

# ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ, МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.45.012:615.31.07

## ОТХОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИСТОЧНИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Э.Т. Оганесян, О.А. Андреева, Н.В. Постникова, Л.А. Зинченко, З.В. Матершова, Е.А. Кладова

*Пятигорская государственная фармацевтическая академия*

## THE WASTES OF PHARMACEUTICAL PRODUCTION – A PERSPECTIVE SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES (BAS)

E.T. Oganesyanyan, O.A. Andreeva, N.V. Postnicova, L.A. Zinchenko, Z.V. Matershova, E.A. Kladova

*Abstract.* A study of composition of waste fruit of *Crataegus sanguinea*, leaves of *Mentha piperita*, herbs of *Peonia anomala* has shown the presence of main groups of BAS. Fractions from wastes of leaves of *Mentha piperita* and *Peonia anomala* herb has antibacterial activity while fractions from waste of *Crataegus* fruit has antihypertensive, antiarrhythmic, sedative and antihypoxic activity.

*Key words:* biologically active substances

В условиях изменения экологической обстановки происходит уменьшение растительных ресурсов, и проблема их рационального использования стоит очень остро. Поэтому изыскание возможностей эффективного использования отходов фармацевтического производства является актуальной задачей.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить химический состав и некоторые виды биологической активности отходов переработки фармацевтического производства плодов боярышника кроваво-красного, листьев мяты перечной, травы пиона уклоняющегося.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Были получены отдельные фракции экстракцией исследуемых видов сырья этиловым спиртом и водой. Для этого 40 г измельченного сырья помещали в колбу с обратным холодильником и при нагревании экстрагировали этиловым спиртом разной концентрации и водой в течение часа на водяной бане. Кратность экстракции в каждом

случае равна трем. Растворитель полностью удаляли в выпарительной чашке и полученный сухой остаток сушили до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре 35–40 °С.

Фитохимические исследования этих фракций были направлены на выявление качественного и количественного составов органических соединений и минеральных веществ. Полученные результаты приведены в табл. 1.

В водных извлечениях исследуемых видов сырья определяли содержание дубильных веществ, органических кислот, сапонинов, полисахаридов, аминокислот. Дубильные вещества определяли по реакции с железом аммонийными квасцами, 10 %-м раствором свинца ацетата, с раствором желатина и бромной водой; полисахариды – по осаждению спиртом; сапонины – по реакции пенообразования в щелочной и кислой средах, реакции Сальковского, 1 %-м спиртовым раствором холестерина; аминокислоты – по реакции с 0,03 %-м раствором нингидрина. Наличие органических кислот устанавливали хроматографированием в системе "этанол – аммиак – вода"

(13:4:3) в присутствии достоверных образцов свидетелей. Хроматограммы проявляли, обрабатывая 0,1 %-м раствором бромфенолового синего (рН = 6,7). Определение аскорбиновой кислоты проводили в той же системе, проявляя хроматограмму раствором 2,6-дихлофенолиндофенолята натрия. Содержание полисахаридов определяли гравиметрическим методом. При анализе полисахаридов выделяли фракции: водорастворимые полисахариды (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ) и гемицеллюлозу (ГЦ). Содержание фракций полисахаридов в шроте плодов боярышника составило: ВРПС – 4,4 %, ПВ – 1,8 %, ГЦ А – 4,1 %, ГЦ Б – 1,2 %; в шроте травы пиона: ВРПС – 0,2 %, ПВ – 2,8 %, ГЦ А и В – 1,6 %. Исследование фракционного состава полисахаридов показало преобладание водорастворимой фракции в шроте плодов боярышника и фракции пектиновых веществ в шроте травы пиона.

Качественным анализом в шроте плодов боярышника кроваво-красного установлены и идентифицированы флавоноиды: гиперозид, рутин, виценин; оксикоричные кислоты – хлорогеновая, кофейная, феруловая; органические кислоты – лимонная, малеиновая, аскорбиновая. В шроте мяты перечной обнаружены флавоноиды: диосмин, апигенин, лютеолин, лютеолин-7-гликозид; оксикоричные кислоты – кофейная кислота. В шроте травы пиона идентифицированы гликоириды, органические кислоты – винная, лимонная, аскорбиновая; оксикоричные кислоты – кумаровая, о-оксикоричная.

Методом полуколичественного спектрального анализа в плазме электрической дуги переменного тока установлен минеральный состав золы шрота плодов боярышника. Для получения спектра использовали кварцевый спектрограф ДФС-8-1. Изучение минерального состава показало, что шрот плодов боярышника содержит в значительных количествах натрия, магний, калий, кальций, фосфор.

Таблица 1

**Результаты общего фитохимического анализа шротов плодов боярышника кроваво-красного, листьев мяты перечной, травы пиона уклоняющегося**

Биологически активные вещества	Шрот плодов боярышника	Шрот листьев мяты	Шрот травы пиона
Дубильные вещества	+	+	+
Сапонины	+	+	+
Оксикоричные кислоты	+	+	+
Флавоноиды	+	+	+
Аминокислоты	+	+	+
Полисахариды	+	+	+
Органические кислоты	+	+	+
Кумарины	+	+	+
Гликоириды			+

Антраценпроизводные	+		+
Стерины и жирные масла	+	+	
Терпены		+	

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Таким образом, установлено, что в исследуемых видах сырья присутствуют основные группы биологически активных веществ, что явилось предпосылкой для изучения различных видов биологической активности фракций.

