

К. Р. Губанова

Магистрант

Сибирско-американский факультет менеджмента

Байкальской международной бизнес-школы

Иркутского государственного университета

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАССЫ ЛИСТВЕННИЦЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Аннотация. Рассматривается тенденция развития лекарственных средств на основе растительных ресурсов, а именно, на основе биомассы лиственницы. Два основных компонента биомассы лиственницы – арабиногалактан и дигидрокверцетин включают в себя широкий спектр биологических активностей, которые могут быть использованы при производстве инновационных лекарственных средств. Также в статье подробно рассмотрены спектры биологической активности и их действие на живой организм, и приведены примеры уже существующих лекарственных средств.

Ключевые слова: фармацевтический комплекс, биомасса лиственницы, дигидрокверцетин, арабиногалактан.

Фармацевтический комплекс России являются одним из перспективных в мире, в первую очередь благодаря темпам роста и растущему объему рынка. В июле 2013 г. объем рынка составляет 35,6 млрд руб., и темп роста составил 15,7 % относительно аналогичного периода предыдущего года [18]. Но, не смотря на значительный рост, фармацевтический комплекс России в основном представлен лекарственными средствами иностранных производителей. В коммерческом секторе лекарственных средств доля импорта составляет 74 %, в секторе социального обеспечения необходимыми лекарствами – 90 %, и в секторе государственных закупок – 78 % [15]. Самое главное, что большинство импортных лекарственных средств является наиболее эффективными, инновационными препаратами, которые необходимы для качественного лечения населения. Ежегодно на мировом рынке появляется от 30 до 40 новых инновационных лекарственных средств, в то время как в России за последние десятилетия было разработано около 70 уникальных лекарственных средств.

Современные тенденции развития лекарственных средств заключаются в использовании возобновляемых растительных ресурсов, а именно получение биологически активных веществ из древесного сырья. Древесина является самым распространенным и постоянно возобновляемым растительным продуктом. Особый интерес для инновационной фармацевтики представляет лиственница, а именно лиственницы Сибирская и Гмелина. Особое внимание исследователей к древесине лиственницы определяется ее большими запасами в нашей стране. Данные породы лиственницы произрастают на территориях республики Саха,

Иркутской области, Красноярского и Забайкальского края, а также Дальнего Востока [10]. На территории Иркутской области лиственница является основной лесообразующей породой, поэтому именно на территории нашей области можно разрабатывать и развивать получение биологически активных веществ из древесного сырья лиственницы. Лиственница обладает рядом особенностей ее физико-химических свойств и составом компонентов. Наибольший интерес биомасса лиственницы представляет благодаря наличию в ней специфических экстрактивных веществ с широким спектром практически полезных свойств. Современные методы переработки лиственницы позволяют извлечь из нее эфирные масла, липиды, кислоты, терпеноиды, флавоноиды и полисахариды [12]. Но феноменом лиственниц сибирской и Гмелина являются два сложных слова «арабиногалактан» и «дигидрокверцетин».

Изучение флавоноидной составляющей древесины лиственницы началось в середине прошлого века. На сегодняшний день известно, что флавоноидные соединения препятствуют перекисному окислению липидов. Данный процесс происходит в результате поступления незначительного количества кислорода в организм человека, и его превращения в активные формы – свободные радикалы, обладающие высокой химической активностью, с последующим окислением липидного слоя клеток. Чрезмерная активация перекисного окисления липидов оказывает негативное влияние на мышечную деятельность, так, процесс окисления затрудняет передачу двигательных нервных импульсов и, тем самым, снижает сократительные возможности мышцы [1]. Также, флавоноидные соединения играют определенную роль в антиоксидантной защите, так как обладают способностью эффективно устранять радикалы. В древесине лиственницы флавоноидная составляющая на 80–85 % представлена дигидрокверцетином [13]. Биологическая активность и безопасность дигидрокверцетина определена Всероссийским институтом лекарственных растений (табл. 1).

