений и грибов, а также у многих прокариот.

У животных продукты вторичного обмена образуются редко, но часто поступают извне вместе с растительной пищей.

Роль продуктов вторичного метаболизма и причины их появления в той или иной группе различны. В самой общей форме им приписываются адаптивное значение и в широком смысле защитные свойства.

Стремительное развитие химии природных соединений за последние три десятилетия, связанное с созданием высокоразрешающих аналитических инструментов, привело к тому, что мир "вторичных соединений" значительно расширился. Например, число известных на сегодня алкалоидов приближается к 5000 (по некоторым данным, к 10 000), фенольных соединений — к 10 000, причем эти цифры растут не только с каждым годом, но и с каждым месяцем.

Любое растительное сырье всегда содержит сложный набор первичных и вторичных соединений, которые, как уже говорилось, определяют разно-сторонний характер действия лекарственных растений. Однако роль тех и других в современной фитотерапии пока различна.

Известно относительно немного объектов, использование которых в медицине определяется прежде всего наличием в них первичных соединений. Однако в будущем не исключено повышение их роли в медицине и использование в качестве источников получения новых иммуномодулирующих средств.

Продукты вторичного обмена применяются в современной медицине значительно чаще и шире. Это обусловлено ощутимым и нередко очень «ярким» их фармакологическим эффектом. Образуюсь на основе первичных соединений, они могут либо накапливаться в чистом виде, либо подвергаются гликозилированию в ходе реакций обмена, т.е. оказываются присоединенными к молекуле какого-либо сахара. В результате гликозилирования возникают молекулы — гетерозиды, которые отличаются от вторичных соединений, как правило, лучшей растворимостью, что облегчает их участие в реакциях обмена и имеет в этом смысле важнейшее биологическое значение.

Гликозилированные формы любых вторичных соединений принято называть гликозидами.

Динамичность накопления вторичных метаболитов; влияния условий произрастания на накопление растениями вторичных метаболитов

Многочисленные исследования показывают, что разные *группы вторичных метаболитов находятся внутри растения в динамическом состоянии*. Содержание их меняется от органа к органу в ходе онтогенеза и поэтому, с одной стороны, при проведении скрининга желательно собрать как можно больше образцов разных частей растений на разных фазах развития, а с другой, – при интерпретации полученных данных необходимо сравнивать данные о содержании изучаемого соединения в сходных частях растений, отобранных на одной и той же фазе развития. Таким образом, данные о динамике содержания вторичных метаболитов представляют непосредственный интерес при проведении хемотаксономических исследований.

Изучение влияния условий произрастания на накопление растениями флавоноидов, терпеноидов и алкалоидов показывают, что *факторы внешней среды могут обуславливать значительные изменения в количественном содержании вторичных метаболитов*. Так, изменения в составе флавоноидов в контролируемых условиях внешней среды были изучены на примере водного растения *Spirodela oligoriza*. Растения выращивали в 52 вариантах сочетания внешних условий, таких как: интенсивность освещения, температура, состав и содержание питательных веществ и т.д. Во всех изученных случаях наблюдали количественные изменения в содержании флавоноидов, однако качественный состав 15 флавоноидов, обнаруженных в данном растении, оставался неизменным.

В связи с тем, что на накопление флавоноидов оказывают влияние факторы внешней среды, можно ожидать *проявление эколого-географической изменчивости у видов, обладающих широким ареалом*. Так, при изучении географической изменчивости состава флавоноидов *Polygonum aviculare*, насчитывающего более 30 компонентов, было показано, что восточно-азиатская популяция четко отличается от популяций, занимающих другие части ареала этого вида. На основании анализа результатов большого числа подобных исследований выявлено, что, без сомнения, экогеографический фактор оказывает заметное влияние на распространение вторичных метаболитов.

На примере растений рода *Mentha* показано влияние внешних условий на накопление терпеноидов. Периодический анализ суммарного содержания монотерпенов в сходных частях растений, находящихся в сходных фазах развития, но произрастающих в разных условиях (таких, как разное соотношение продолжительности теплого дня и холодной ночи), показал значительные различия в количественном содержании этих соединений. Авторы пришли к выводу, что монотерпены и сесквитерпены активно участвуют в метаболизме растения и не являются, как это однажды было предложено, инертными конечными продуктами биосинтеза.

Генотипическая изменчивость, обусловленная различиями в генотипе между отдельными особями или разными популяциями одного вида, также характерна для состава и содержания вторичных метаболитов, как и для любых других признаков, используемых в систематике растений.

Отмечено, что при анализе информации о наличии и отсутствии вторичных метаболитов в изучаемой группе растений, необходимо учитывать, что эти соединения образуются в результате сложного пути биосинтеза, в который вовлечено большое число различных ферментов. Ход биосинтеза одних и тех же соединений может оказаться разным у разных групп растений, что является результатом конвергентной эволюции.

При анализе распространения вторичных метаболитов в царстве растений необходимо учитывать функцию, которую они выполняют у растений. Так, спорадическая встречаемость вторичных метаболитов, обладающих антифидантной активностью может объясняться тем, что такой активностью обладает большое количество разнообразных по структуре соединений, которые могут замещать друг друга у видов, относящихся к разным таксономическим группам. Более универсальное распространение могут иметь соединения, выполняющие физиологические функции у самих растений.

Таким образом, при изучении биохимического разнообразия растений следует учитывать явления фенотипической и генотипической изменчивости, характерные для любых признаков живых организмов, а также такие специфические особенности химических признаков, как качественный и количественный состав, путь биосинтеза.