

© Г. Е. Жусупова, Т. М. Шалахметова, М. К. Мурзахметова, А. В. Гадецкая, А. И. Жусупова

УДК 615.322 + 633.88 + 547.98 + 661.123

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЙ КАЗАХСТАНА

Г. Е. Жусупова, Т. М. Шалахметова, М. К. Мурзахметова, А. В. Гадецкая, А. И. Жусупова
(Алматы, Республика Казахстан)

В статье показано распространение «свободнорадикальной патологии» (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, злокачественные образования), являющейся результатом уменьшения защитных возможностей организма, анализируются в сопоставительном контексте свойства препаратов синтетического и природного происхождения, используемых для устранения этой патологии. Цель статьи – охарактеризовать растительные препараты антиоксидантного действия, выделяемые на основе растений Казахстана. Отмечается, что используемые растения должны иметь промышленные запасы на территории республики, получение из них препаратов экономически и экологически выгодным, их действие должно быть по эффективности соизмеримо с мировыми аналогами, не вызывая при этом побочного действия в организме. В то время как многие антиоксидантные и гепатопротекторные препараты, применяемые в настоящее время в клинической практике, являются синтетическими, дорогостоящими, вызывают аллергические реакции и обладают выраженными кумулятивными свойствами. Поэтому в фармакотерапии и профилактике заболеваний «свободнорадикальной патологии» важное значение приобретают лекарственные средства растительного происхождения, действие которых обусловлено синергичным действием основных классов природных соединений, таких как полифенолы, амино-, фенолокислоты, высшие карбоновые кислоты полиенового ряда, витамины, микроэлементы. В заключение делаются выводы, характеризующие предпочтительность использования в медицине природных препаратов в силу их биодоступности, малой токсичности, отсутствия аллергических и кумулятивных реакций и возможности в силу этого их длительного использования для лечения и профилактики ряда заболеваний.

Ключевые слова: растения Казахстана, антиоксидантная активность, растения рода *Limonium* Mill, кермек Гмелина (*Limonium gmelinii*), кермек тысячцветковый (*Limonium turianthum*) семейства свинчатковых (*Plumbaginaceae*), повилика полевая (*Cuscuta campestris* Juncker).

* Статья подготовлена по результатам работы Международной научно-практической конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» (1-4 октября 2013 г.) в рамках реализации Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет» на 2012–2016 гг.

Жусупова Галия Евентаевна – доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, факультет химии и химической технологии
E-mail: zhusupova@gmail.com

По данным Всемирной Организации Здравоохранения Республика Казахстан занимает ведущее положение среди стран Центральноазиатского региона по распространенности «свободнорадикальной патологии». В основе патогенеза этих заболеваний лежат общие фундаментальные механизмы повреждения биологических мембран тканей организма, связанные с усилением образования свободных радикалов и перекисных соединений органической и неорганической природы [1–2]. Основным субстратом свободнорадикального окисления (СРО) служат ненасыщенные липиды. Необходимым условием функционирования клетки является поддержание нормального уровня процессов СРО. При выраженном и длительном воздействии перекисного окисления липидов (ПОЛ) наблюдается снижение содержания в составе биомембран наиболее легкоокисляемых полиненасыщенных жирных кислот с одновременным увеличением концентрации жирнокислотных радикалов и вторичных продуктов ПОЛ. Повреждающее действие на клетку продуктов ПОЛ осуществляется путем образования в

липидном слое мембран гидрофильных каналов, резко нарушающих их проницаемость, инактивации энергообразующих тиоловых ферментов, разобщения окислительного фосфорилирования, что, в свою очередь, приводит к расщеплению липидов мембран, изменению липид-белковых взаимодействий и к другим необратимым последствиям.

Скорость и регуляция ПОЛ осуществляются многокомпонентной антиоксидантной (АО) системой [3], которая обеспечивает связывание и модификацию свободных радикалов, предупреждение образования и разрушения перекисей, экранирование функциональных групп белков и других биомолекул. Соотношение интенсивности процессов СРО и антиоксидантной активности определяет так называемый статус клетки, ткани и организма в целом. Процессы старения, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, нарушения центральной и периферической нервной системы, СПИД, диабет, артриты, катаракта, бронхиальная астма, заболевания желудочно-кишечного

Шалахметова Тамара Минажевна – доктор биологических наук, декан факультета биологии и биотехнологии, профессор кафедры биоразнообразия и биоресурсов, Казахский национальный университет имени аль-Фараби.

E-mail: Tamara.Shalakhmetova@kaznu.kz

Мурзахметова Майра Кабдрашевна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт физиологии человека и животных КН МОН РК.

E-mail: mairamur@mail.ru

Гадецкая Анастасия Валерьевна – PhD-докторант кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, факультет химии и химической технологии.

E-mail: avg01.08@mail.ru

Жусупова Айжан Избасаровна – доктор философии (PhD), старший преподаватель кафедры молекулярной биологии и генетики факультета биологии и биотехнологии, Казахский национальный университет имени аль-Фараби.

E-mail: aizhan.zhusupova@gmail.com

тракта и другие воспалительные заболевания вызываются или сопровождаются окислительным стрессом, недостаточностью или дефектами физиологической антиоксидантной защитной системы, находящейся в состоянии неделимого единства с другими защитными системами человека – хемопротекторной и иммунной [4–6].

Для коррекции дисбаланса организма, вызванного процессами гипероксидации и приводящего к подобным патологическим состояниям, показано применение препаратов с антиоксидантной направленностью действия. В связи с этим поиск соединений с высокой АО-активностью или установление такого вида биологической активности у традиционно применяемых лекарственных средств имеет важное медицинское и общебиологическое значение. Для профилактики и комплексной терапии перекисной патологии организма используются антиоксиданты – вещества, присутствующие в системах в значительно более низких концентрациях по сравнению с окисляющимся субстратом и тормозящие его окисление [7–9].

Среди веществ, обладающих антиоксидантными, иммуностимулирующими и другими адаптогенными свойствами заметное место занимают вещества с высокой биологической активностью, выделенные из растительного сырья. При этом антиоксиданты растительного происхождения обладают комплексным действием и одновременно мягким воздействием на организм и, следовательно, низкой токсичностью, в то время как синтетические антиоксиданты могут проявлять побочные действия. Длительное употребление синтетических лекарств – чужеродных соединений приводит к активации хемопротекторных систем организма, что

имеет своим результатом специфическую и перекрестную невосприимчивость к лекарствам. Особенно наглядное представление о недостатках таких лекарств дают все без исключения цитостатики онкологической клиники. Они не только вызывают тяжелые общие токсикозы, но могут и специфически поражать сердечно-сосудистую и нервную системы, органы выделения или представляют собой мутагены и канцерогены. Настоятельная необходимость в разработке лекарств, не обладающих побочным действием, возникает также из всеобщего понимания потребности исключения ксенобиотиков из среды обитания. Совместимость растительных лекарственных средств с физиологическими антиоксидантными системами организма в силу их подобия способна целенаправленно индуцировать и мобилизовать его защитные ресурсы, что на практике реализует принцип «лечить организм, а не болезнь». 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. Они оказывают мало побочных эффектов, поскольку имеют естественную природу, действуют адресно и в большинстве случаев безопасны для человека, животных и окружающей среды.

Среди природных антиоксидантов наиболее известны растительные полифенолы в силу их потенциальных возможностей снижать риск заболеваемости и при лечении многих болезней, таких как рак, диабет, нарушения сердечно-сосудистой системы, атеросклероз, нейродегенеративные

заболевания и другие воспалительные процессы [10–13]. В первую очередь, это конденсированные дубильные вещества и флавоноиды (рис. 1).

Конденсированные дубильные вещества представляют собой димерные, олиго- и полимерные формы флаван-3-олов, последние относятся к наиболее восстановленным формам флавоноидов.

Установлено, что конденсированные танины, выделенные из наземной части *Hedysarum coronarium*, при концентрации 100 и 1000 мкг/мл ингибируют жизнедеятельность нематод (*Trichostrongylus colubriformis*), эффект действия через один месяц эксперимента составил 15 и 40 % соответственно, а с течением времени их действие еще более усиливалось. Авторы работы предполагают, что танины имеют противогельминтное действие [14]. Изучено антиоксидантное действие основных полифенольных компонентов из листьев зеленого чая: (-)-эпикатехина, (-)-эпикатехингаллата, (-)-эпигаллокатехина и галловой кислоты по отношению к перекисному окислению линолевой кислоты. Показан синергизм их антиоксидантной активности с витамином Е. При этом авторы отмечают, что антиоксидантное действие может включать захват радикалов в водной среде и регенерирование α -токоферола восстановлением α -токоферольного радикала [15]. Анализ ингибирования радикалов полифенольными соединениями чая выявляет прямую зависимость между количеством ОН-групп и антирадикальной активностью: эпигаллокатехин-3-галлат > эпикатехин-3-галлат > эпигаллокатехин > эпикатехин > катехин [16].