Таблица 1

СПЕКТРЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ДЕГИДРОКВЕРЦЕТИНА

Биологическая активность	Действие
Антиоксидантная активность	Превосходит эффект кверцетина, рутина и β-каротина, прямая антиоксидантная активность происходит за счет взаимодействия с липидными радикалами
Капилляропротектная активность	Сравнительное изучение дигидрокверцетина показало, что укрепление капилляров происходит в 1,3–1,4 раза сильнее, чем у кверцетина и рутина

Окончание табл. 1

Противовоспалительная активность	Применение дигидрокверцетина ограничивает развитие формалинового и гистаминового отека, а также угнетает процесс образования серозной жидкости
Гастро- и гепатопротекторная активность	Изучение влияния на репаративные процессы в поврежденной слизистой желудка проведено на моделях экспериментальных язв желудка у крыс. Результаты исследования показали, что дигидрокверцетин оказывает активизирующее влияние на репаративные процессы в поврежденной слизистой желудка
Радиопротекторная активность	По результатам исследований <i>in vitro</i> биофланоиды могут быть использованы, как радиопротекторы [3]. Радиопротекторное воздействие биофланоиды осуществляют за счет способности инактивировать гидроксильные радикалы, которые являются основными поражающими агентами при действии ионизирующей радиации [8].
Гиполипидемическая активность	Введение дигидрокверцетина животным с измененным липидным обменом показало, что препарат затормаживает нарастание уровня холестерина
Диуретическая активность	Обладает выраженным диуретическим эффектом, не ухудшая электролитный обмен
Мембранотропность	Мембранотропность (барьерная функция мембран) может приводить как к нарушению метаболизма и гибели клеток, так и к их стабилизации и высокой функциональности. Дигидрокверцетин стабилизирует работу мембран и сохраняет существующую барьерную функцию. Но при добавлении к суспензии пероксида водорода оказывает заметное протекторное действие [4]
Действие на коллагеновые волокна	При применении дигидрокверцетина в качестве сшивающего агента коллагеновых волокон изменения термодинамических характеристик фибрилл в течение первого месяца, далее изменения незначительны. Дигидрокверцетин обладает способностью стабилизировать коллагеновый матрикс за счет образования дополнительных сшивков между молекулами коллагена. Данная стабилизирующая активность позволяет применять дигидрокверцетин в тканеинженерных конструкциях [5]

Биологическая активность дигидрокверцетина подтверждается клиническим изучением его безопасности на основе следующих исследований: острой токсичности и переносимости препаратами различными видами лабораторных животных, хронической токсичности, мутагенной активности, аллергизирующих и иммуномодулирующих свойств, а также эмбриотоксичности и местно-раздражающего действия. Результаты исследований показали, что дигидрокверцетин не обладает аллергизирующими свойствами и не относится к иммунотоксичным соедине-

ниям; не обладает местно-раздражающим действием, не влияет на репродуктивную функцию млекопитающих и эмбриотоксическими свойствами. Результаты исследований позволяют утверждать о целесообразности создания на основе дигидрокверцетина медицинского лекарственного препарата диквертин.

Клинические исследования медицинского лекарственного препарата диквертин были проведены на базе Российской медицинской академии последипломного образования факультете военной медицины [2]. Лечебное действие диквертина было исследовано у больных острой формой пневмонии, препарат оказывает комплексное антиоксидантное воздействие, обладает противовоспалительным и противоотечным действием; уменьшает признаки интоксикации, а также способствует восстановлению защитных функции бронхов и биомеханики дыхания. Препарат в примененной дозировке (0,06 г – разовая, 0,24 г – суточная, 2,4–3,36 г – курсовая) не оказывает побочного воздействия.

Вторым важным компонентом в данных породах лиственницы является арабиногалактан – полисахарид, состоящий из моносахаридов арабинозы и галактозы, он составляет 15–25 % от веса древесины [13]. Биологическая активность арабиногалактана в последние годы начала довольно плотно изучаться, это происходит благодаря его свойствам, таким как растворимость в воде, низкая вязкость растворов и биоразлагаемость (табл. 2).

Таблица 2
СПЕКТРЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АРАБИНОГАЛАКТАНА

Биологическая активность	Действие
Иммунологическая активность	Эффективно воздействует на звенья иммунной системы, ослабляет подавляющее действие вирусов на клеточную иммунную реакцию, что выражается в стимуляции защиты и восстановления иммунитета [9]
Противоопухолевая активность	В желудке неперевариваемая часть арабиногалактана ферментируется в толстом кишечнике и образует жирные кислоты, которые, согласно исследованиям, укрепляют защитные слои слизистой оболочки. Кроме этого, экспериментальным путем были получены доказательства того, что арабиногалактан стимулирует цитотоксичность клеток – натуральных противников опухолевых клеток.
Митогенная активность	Арабиногалактан стимулирует размножение клеток селезенки и костного мозга [6], ускоряет выздоровление после терапевтического и нетерапевтического облучения, сохраняет клетки печени при гепатите В [19]
Гастропротекторная активность	Оказывает значительное гастропротекторное действие
Антимутагенная активность	Экспериментальным путем была обнаружена антимутагенная активность [16]