Было изучено антибактериальное действие всех фракций, а также гипотензивный, антиаритмический, седативный, антигипоксический эффекты фракций из шрота плодов боярышника кроваво-красного.

Антибактериальную активность отходов переработки фармацевтического производства плодов боярышника, мяты и пиона определяли по отношению к 12 тест-культурам (стафилококкам, энтеробактериям и бациллам) путем посева их 100-миллионных взвесей на сектора чашек Петри с питательным агаром (ПА), содержащим исследуемые фракции в концентрациях от 10000 до 156 мкг на 1 мл ПА. Посевы производили на следующий день после внесения исследуемых извлечений в ПА для испарения растворителя (диметилсульфоксид). Контролем служили посевы тех же тест-культур на чашку Петри с ПА и чашку Петри с ПА, в которую накануне был добавлен растворитель в количестве, соответствующем его максимальному содержанию в опыте.

Проведенные исследования выявили отсутствие антибактериального действия у всех фракций боярышника (в максимальных концентрациях 5000 и 10000 мкг/мл).

Антибактериальное действие выявлено у всех фракций мяты и пиона. Следует отметить, что у фракции № 8 пиона оно было наименее выраженным, проявляясь лишь в высоких концентрациях (2500–5000 мкг/мл) или не проявляясь вовсе (№ 8, 10 тест-культуры). Все фракции мяты и фракции № 5, 6, 7 пиона проявили выраженное антимикробное действие по отношению к стафилококкам в концентрации 625 мкг/мл.

Минимальная активная доза всех фракций мяты и 3 фракций пиона по отношению к различным энтеробактериям и бациллам колебалась от 625 до 5000 мкг/мл. При этом антибактериальное действие по отношению к шигеллам у всех фракций мяты и 3 фракций пиона было одинаковым: бактерицидный эффект в концентрации 1250 мкг/мл. Однако антибактериальное действие у фракций из мяты по отношению к *S. typhimurium* было выше (бактерицидное действие проявлялось в концентрации 625–1250 мкг/мл), нежели у 3 фракций пиона (бактерицидный эффект выявлен в концентрации 2500 мкг/мл).

По отношению к бациллам антибактериальное действие напротив было более выражено у фракции пиона по сравнению с мятой: минимальная бактерицидная доза у фракций пиона

625–2500 мкг/мл против 1250–5000 мкг/мл у фракций из мяты.

Результаты изучения антибактериального действия представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Уровень антибактериального действия у различных фракций мяты и пиона**

Тест-культуры	Фракции							
	Мяты перечной				Пиона уклоняющегося			
	1	2	3	4	5	6	7	8
	Минимальная активная доза в мкг/мл (бактерицидный эффект)							
1	1250/625*	625	625	625	625	625	625	5000
2	625	625	625	625	625	625	625	5000
3	625	625	625	625	625	625	625	2500
4	625	625	625	625	625	625	625	2500
5	2500	2500	10000	5000	2500	2500	2500	5000*
6	1250	1250	5000	5000	1250	1250	2500	5000*
7	625	1250	625	625	625	625	625	5000*
8	1250	1250	625	625	2500	2500	2500	5000**
9	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	500*
10	1250	1250	5000	5000	625	625	625	5000**
11	1250	1250	1250	5000	1250	1250	2500	5000
12	1250	1250	5000	5000	1250	1250	2500	5000

Примечание. \* – в указанной концентрации тормозит рост (бактериостатический эффект); \*\* – в указанной концентрации не оказывает антибактериального действия.

Для фракций из шрота плодов боярышника антибактериальное действие не выявлено. Однако фармакологический скрининг этих фракций показал наличие гипотензивного и антиаритмического эффектов, выраженных в разной степени [1].

В условиях гипоксии с гиперкапнией, проведенных *in vivo* на мышах, фракции проявляют выраженный антигипоксический эффект, более выраженный, чем у зарегистрированного препарата настойки боярышника (ОАО "Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга", г. Санкт-Петербург). Влияние всех полученных фракций на функции нервной системы исследовали методом "открытого поля", предложенного Холлом [2, 3]. Все фракции в дозе 100 мг/кг снижали уровень тревожности крыс и их поисковую активность, что свидетельствует также о выраженном седативном эффекте [2, 4, 5].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изучение состава шротов плодов боярышника кроваво-красного, листьев мяты перечной, травы пиона уклоняющегося показало наличие

основных групп БАВ. Для фракций из шротов листьев мяты перечной, травы пиона уклоняющегося установлено антибактериальное действие; для фракций из шрота плодов боярышника – антигипертензивная, антиаритмическая, седативная и антигипоксическая активности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Ивашев М.Н., Лысенко Т.А., Коршунов В.А.* / Человек и лекарство: тез. докл. IV Рос. нац. конгр. – М., 1997. – С. 263.
2. *Лысенко Т.А.* Влияние новых производных бензимидазола на системную и регионарную гемодинамику: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Петригорск, 1999. – 23 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – 22 с.
4. *Судаков К.В.* Нормальная физиология. – М.: МИА, 1999. – С. 193–197.
5. *Hesselink M.B., Smolders H., Eilbache B.* // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – Vol. 290, № 2. – P. 543–550.