Исследовано влияние различных структурных факторов (+)-катехина, (-)-

эпикатехина, процианидинов, галлоильных производных как мономеров, так и димеров и формы межфлавановой связи в последних (C_4-C_8 и C_4-C_6) на их способность связываться с белками слюны (α -амилазой и пролинбогатыми белками) и альбумином из сыворотки крови крупного рогатого скота в модельном растворе.

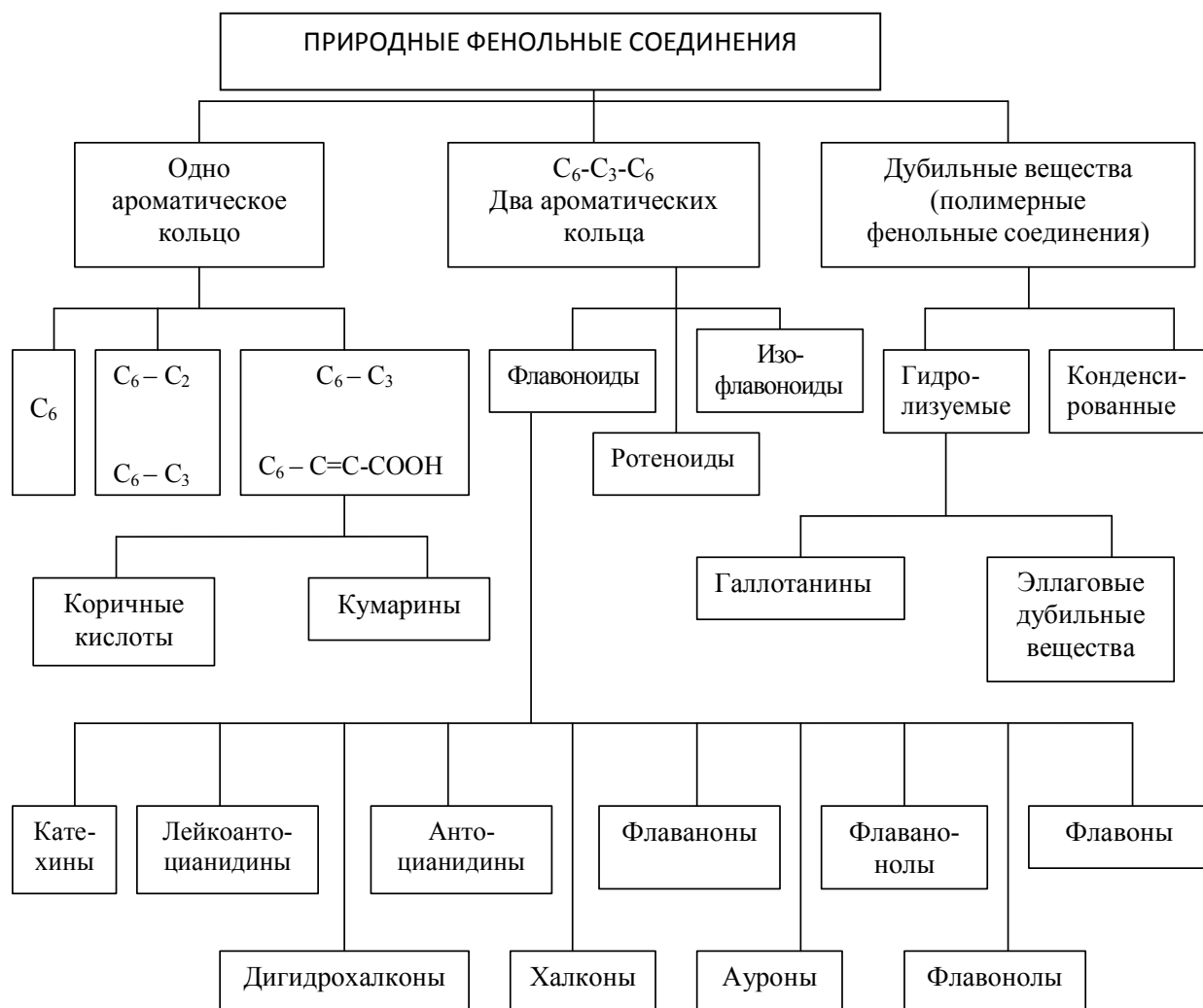
Установлено, что (+)- катехин имеет более высокую танин-специфическую активность к пролин-богатым белкам, чем (-)-эпикатехин, как и процианидины с C_4-C_8 межфлавановой связью в силу их большей конформационной подвижности по сравнению с их аналогами с C_4-C_6 связью. Этерификация же по гидроксильной группе в положении C_3 (-)-эпикатехина или эпикатехиновой группировки процианидинового димера галлоильным остатком повышает также их танин-специфическую активность. Показано ингибирующее действие конденсированных танинов на активность ксантин оксидазы, причем отмечено, что количество фенольных групп, степень полимеризации проантоцианидинов значительно влияли на силу ингибирования [17]. Проантоцианидины, как правило, представляют собой линейные молекулы, отдельные мономеры которых способны к ограниченному вращению вокруг соединяющей их связи, в результате чего молекула может приобретать относительно стабильную улиткообразную конформацию с фенольными группами, расположенными по периферии улитки. Расположение фенольных групп на «поверхности» молекулы проантоцианидинов является важным с точки зрения возможности образования многочисленных водородных связей с природными субстратами, такими как белки, что и лежит в основе их фармакологического действия. Блокируя

отдельные участки поверхности ферментов, они способны модифицировать их активность. Скрининг активности многих флаванов по отношению к ферментам предполагает, что одним из возможных механизмов действия является хелатирование ионов металлов в активном центре фермента, а также образование нерастворимых комплексов [16]. Многие микробные ферменты (целлюлазы, гликозилтрансферазы, пектиназы и другие) подавляют свою активность в присутствии танинов. Авторы полагают, что проантоцианидины действуют на внешнюю

оболочку бактерий, которая состоит из полисахаридов и белков, фиксируя ее при очень малых концентрациях. Кроме того, благодаря наличию рядовых фенольных гидроксильных групп они способны хелатировать ионы металлов, таким образом, блокируя доступ ионов металлов к микробам. Показано, что увеличение активности гидролизуемых танинов зависит от количества галлоильных или гексагидрокси-фенильных групп, а конденсированных танинов от степени их полимеризации и количества фенольных групп [18].

Рисунок 1.

Классификация природных фенольных соединений



Установлено, что взаимодействие проантоцианидинов с фосфолипидами мембран клеток и лизосом ограничивает доступ окислителей к мембранам, а также предотвращает их разрушение под действием детергентов, причем гексамеры более активны [19].

Проантоцианидиновые олигомеры показали противовирусную активность против вирусов дыхательного синцития (RSV), вируса гриппа А (FLU-2) и парагриппа (PIV). Предполагается, что противовирусная активность обеспечивается прикреплением молекул танина к белковой оболочке вируса или к мембране клетки хозяина и таким образом проникновение вируса останавливается. При этом отмечена закономерность между активностью танинов и их структурой; активность конденсированных танинов увеличивалась со степенью конденсации [20].

Активное противовоспалительное действие экстрактов растения *Cistus incanus*, используемое против кожных болезней, обусловлено присутствием конденсированных танинов и проантоцианидинов [21].

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 % [22-32].

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.

В связи с прогрессирующим распространением засоленных земель и ухудшением экологической ситуации в Казахстане, с каждым годом все больше земель подвергаются опустыниванию. Особенно динамично процессам опустынивания подвержены регионы Аральского моря, северо-восточного Прикаспия и Прибалхашья и к настоящему времени деградация земель охватывает свыше 60 % территории республики. На этих почвах прекрасно приспособляются такие растения как лишайники, солеросы, пустынные растения, так называемые галофиты. Известно, что способность растений накапливать фенольные соединения при солевом воздействии имеет положительное значение. Их устойчивость к высоким концентрациям солей в почвах тесно связана с наличием в них соединений, проявляющих антиоксидантные свойства, и, в первую очередь, соединений полифенольной природы [33]. Именно полифенольный состав растений является одним из факторов адаптивной изменчивости растений и их приспособляемости к экстремальным условиям среды. Фенольные соединения в пределах физиологических концентраций, по-видимому, стабилизируют клеточные мембраны, а их высокая протекторная активность повышает устойчивость мембран к повреждению. Гликозиды флавонолов, по-видимому, инактивируя ферменты первичной ассимиляции азота, могут использоваться в качестве субстратов для полифенолоксидазы и пероксидазы. Свободные формы

фенольных соединений (агликоны), являющиеся менее полярными, чем их гликозиды, в пределах физиологических концентраций стабилизируют клеточные мембраны, а их высокая протекторная активность повышает устойчивость мембран к повреждению, тем самым, защищая основные клеточные компоненты от повреждающих факторов и от токсически действующих веществ [22].