Арабиногалактан является перспективным структурным элементом для получения промышленно доступных растворимых препаратов. Продукты химического модифицирования арабиногалактана представляют значительный интерес, как для медицины, так и для различных других отраслей народного хозяйства. Рассмотрим существующие инновационные лекарственные препараты на основе дигидрокверцетина.

Диквертин – лекарственный препарат, содержащий 92–94 % дигидрокверцетина. Диквертин оказывает антиоксидантное, протекторное, противовоспалительное действие. Препятствует пероксидному окислению липидов клеточных мембран, предохраняет стенки сосудов от повреждения, уменьшает отечность при воспалении.

Диквертин активизирует процессы регенерации слизистой желудка, оказывает гепатопротекторное действие, защищает организм от повреждающего воздействия радиации, обладает гиполипидемической и диуретической активностью.

Асковертин – комплексный лекарственный препарат, содержащий в своем составе дигидрокверцетин – 20 мг, и аскорбиновую кислоту – 50 мг. Аскорбиновая кислота помогает в восстановлении окисленных форм флавоноидов, тем самым повышает их фармакологическую активность. В целом препарат способен улучшать микроциркуляцию и состояние капилляров, рекомендован для лечения ишемии головного мозга, инфаркта миокарда, сахарного диабета и при радиационном воздействии для восстановления клеточных показателей крови [14].

Саливертин – комплексный лекарственный препарат, содержащий дигидрокверцетин и ацетилсалициловую кислоту. Обладает антитромбоцитарным действием, при взаимодействии двух веществ уменьшаются побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты, и происходит усиление основного эффекта [7].

На сегодняшний день питание человека нуждается в значительной корректировке, это может быть осуществлено с помощью биологически активных веществ, данных нам природой. Выделяемые из биомассы листовницы биологически активные вещества и разрабатываемые на основе их препараты могут внести вклад в рациональное питание человека. На базе дигидрокверцетина и арабиногалактана разработан ряд биологически активных добавок к пище, которые статья рассмотрит в продолжении.

Сибларин – биологически активная добавка, содержащая экстракт шиповника и дигидрокверцетин. Данный препарат является эффективным средством защиты организма от свободных радикалов и предназначен для профилактики сердечнососудистых заболеваний [17]. Экстракт шиповника обеспечивает поливитаминозное воздействие, а дигидрокверцетин – антиоксидантное и капилляропротекторное.

Фибролар – биологически активная добавка, содержащая природный полисахарид арабиногалактан. Он повышает защитные функции организма, проявляет значительную иммуностимулирующую активность и обладает способностью регулировать функции иммунной системы. Также обладает свойствами пребиотика, т. е. стимулирует рост и активность нормальной микрофлоры кишечника.

Араглин Д – биологически активная добавка, содержащая арабиногалактан – 260 мг, дигидрокверцетин – 15 мг и аскорбиновую кислоту – 15 мг. При применении в рекомендованных дозах снижается частота возникновения ОРВИ, заболевания протекают в более мягкой форме, повышается уровень секреторного и сывороточного иммуноглобулина [11]. Таким образом, араглин обладает иммуномодулирующим, противовирусным, пребиотическим действиями. Он рекомендован для профилактики ОРВИ в период эпидемии и повышения роста заболеваемости.

Использование природных соединений в лечении простудных заболеваний и гриппа является мировой тенденцией. Натуральные вещества, а в первую очередь это флавоноиды и полисахариды, занимают одно из ведущих мест на рынке противовирусных и противовоспалительных препаратов, а также препаратов, направленных на лечение ранних форм сосудистых заболеваний головного мозга. Примером может служить проведенный в данной статье анализ спектров биологической активности флавоноида дигидрокверцетина и полисахарида арабиногалактана.