К солеросам или галофитам относятся и растения рода *Limonium* (L.) Mill семейства *Plumbagenaceae* [22–32, 34]. Они привлекают к себе внимание и вызывают огромный интерес как растения, произрастающие в экстремальных условиях и издревле широко используемые в народной медицине для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и воспалений различного генеза. Настои и отвары кермека не вызывают повышения кровяного давления и не оказывают влияния на скорость свертывания крови. 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 тыс. га превышает 54,4 тыс. тонн [22, 26, 29–30, 32]. На одной территории с *L. gmelinii* и *L. myrianthum* произрастают четыре других вида – *L. leptophyllum*, *L. suffruticosum*, *L. otolepis* и *L. popovii*. *L. leptophyllum* является эндемиком, т.е. уникальным видом растения рода *Limonium* Mill, произрастающим только на территории Республики Казахстан. Никаких сведений в литературе по данному виду *Limonium* не найдено. Остальные 12 видов

(*L. leptolobum*, *L. michelsonii*, *L. chrysocomum*, *L. semenovii*, *L. reznitzenkoanum*, *L. sareptanum*, *L. bungei*, *L. caspium*, *L. corraloides*, *L. macrorrhizon* и *L. sogdianum*) встречаются на территории Казахстана редко, в основном в единичных экземплярах и поэтому они не пригодны для промышленного использования.

Наиболее полную информацию по фитохимическому исследованию растений рода *Limonium* Mill дает первый том многотомного справочного издания «Растительные ресурсы СССР», опубликованный в 1985 году [34]. Однако в этот обзор не вошли данные по химическому исследованию растений видов *L. siniatum* и *L. vulgare*, опубликованные включительно по 1980 год [35–38]. С 1980 года по настоящее время вышел ряд статей по химическому исследованию растений видов *L. siniatum*, *L. caspium*, *L. bicolor* и *L. sinence*, из них последний вид изучен наиболее глубоко [35–44]. Изученные растения и выделенные из них вещества обладают антиоксидантной, антимикробной, антивирусной и другими видами активности [35–36, 40–41, 43–44].

Одним из лекарственных растений, отличающихся высоким содержанием полифенольных соединений и их многообразием, в том числе флавоноидов, конденсированных и гидролизуемых дубильных веществ, является кермек Гмелина (*Limonium gmelinii*) семейства свинчатковых (*Plumbagenaceae*). Он относится к галофитам, произрастает во всех областях Казахстана на солончаковых землях. Размножается вегетативно и семенами, отличается быстрым ростом и высокой урожайностью, может подлежать культивированию. По проведенным расчетам запасы корней кермека будут сохранены на первоначальном уровне при заготовке до 500 кг корней в год.

Таким образом, кермек Гмелина является перспективным растением для создания лекарственных препаратов на его основе из-за широкого распространения на территории республики, что обуславливает его промышленные запасы; подходящего характера растения, связанного с его неприхотливостью, выносливостью, легкой адаптацией к окружающей среде, широкой экологической амплитудой, нормализующей содержание натриевых и кальциевых солей в почве; целесообразности заготовки, как корней, так и надземной части растения для дальнейшего его использования; простоты, экономической и экологической выгоды технологии получения субстанции «Лимонидин» из корней кермека Гмелина.

Корни кермека Гмелина, как перспективное отечественное промышленно значимое растительное лекарственное сырье, введены в Государственную Фармакопею

Республики Казахстан [45]. На их основе получают высокоэффективную субстанцию «Лимонидин» по простой, экономически и экологически целесообразной технологической схеме с высоким выходом, используя в качестве эксципиента водный раствор этилового спирта, который генерируется в процессе производства.

Субстанция представляет собой кристаллическое вещество буровато-коричневого цвета с горьковато-вяжущим вкусом, со специфическим запахом, растворимое в воде и в водных спиртовых растворах. По определению насыпной плотности, сыпучести и угла естественного откоса субстанция характеризуется низкой сыпучестью за счет сильной гигроскопичности. Дисперсность (фракционный состав) субстанции не был классифицирован, так как этот параметр задается технологически (табл. 1).

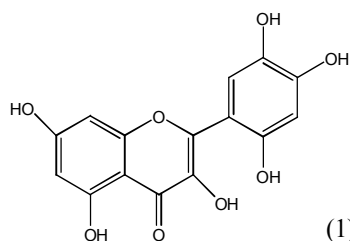
Таблица 1.

Физико-химико-технологические особенности субстанции «Лимонидин»

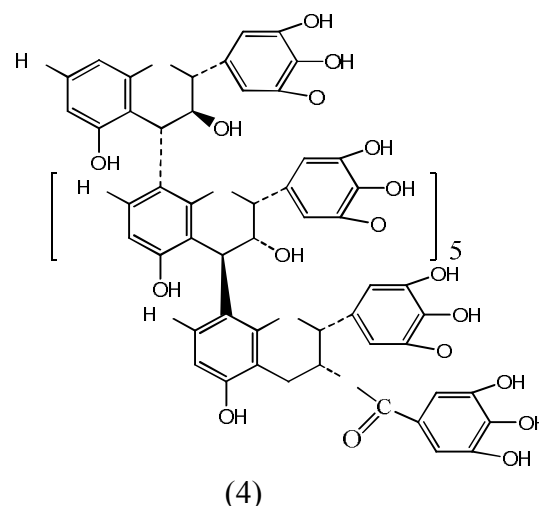
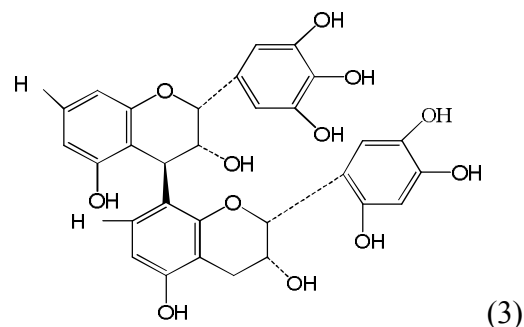
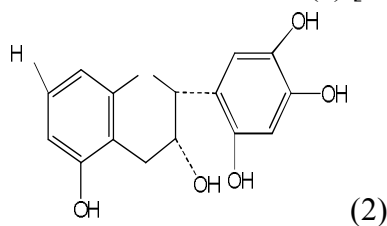
Контрольные показатели	Результаты				
Физико-химические параметры					
Цвет	буровато-коричневый с вкраплениями более темных частиц				
Вкус	горьковатый, вяжущий				
Запах	слабый специфический				
Форма частиц	анизодиаметрическая кристаллическая структура в виде пластинок, поверхность сложная, разнообразная				
Поляризуемость	к поляризации склонны лишь наимельчайшие частицы порошка				
Растворимость	растворим 30 % и 50 % в спирте этиловом, нерастворим в бензоле, хлороформе				
	Наименование растворителя	Температурные характеристики, °С			
		25	40-50	100	120
	Вода очищенная	УР	Р	ЛР	-
	Глицерин	НР	ОМР	-	ЛР
	Диметилсульфоксид	ЛР	-	-	-
	Пропиленгликоль	ЛР	-	-	-
	ПЭГ 400	НР	НР	-	-
	Масло подсолнечное	НР	НР	НР	НР
<i>Примечание:</i> ЛР – легко растворим, Р – растворим, УР – умеренно растворим, ОМР – очень мало растворим, НР – нерастворим.					
Смачиваемость	Частичная				

Гигроскопичность	Гигроскопичен
Технологические параметры	
Фракционный состав, %	не классифицируется
Насыпная плотность, г/см ³	1,03±0,05
Сыпучесть, г/с	2,7±0,5
Угол естествен. откоса, °	57,7±1,3
Влажность, %	12,0 ± 2,0

При химическом исследовании корней *L. gmelinii* и субстанции «Лимонидин» идентифицированы флавонолы (мирицетин, кверцетин, изорамнетин, монометилловый эфир мирицетина и новый флавонол, ранее не описанный в литературе 3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван (1), их гликозиды (мирицитрин, рутин, 3-β-галактозилкверцетин и 3-β-галактозилмирицетин и другие



моно- и биозиды, а также впервые описанные в литературе 3-α-галактопиранозидмирицетина и 3-O-α-L-(2"-галлоил)-арабинопиранозидмирицетина), пирогаллол, галловая и эллаговая кислоты. Основным мономерным флаваном является (-)-эпигаллокатехингаллат, идентифицированы также новые, не описанные в литературе различные формы флаван-3-олов: 3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван (2), (-)-эпигаллокатехин-(4β→8)-(-)-3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван (3) и (+)-галлокатехин-(4α→8)-[(-)-эпигаллокатехин]₅-(4β→8)-(-)-эпигаллокатехингаллат (4) [46–47]:



Полифенольные соединения, легко окисляясь, в силу сопряженности окислительно-восстановительных реакций способствуют восстановлению других веществ в реакционной смеси либо препятствуют их окислению. В присутствии фенольных соединений интенсивность окисления падает, число активных продуктов медленно нарастает или остается на прежнем уровне, а весь процесс резко замедляется.

Идентифицированы также неизвестные ранее для исследуемого вида растений мировой флоры аминокислотный,

углеводородный и микроэлементный составы, витамины и ксантофиллы. Из стеролов идентифицирован наряду с известными впервые описанный 3-О-β-D-глюкопиранозид кампестерина. Витамины Е и С наряду с полифенолами представляют собой мощные антиоксиданты, используемые для лечения и профилактики многих заболеваний, в патогенезе которых идет усиление перекисного окисления липидов, связанное с изменением функциональной активности мембран.

Количество же тяжелых металлов не превышает допустимых норм для растительной субстанции, а жизненно важные макро- и микроэлементы содержатся в ней в необходимых количествах, что, по-видимому, в результате синергизма с другими важными компонентами и обуславливает широкий спектр физиологического действия полученного лекарственного средства – субстанции «Лимонидин».

Экспериментальным путем было показано, что субстанция «Лимонидин» усиливает протекание анаболических процессов в организме, направленно снижая накопление молочной кислоты (МК) в опухоли и тканях организма и смещая окислительно-восстановительный процесс в сторону образования пировиноградной кислоты (ПВК). Применение субстанции «Лимонидин» вызывало резкое снижение содержания лактата почти во всех анализируемых органах. Наибольшее уменьшение от 17,04 до 0,3 ммоль/г определено в почках, почти на 1,5 порядка меньше стало ее содержание в печени, на порядок – в опухоли и селезенке, трех и двухкратное уменьшение выявлено в легких, сердце и скелетной мышце. Анализируя отмеченные отклонения, следует отметить, что субстанция «Лимонидин» способствовала

восстановлению нормального содержания молочной кислоты в большинстве внутренних органов, наибольший эффект выявлен в паренхиматозных органах – в почках, печени и селезенке. С другой стороны, воздействие субстанции «Лимонидин» способствует повышению содержания ПВК в печени, селезенке и мышце на 30–40 %, в опухоли – на 70 %, в легких, сердце и почках – в 2–4,2 раза.

Результаты сравнительного изучения противовирусной активности субстанции (Г-6) с коммерческими средствами – Амфотерицин В, Оксолиновая мазь и Рибавирин на модели миксовирусов A/FPV/Rostock/34 и NDV(La Sota) представлены на рисунке 2.

Установлено, что субстанция «Лимонидин» обладает более высоким уровнем подавления размножения вирусов гриппа и парагриппа, чем коммерческие препараты. При этом чувствительность парамиксовируса была большей, чем ортомиксовируса. Сопоставление уровня репродукции вирусов в зависимости от концентрации лимонидина показало, что по мере ее снижения противовирусная активность препарата снижалась: при концентрации 0,025 % подавление размножения вируса гриппа составляло 80 %, а вируса болезни Ньюкасла – 60 %.

В эксперименте установлено также, что субстанция «Лимонидин» обладает значительной антимуtagenной активностью, причем таковой отличаются субстанции, выделенные из корней и из надземной части растений исследуемого вида.

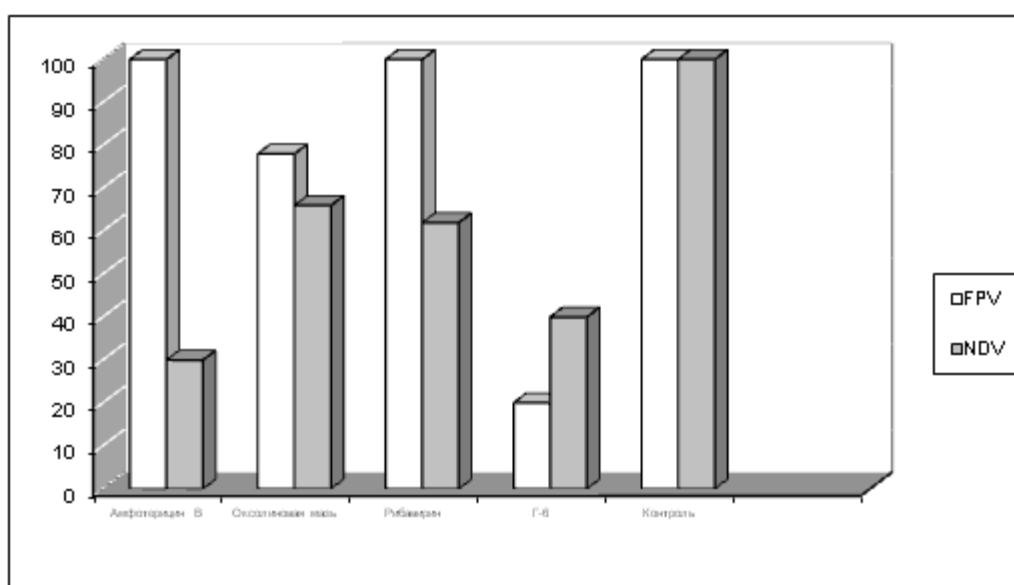
Субстанция в разных дозах была испытана на достаточном количестве лабораторных животных (белые беспородные крысы) в различных моделях острого и хронического поражения печени (отравление четыреххлористым углеродом, тяжелыми

металлами, компонентами ракетного топлива и другими ксенобиотиками) [48]. В экспериментах в качестве препарата сравнения использовался силибор – эффективное растительное гепатопротекторное средство, широко используемое в медицинской практике. Установлено, что гепатопротекторная активность исследуемой субстанции

«Лимонидин» и силибора сопоставимы, однако, терапевтическая разовая доза лимонидина в 2 раза меньше силибора. Субстанция «Лимонидин» зарегистрирована в МЗ РК (ФС РК 42-1259-08, РК-ЛС-5№008963 от 22.09.2008) и разрешена для применения в медицине.

Рисунок 2.

Влияние противовирусных препаратов на уровень репродукции миковирусов



Примечание: по оси ординат – вирусингибирующая активность (в %)

Однако при заготовке корней *L. gmelinii* вся надземная часть растений отбрасывается, что экономически и экологически не рационально и недопустимо при условии эффективности надземной части в качестве растительного источника для получения на ее основе новых, оригинальных лекарственных средств. Однако широкое практическое использование фитоантиоксидантов в качестве средств антиоксидантной терапии требует тщательного предварительного изучения их антиоксидантной эффективности как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Для доказательства биологической активности выделенной из надземной части *L. gmelinii* субстанции, последняя и субстанция из корней были протестированы на антиоксидантную активность на кафедре химии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова с помощью модельной реакции инициированного окисления кумола, являющегося общепринятой моделью для установления аналогичного действия в растительных объектах. Показано, что по антиоксидантной активности субстанция, выделенная из надземной части, соизмерима с антиоксидантной активностью субстанции,