Всемирная организация здравоохранения определила рекомендуемую дозу потребления пищевых волокон – не менее 30 г в сутки, но фактически ни в одной стране население не потребляет данное рекомендованное количество. В России на сегодняшний день лесные ресурсы огромны, хвойные леса занимают значительную часть лесных ресурсов. Но нужно правильно оценить экономическое значение хвойных лесов, которое должно быть направлено на глубокую переработку всех компонентов биомассы лиственницы. Разработаны способы выделения отдельных компонентов – дигидрокверцетина и арабиногалактана – так необходимых для фармацевтической отрасли страны. Производство лекарственных средств на основе биомассы лиственницы на территории России полностью может удовлетворить спрос на рынке препаратов, включающих в себя природные соединения лиственницы.

Но необходимо отметить, что потенциал глубокой химической переработки биомассы лиственницы не исчерпан и способен в дальнейшем дать новые разработки лекарственных препаратов и биологически активных добавок, новых композиционных препаратов.

Список литературы

1. Алиев А. И. Гемореологическое средство / А. И. Алиев, О. С. Васильева, М. Ю. Маслов // Б.И. – 1999. – № 32.

2. Новая биологически активная добавка сибларин / В. А. Бабкин [и др.] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения : IV Междунар. съезд. – СПб., 2000. – С. 333–334.
3. Бабкин В. А. Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов / В. А. Бабкин, А. А. Остроухова, Н. Н. Трофимова ; отв. ред. А. А. Семенов ; Рос. акад. наук, Сиб. отд-ние, Иркут. ин-т химии им. А. Е. Фаворского. – Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2011. – 236 с.
4. Биохимия : учеб. для вузов / под ред. Е. С. Северина, 2003. – 779 с.
5. Изучение эффективности и безопасности препарата Диквертин: итоговый отчет / НПО «ВИЛАР». – 1999.
6. Противолучевые свойства лекарственного средства диквертин по микроядерному тесту *in vivo* / Н. В. Кондакова [и др.] // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2002. – № 4. – С. 46–49.
7. Константы скоростей реакций флавоинов с радикалами ОН при радиоллизе в водном растворе / Н. В. Кондакова [и др.] // Химия высоких энергий. – 1998. – Т. 389, № 2. – С. 106–111.
8. Мамуто А. О. Инновационное развитие фармацевтического комплекса на основе механизма государственно-частного партнерства: дис. ... канд. экон. наук / А. О. Мамуто. – М. : РГБ, 2013. – 173 с.
9. Получение высокоочищенного арабиногалактана лиственницы и исследование его иммуномодулирующих свойств / Е. Н. Медведева [и др.] // Химия растит. сырья. – 2004. – № 4. – С. 17–23.
10. Нурминский В. Н. Влияние мембранотропных соединений на стабильность и электрофизиологические свойства вакуолярных мембран: дис. ... канд. биол. наук / В. Н. Нурминский. – М. : РГБ, 2003. – 143 с.
11. Оболенская А. В. Лабораторные работы по химии древесины и целлюлозы / А. В. Оболенская, З. П. Ельницкая, А. А. Леонович. – М. : Экология, 1991. – 320 с.
12. Оценка эффективности применения препарата дигидрокверцетин-арабиногалактан-аскорбиновая кислота с целью профилактики гриппа и других острых респираторных заболеваний: Отчет / ГУ Ин-т гриппа РАМН. – СПб., 2007.
13. Средство с антиагрегантной и гемореологической активностью / М. Б. Плотников [и др.] // Б. И. – 2002. – № 9.
14. Ускорение фибриллообразования и температурная стабилизация фибрилл коллагена в присутствии таксифолина (дигидрокверцетина) / Ю. С. Тарховский [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 12. – 640 с.
15. Шлимак В. М. Способ получения вещества, коррегирующего реологические и микрореологические свойства крови / В. М. Шлимак, Г. Ф. Антонова, Ф. М. Гусенова // Б.И. – 1984. – № 48.
16. Фармацевтический рынок России. Июль 2013 г. / Аналит. агентство DSM Group, 2013.
17. Abaimov A. P. Geographical distribution and genetics of siberian larch species, Permafrost Ecosystems: Siberian Larch Forests // Ecological studies. – 2010. – Vol. 209. – P. 41-58.
18. Hematopoietic arabinogalactan composition / J. An, K. S. Leu, E. S. Lennox, J. H. Musser // PCT Int. Appl. – 2001. – Vol. 134. – P. 85–135.
19. Pharmacokinetics and biodisposition of fluorescent-labeled arabinogalactan in rats / Y. Kaneo [et al.] // Int. J. Pharm. – 2000. – Vol. 201. – P. 59–69.