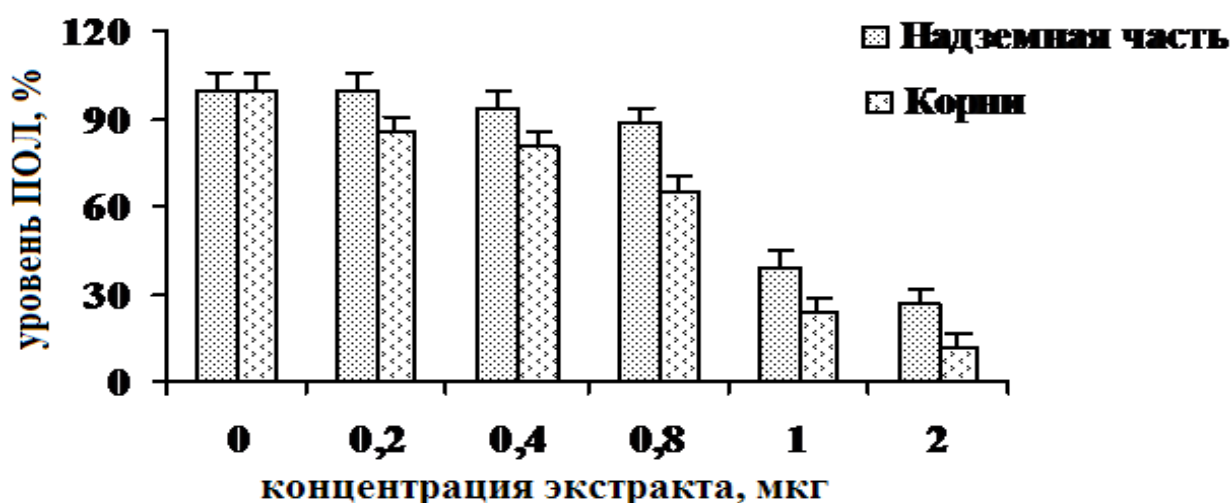
выделенной из корней этих же растений. Полученные экспериментальные данные были подтверждены исследованиями по определению антиоксидантной активности в Институте Химии университета Карачи (Пакистан). Показано, что антиоксидантная активность субстанции, выделенной из надземной части *L. gmelinii* при ее экстракции 50 % этиловым спиртом, практически одинакова с таковой для корней. Таким образом, полученные независимые данные являются важными и необходимыми, так как они свидетельствуют о соизмеримости антиоксидантной активности субстанций, выделенных из корней и надземной части растений *L. gmelinii*, и, следовательно, о возможности их совместного использования для получения на их основе растительных субстанций и других лекарственных средств.

Кроме того, были протестированы на антиоксидантную активность и другие виды данного рода растений и, в первую очередь, таковые для вида *L. myrianthum*, имеющего промышленные запасы наряду с *L. gmelinii*.

Проведенные исследования субстанций, полученных в виде сухих экстрактов из корней и надземной части растений вида *L. myrianthum*, показали наличие в них высокого содержания дубильных веществ конденсированного типа, окисленных форм флавоноидов, а также жирных кислот, аминокислот и витаминов. Синергичное действие полифенольного комплекса, выделенного экстрагированием этанолом надземной части и корней растений вида *L. myrianthum*, с витаминами (E, P), микроэлементами, аминокислотами (в том числе всеми незаменимыми) обуславливает проявление значительной антиоксидантной активности. Необходимо отметить, что субстанция, выделенная из корней *L. myrianthum*, проявляет больший антиоксидантный эффект, чем таковая из надземной части этого растения (рисунок 3), что коррелирует с количественными данными по содержанию в исследуемых экстрактах основных групп биологически активных веществ и прежде всего полифенолов.

Рисунок 3.

Влияние субстанции из корней и надземной части кермека тысячецветкового на уровень ПОЛ в микросомах печени крыс

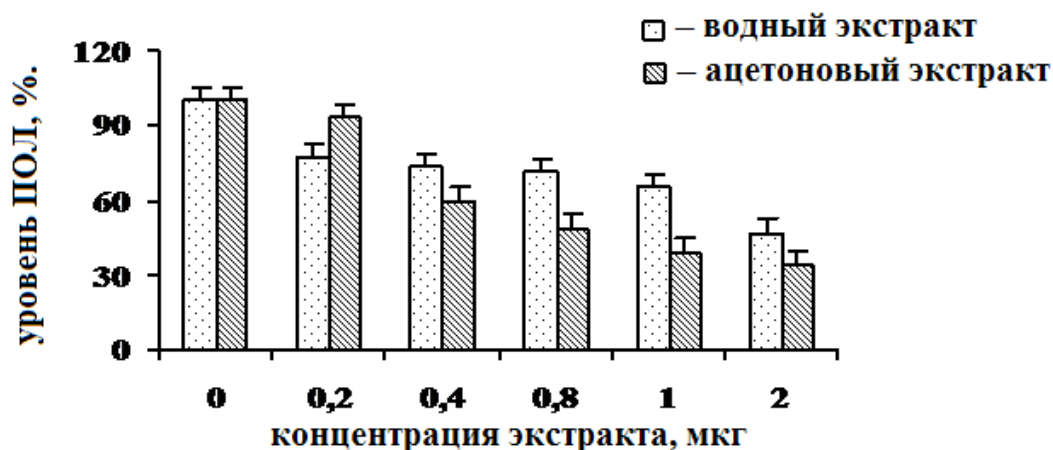


Из полученных в ходе исследования данных следует, что с увеличением концентрации полученных субстанций (от 0,2 и до 2 мкг) снижается содержание продуктов перекисного окисления липидов в микросомах печени крыс. При низких концентрациях (0,2 мкг) существенный эффект проявляет субстанция, выделенная из

корней при их экстрагировании водой, с увеличением концентрации до 0,8 мкг лучший эффект обнаруживает субстанция, полученная их экстрагированием ацетоном, а при высоких концентрациях (1 и 2 мкг) антиоксидантный эффект спиртового экстракта значительно выше, чем у водного и ацетонового (рисунок 4).

Рисунок 4.

Влияние субстанций из корней кермека тысячецветкового на уровень ПОЛ в микросомах печени крыс

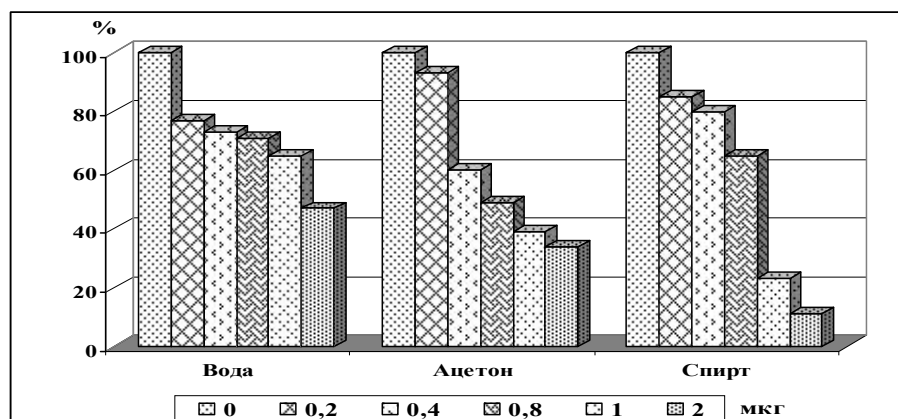


Сравнение антиоксидантной активности различных экстрактов позволило найти наиболее перспективную субстанцию для

последующего создания на ее основе различных лекарственных средств (рисунок 5).

Рисунок 5.

Сравнение эффектов разных экстракций корней кермека тысячецветкового на уровень ПОЛ в микросомах печени крыс



По оси абсцисс: растворитель; по оси ординат: уровень ПОЛ, %.

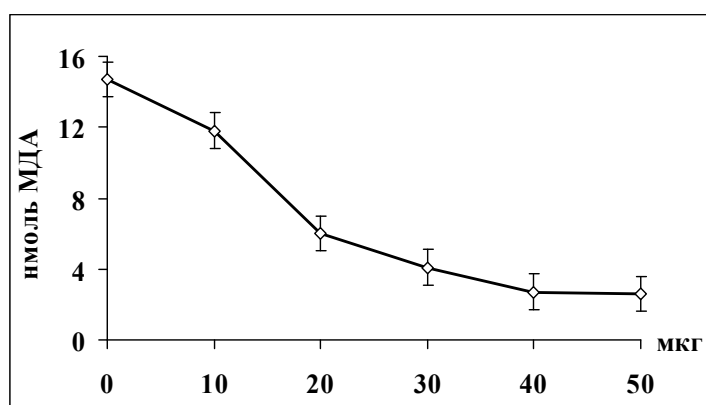
Определенный интерес представило изучение защитных свойств оказываемых повиликой полевой (*Cuscuta campestris Juncker*) против перекисного окисления липидов в микросомах печени крыс, несмотря на ее негативный эффект на сельскохозяйственные культуры в глобальном масштабе. *Cuscuta campestris Juncker* обладает характеристиками, которые могут быть использованы в борьбе с различными патологиями в организме человека, что ранее было продемонстрировано данными народной медицины на других видах повилик, в частности, на *Cuscuta chinensis Lam.* и *Cuscuta europaea L.* [49]. Высушенные образцы повилики полевой были измельчены до конечного размера 1–3 мм. При их экстрагировании 50 % этиловым спиртом и диметилсульфоксидом (ДМСО) были получены из исследуемых образцов субстанции, выделенные в виде жидких экстрактов. ПОЛ индуцировали в течение 60

минут системой Fe²⁺/аскорбат. Экстракты повилики полевой предварительно инкубировались с МПК в течение 15 минут при 37 °С. Экстракты не влияют на накопление ТБКРС без индукции ПОЛ. Значительное снижение ТБКРС наблюдается в присутствии экстрактов ДМСО в сравнении с этанольными экстрактами при концентрации 20 мкг экстракта/ мг белка (3,3 и 6,3 ммоль, соответственно, для ДМСО и этанольных экстрактов), что, вероятно, связано с более тщательной экстракцией фракции фенольных соединений ДМСО.

Результаты исследования спиртового экстракта повилики на уровень продуктов перекисного окисления липидов в микросомах печени крыс выявило, что экстракт повилики снижает образование перекисных продуктов в зависимости от дозы (рисунок 6). При концентрации экстракта 40 мкг/мг белка и выше практически полностью подавляется образование перекисных продуктов в микросомах печени крыс.

Рисунок 6.

Влияние спиртового экстракта повилики на уровень ПОЛ в микросомах печени крыс



Сравнительное изучение защитных свойств исследуемых экстрактов с таковыми для α-токоферола показали, что их эффективность против ПОЛ в МПК

практически однозначна. Таким образом, проведенное исследование показало, что как экстракты ДМСО, так и этанольные, могут быть использованы для ингибирования

процессов ПОЛ в МПК и что эффективность их защиты сопоставима с таковой для α -токоферола, общепризнанного антиоксиданта, присутствующего в организме человека.

Методология

В эксперименте с CCl_4 в качестве аналога для сравнения активности Лимонидина был использован фитопрепарат силибор.

Введение крысам определённых доз Лимонидина и силибора в водных растворах проводилось однократно, внутривентрикулярно через зонд за 1 час до применения гепатотоксина – четырёххлористого углерода (CCl_4) в течение дней. Забой животных проводили под нембутуловым наркозом в одно и тоже время (9-10 часов утра). Содержание малонового диальдегида (МДА) и гидроперекисей липидов (ГПЛ), а также активность ферментов определяли в гомогенате печени крыс. Предклинические испытания проводили на белых беспородных

крысах-самцах с массой тела 220-250 г, разделенных на 4 группы (по 10 животных):

I – интактные животные (контроль),

II – животные получали 5 мг/кг CCl_4 (50% раствор на оливковом масле) однократно, внутривентрикулярно;

III – животные получали 100 мг/кг Лимонидина и 5 мг/кг CCl_4 однократно, внутривентрикулярно;

IV – животные получали 200 мг/кг силибора и 5 мг/кг CCl_4 в тех же условиях.

Интоксикация животных CCl_4 вызывает активацию процессов ПОЛ, т.е. увеличение содержания МДА и ГПЛ и подавление антиокислительных процессов за счет снижения активности ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. В таблице 2 представлены результаты биохимических исследований крыс контрольной и экспериментальных групп при интоксикации CCl_4 и сочетанном использовании CCl_4 и фитопрепаратов.

Таблица 2.

Содержание ГПЛ, МДА и активность СОД, каталазы в печени крыс

Группа	Условия опыта	ГПЛ (усл.ед/г)	МДА (мм/г)	СОД (усл.ед/г)	Каталаза (усл.ед/г)
I	Контроль	23,9 ± 0,6	1,9 ± 0,1	147,2 ± 3,2	302,2 ± 8,4
II	CCl_4	37,9 ± 0,3	4,2 ± 0,1	21,5 ± 4,6	162,7 ± 4,2
III	CCl_4 + Лимонидин (100 мг/кг)	29,2 ± 4,1	2,5 ± 0,2	119,2 ± 2,8	175,4 ± 1,5
IV	CCl_4 +силибор (200 мг/кг)	28,6 ± 2,8	2,7 ± 0,1	122,3 ± 2,2	172,5 ± 3,0

Как показали результаты, приведенные в таблице 2, при введении животным гепатотоксина CCl_4 происходит активация ПОЛ – содержание МДА и ГПЛ увеличивается в 2,2 и 1,6 раза и подавление антиокислительных процессов за счет снижения активности ферментов – СОД и каталазы в 7,0 и 1,8 раза соответственно.

Процессы ПОЛ, индуцированные CCl_4 , в значительной степени снижаются при одновременном приеме Лимонидина (III группа). Об этом свидетельствовало уменьшение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ (содержание МДА и ГПЛ снижается в 1,4–1,7 и 1,3–1,4 раза), а также повышение активности

ферментов антиоксидантной защиты у этих животных: активность СОД и каталазы повышается в 5,5–5,7 и 1,2 раза соответственно по сравнению с крысами, получавшими только CCl_4 . Несмотря на то, что показатели ПОЛ при приёме Лимонидина у интоксцированных крыс полностью не нормализовались, тяжесть структурных повреждений в печени этих животных была значительно меньше. Так, результаты морфологических исследований показали, что однократное внутрижелудочное введение CCl_4 крысам приводило к развитию острого токсического гепатита, значительной гибели центробулярных гепатоцитов. Сочетанное действие фитопрепарата с CCl_4 значительно уменьшало степень деструктивных процессов, вызванных CCl_4 . Аналогичная тенденция в снижении содержания продуктов ПОЛ и повышении активности антиоксидантных ферментов наблюдалась и в группе сравнения (IV), где наряду с CCl_4 применялся гепатопротектор силибор. Показано, что Лимонидин в дозе 100 мг/кг обладает выраженным антиоксидантным и гепатопротекторным действием и его эффект сопоставим с действием силибора (доза – 200 мг/кг), применяемым в медицинской практике.

Кроме того, эксперименты проведены на животных при их отравлении тяжелыми металлами, компонентами ракетного топлива и другими ксенобиотиками. В комплексных исследованиях с помощью различных методов (гистологического, морфометрического, количественного цитохимического и биохимического) было установлено, что субстанция «Лимонидин» повышает устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливает её обезвреживающую функцию путём

повышения активности ферментных систем монооксигеназной системы, а также способствует восстановлению структуры при различных повреждениях.

Для выделения микросомальной фракции навеску (0,5–1,0 г) ткани печени крыс после промывания в охлажденном физиологическом растворе помещали в 10 мл среды, содержащей 0,85 % NaCl и 50мМ KH_2PO_4 , (рН 7,4 при 4°C) и гомогенизировали гомогенизатором типа Polytron в течение 90 сек. Гомогенат центрифугировали при 10000g в течение 20 мин. Микросомную фракцию получали, центрифугируя супернатант при 30000g в течение 60 мин. Надосадочную жидкость осторожно сливали и осадок, представляющий собой фракцию тяжелых микросом, суспендировали в среде, содержащей 25 % глицерина, 0.1 мМ ЭДТА, 0.2 мМ CaCl_2 , 10 мМ гистидина, (рН 7.2 при 4°C) и хранили при минус 4°C [50].

Для индукции процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах используют систему Fe^{2+} +аскорбат. Содержание малонового диальдегида (МДА), продуктов ПОЛ определяют в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой по интенсивности развивающейся окраски. Расчет содержания продуктов, реагирующих с ТБК, проведена с учетом коэффициента молярной экстинкции МДА, равного $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ [51].

Эритроциты получены центрифугированием крови в течение 10 мин при 1000g. Плазма и клетки белой крови удаляют, а эритроциты дважды промывают средой, содержащей 150 мМ NaCl , 5 мМ Na_2HPO_4 (рН-7,4).

Осмотическая резистентность эритроцитов определена по степени гемолиза в

гипотонических растворах NaCl (0,35–0,5 г/100мл).

Заключение

Выбор данного направления исследований обусловлен поиском растений Казахстана, содержащих комплекс синергично действующих биологически активных веществ растительного происхождения,

влияющих на продолжительность жизни и сохранение здоровья путем повышения физиологических возможностей организма человека и животных. Под этим подразумевается сохранение резервных сил и адаптационных механизмов, а также стимулирование физиологических способностей организма при приспособлении к меняющимся условиям жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Droge W.** Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, – N 1. – P. 47–95.
2. **Kehrer J. P., Robertson J. D. and Smith C. V.** Free Radicals and Reactive Oxygen Species // *Comprehensive Toxicology.* – 2010. – Vol.1. – P. 277–307.
3. **Halliwell B.** Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life // *Plant. Physiology.* – 2006. – Vol.141. – P. 312–322.
4. **Halliwell B.** Antioxidants in human health and disease // *Annu.Rev.Nutr.* – 1996. – Vol.16. – P. 33–50.
5. **Valko M., Leibfritz D., Moncola J., Cronin M. T. D., Mazur M., Telser J.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* – 2007. – Vol. 39. – P. 44–84.
6. **Storz P.** Reactive oxygen species in tumor progression // *Front. Biosci.* – 2005. – Vol.10. – P. 1881–1896.
7. **Rice-Evans C. A., Diplock A. T.** Current status of antioxidant therapy // *Free Radic.Biol.Med.* – 1993. – Vol.15. – N 1. – P.77–96.
8. **Sies H.** Oxidative stress: Oxidants and antioxidants // *Exp. Physiol.* – 1997. – Vol. 82, – N 2. – P. 291–295.
9. **Cuzzocrea S., Thiemermann C., Salvemini D.** Potential therapeutic effect of antioxidant therapy in shock and inflammation // *Curr.Med.Chem.* – 2004. – Vol. 11. – P. 1147–1162.
10. **Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C. and Jiménez L.** Polyphenols: food sources and bioavailability // *Am. J. Clin.Nutrition.* – 2004. – Vol. 79. – N 5. – P. 727–747.
11. **Boudet A. M.** Evolution and current status of research in phenolic compounds // *Phytochemistry.* – 2007. – Vol. 68. – N 22–24. – P. 2722–2735.
12. **Manach C., Mazur A., Scalbert A.** Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2005. – Vol.16. – N 1. – P.77–84.
13. **Arts I. C., Hollman P. Ch.** Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies // *Am J Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – N 1. – P. 317S–325S.
14. **Molan A. L., Waghorn G. C., Min B. R., McNabb W. C.** The effect of condensed tannins from seven herbages on *Trichostrongylus colubriformis* larval migration in vitro // *Folia Parasitol.* – 2000. – Vol. 47. – № 1. – P. 39–44.
15. **Bo Z., Zhi-Sheng J., Zhi-Hua C., Li Y., Long-Min W., Zhong-Li L.** Synergetic antioxidant effect of green tea polyphenols with 0-tocopherol on the radical induced peroxidation of linoleic acid in micelles // *J. Chem. Soc.* – 2000. – Vol. 4. – P. 785–791.

16. **Lin J.-K., Liang Y.-C.** Cancer chemoprevention by tea polyphenols // Proc. Natl. Sci. Coun. – 2000. – Vol. 24. – P. 1–13.
17. **De Freitas V., Mateus N.** Structural features of procyanidin interactions with salivary proteins // J. Agr. and Food Chem. – 2001. – Vol. 49. – № 2. – P. 940–945.
18. **Scalbert A.** Antimicrobial properties of tannins // Phytochem. – 1991. – Vol. 30. – № 12. – P. 3875–3883.
19. **Verstraeten S. V., Keen C. L., Schmitz H. H., Fraga C. G. and Oteiza P. I.** Flavan-3-ols and procyanidins protect liposomes against lipid oxidation and disruption of the bilayer structure // Free Radic. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, № 1. – P. 84–92.
20. **Nagai T., Miyachi Y., Tomimori T., Yamada H.** Inhibition of influenza virus sialidase and anti-influenza virus activity by plant flavonoids // Chem. Pharm. Bull. – 1990. – Vol. 5. – № 38. – P. 1329–1332.
21. **Petereit F., Kolodziej H., Nahrsted A.** Flavan-3-ols and proanthocyanidins from *Cistus incanus* // Phytochem. – 1991. – Vol. 30. – N 3. – P. 981–985.
22. **Лекарственные растения Казахстана и их использование.** – Алматы: Ғылым, 1996. – 344 с.
23. **Флора СССР.** – М.: АН СССР, 1952. – Т. XVIII. – С. 411–467.
24. **Флора Казахстана.** – Алма-Ата: Наука, 1961. – Т. VII. – С. 79–80.
25. **Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана.** – Алматы: Ғылым, 1994. – С. 41.
26. **Кукенов М. К.** Ботаническое ресурсоведение Казахстана. – Алматы: Ғылым, 1999. – 160 с.
27. **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.
28. **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.
29. **Павлов Н. В.** Растительное сырье Казахстана. – М., Л.: АН СССР, 1947. – 552 с.
30. **Михайлова В. П.** Дубильные растения флоры Казахстана и их освоение. – Алма-Ата: Наука, 1968. – 326 с.
31. **Алюкина Л. С.** Флавоноидоносные и танидоносные растения Казахстана. – Алма-Ата: Наука, 1977. – 152 с.
32. **Чумбалов Т. К.** Химическое исследование дубильных и сопутствующих им веществ некоторых растений Казахстана: автореф. ... д-ра хим. наук. – Ташкент, 1966. – 26 с.
33. **Достанова Р. Х.** Фенольный комплекс растений при засолении среды: автореф. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 1994. – 34 с.
34. **Растительные ресурсы СССР.** – Л.: Наука, 1985. – Т. 1. – С. 293–297.
35. **Asen S., Plimmer J. R.** 4,6,4'-trihydroxyaurone and other flavonoids from *Limonium* // Phytochem. – 1972. – Vol. 11. – P. 2601–2603.
36. **Larher F., Hamelin J.** L'acide β -triméthylamminopropionique les rameaux de *Limonium Vulgare* Mill // Phytochem. – 1975. – Vol. 14. – N 1. – P. 205–207.
37. **Larher F., Hamelin J.** Mise en evidence de L'acide 2-triméthylamino-6-cetoheptanoïque dans les rameaux de *Limonium Vulgare* // Phytochem. – 1975. – Vol. 14, № 8. – P. 1789–1791.
38. **Ross S. A., El-Sayyad S. M.** Flavonoids from the leaves of *Limonium siniatum* grown in Egypt // Planta Med. – 1980. – Vol. 39. – № 2. – P. 187–189.

39. **Ross S. A.** Myricetin-3'-methyl ether-7-glucoside from *Limonium sinuatum* // *J. Natur. Prod.* – 1984. – Vol. 47. – P. 862–864.
40. **Lin L. C., Kuo Y. C., Chou C. J.** Anti-herpes simplex virus type-1 flavonoids and new flavone from the root of *Limonium sinense* // *Planta Med.* – 2000. – Vol. 66. – P. 333–336.
41. **Lin L. C., Chou C. J.** Flavonoids and phenolics from *Limonium sinense* // *Planta Med.* – 2000. – Vol. 66. – P. 382–383.
42. **Мовсумов И. С.** Флавоноиды корней *Limonium caspium* // *Химия природных соединений.* – 1996. – № 6. – С. 948.
43. **Zhang L.-R., Zou G.-L.** Flavanol of *Limonium bicolor* // *Химия природных соединений.* – 2004. – № 6. – С. 495.
44. **Harborne J. B.** Comparative biochemistry of the flavonoids–IV. Correlation between chemistry, pollen morphology and systematics in the family Plumbaginaceae // *Phytochem.* – 1967. – Vol. 6. – P. 1415–1428.
45. **Жусупова Г. Е.** Кермека Гмелина корневища и корни. Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Алматы : Издательский дом «Жибек жолы», 2009. – Т.2. – С. 706–707.
46. **Zhusupova G. E., Abilkaeva S. A.** Dimeric prodelphinidins from *Limonium gmelinii* roots. III // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2006. – № 2. – С. 134–138. <http://dx.doi.org/10.1007/s10600-006-0068-8>.
47. **Zhanar A., Kozhamkulova, Galiya E., Zhusupova, Zharilkasin A., Abilov, Mohamed M. Radwan, Samir A. Ross.** A New Flavonol Glycoside from *Limonium gmelinii* // *Planta medica.* – 2010. – P. 534–535.
48. **Венгеровский А. И., Саратиков А. С.** Механизм действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени / *Фармакология и токсикология*, 1988. – № 1. – С. 89.
49. **Kala C. P., Farooquee N. A., Dhar U.** Prioritization of medicinal plants on the basis of available knowledge, existing practices and use value status in Uttaranchal, India // *Biodiver. Conserv.* – 2004. – Vol. 13. – No. 2. – P. 453–469.
50. **Горгошидзе Л. Ш., Конь И. Я., Кулаков С. Н., Шевяков А. Н.** Перекисное окисление липидов в печени крыс при нетяжёлых формах недостаточности витамина А // *Вопросы питания.*–1986.– Т. 5. – С. 45–51.
51. **Ohkawa H. O., Ohishi N., Yagi K.** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Anal. Biochem.* – 1979. – Vol. 95. –N. 2. – P. 351–358.

© G. E. Zhusupova, T. M. Shalakhmetova, M. K. Murzakhmetova, A. V. Gadetskaya, A. I. Zhusupova

UDC 615.322 + 633.88 + 547.98 + 661.123

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SOME PREPARATIONS, OBTAINED ON THE BASIS OF KAZAKHSTANI PLANTS

G. E. Zhusupova, T. M. Shalakhmetova, M. K. Murzakhmetova, A. V. Gadetskaya, A. I. Zhusupova
(Almaty, Republic of Kazakhstan)

The paper shows the distribution of "free radical pathology" (diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, malignancy), which is the result of reducing the protective capacity of the organism; comparative analysis of some features of preparations of synthetic and natural origin, used for the elimination of this disease, is given. Aim of the article – is to characterize the antioxidant effect of herbal preparations, obtained on the basis of Kazakhstani plants. It is noted that the stocks of used plants have recoverable reserves in the country, obtaining preparations on their basis is economically and environmentally beneficial, and most important is that their action must be commensurate with the efficiency of global analogues, without causing side effects in the body. While many antioxidant and hepatoprotective drugs currently used in clinical practice are synthetic, costly, cause allergic reactions and possess pronounced cumulative properties. Therefore, in pharmacotherapy and disease prevention of "free radical pathology", herbal medicinal products become important, the effect of which is based on a synergistic action of the major classes of natural compounds, such as polyphenols, amino and phenolic acids, higher carboxylic acids of polyene series, vitamins and microelements. Finally, conclusions are drawn, which characterize the preferred use of natural preparations in medicine in view of their bioavailability, low toxicity, absence of allergic and cumulative reactions, and by virtue of this, the possibility of their prolonged use in the treatment and prevention of several diseases.

Key words: Kazakhstani plants, antioxidant activity, plants of *Limonium* Mill genus, *Limonium gmelinii*, *Limonium. myrianthum* of *Plumbagenaceae* family, *Cuscuta campestris* Juncker.

REFERENCES

1. **Droge W.** Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, – N 1. – P. 47–95.
2. **Kehrer J. P., Robertson J. D. and Smith C. V.** Free Radicals and Reactive Oxygen Species // *Comprehensive Toxicology.* – 2010. – Vol.1. – P. 277–307.
3. **Halliwell B.** Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life // *Plant. Physiology.* – 2006. – Vol.141. – P. 312–322.
4. **Halliwell B.** Antioxidants in human health and disease // *Annu.Rev.Nutr.* – 1996. – Vol.16. – P. 33–50.
5. **Valko M., Leibfritz D., Moncola J., Cronin M. T. D., Mazur M., Telser J.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* – 2007. – Vol. 39. – P. 44–84.
6. **Storz P.** Reactive oxygen species in tumor progression // *Front. Biosci.* – 2005. – Vol.10. – P. 1881–1896.

7. **Rice-Evans C. A., Diplock A. T.** Current status of antioxidant therapy // *Free Radic.Biol.Med.* – 1993. – Vol.15. – N 1. – P.77–96.
8. **Sies H.** Oxidative stress: Oxidants and antioxidants // *Exp. Physiol.* – 1997. – Vol. 82, – N 2. – P. 291–295.
9. **Cuzzocrea S., Thiemermann C., Salvemini D.** Potential therapeutic effect of antioxidant therapy in shock and inflammation // *Curr.Med.Chem.* – 2004. – Vol. 11. – P. 1147–1162.
10. **Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C. and Jiménez L.** Polyphenols: food sources and bioavailability // *Am. J. Clin.Nutrition.* – 2004. – Vol. 79. – N 5. – P. 727–747.
11. **Boudet A. M.** Evolution and current status of research in phenolic compounds // *Phytochemistry.* – 2007. – Vol. 68. – N 22–24. – P. 2722–2735.
12. **Manach C., Mazur A., Scalbert A.** Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2005. – Vol.16. – N 1. – P.77–84.
13. **Arts I. C., Hollman P. Ch.** Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies // *Am J Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – N 1. – P. 317S–325S.
14. **Molan A. L., Waghorn G. C, Min B. R., McNabb W. C.** The effect of condensed tannins from seven herbages on *Trichostrongylus colubriformis* larval migration in vitro // *Folia Parasitol.* – 2000. – Vol. 47. – № 1. – P. 39–44.
15. **Bo Z., Zhi-Sheng J., Zhi-Hua C., Li Y., Long-Min W., Zhong-Li L.** Synergetic antioxidant effect of green tea polyphenols with α -tocopherol on the radical induced peroxidation of linoleic acid in micelles // *J. Chem. Soc.* – 2000. – Vol. 4. – P. 785–791.
16. **Lin J.-K., Liang Y.-C.** Cancer chemoprevention by tea polyphenols // *Proc. Natl. Sci. Council.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1–13.
17. **De Freitas V., Mateus N.** Structural features of procyanidin interactions with salivary proteins // *J. Agr. and Food Chem.* – 2001. – Vol. 49. – № 2. – P. 940–945.
18. **Scalbert A.** Antimicrobial properties of tannins // *Phytochem.* – 1991. – Vol. 30. – № 12. – P. 3875–3883.
19. **Verstraeten S. V., Keen C. L., Schmitz H. H., Fraga C. G. and Oteiza P. I.** Flavan-3-ols and procyanidins protect liposomes against lipid oxidation and disruption of the bilayer structure // *Free Radic. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 34, № 1. – P. 84–92.
20. **Nagai T., Miyachi Y., Tomimori T., Yamada H.** Inhibition of influenza virus sialidase and anti-influenza virus activity by plant flavonoids // *Chem. Pharm. Bull.* – 1990. – Vol. 5. – № 38. – P. 1329–1332.
21. **Petereit F., Kolodziej H., Nahrsted A.** Flavan-3-ols and proanthocyanidins from *Cistus incanus* // *Phytochem.* – 1991. – Vol. 30. – N 3. – P. 981–985.
22. **Herbs of Kazakhstan and their use.** – Almaty, 1996. – 344 p.
23. **Flora of the USSR.** – M., 1952. – XVIII. – pp. 411–467.
24. **Flora of Kazakhstan.** – Alma-Ata: the Science, 1961. – VII. – pp. 79–80.
25. **The Atlas of areas and resources of herbs of Kazakhstan.** – Almaty, 1994. – p. 41.
26. **Kukenov M. K.** Botanical resources of Kazakhstan. – Almaty, 1999. – 160 p.
27. **Sivertsev I. I., Abakumov L. F.** Pharmacological studying and medical application of kermek preparations // *News of Kazakhstan academy of sciences. A series the physiologist.* – 1950. – Vol. 3. – pp. 75–88.
28. **Klyshev L. K., Alyukina L. S.** Materials to a question of studying of tannic industrial kinds of kermek (*Statice gmelinii* Wild. *Statice myrianthum* Schrenk) // *News of Kazakhstan academy of sciences.* – 1951. – №5. – pp. 99–104.
29. **Pavlov N. V.** Vegetative raw material of Kazakhstan. – M, 1947. – 552 p.

30. **Mihailova V. P.** Tannic of a plant of flora of Kazakhstan and their development. – Alma-Ata: the Science, 1968. – 326 p.
31. **Alyukina L. S.** Flavonoid and tanid plants of Kazakhstan. – Alma-Ata: the Science, 1977. – 152 p.
32. **Chumbalov T. K.** Chemical research of substances of some plants of Kazakhstan tannic and accompanying them. – Tashkent, 1966. – 26 p.
33. **Dostanova R. H.** Phenol complex of plants at salt of environments. – Novosibirsk, 1994. – 34 p.
34. **Vegetative resources of the USSR.** – L.: the Science, 1985. - vol.1. – pp. 293–297
35. **Asen S., Plimmer J. R.** 4,6,4'-trihydroxyaurone and other flavonoids from *Limonium* // *Phytochem.* – 1972. – Vol. 11. – P. 2601–2603.
36. **Larher F., Hamelin J.** L'acide β -trimethylamminopropionique les rameaux de *Limonium Vulgare* Mill // *Phytochem.* – 1975. – Vol. 14. – N 1. – P. 205–207.
37. **Larher F., Hamelin J.** Mise en evidence de L'acide 2-trimethylamino-6-cetoheptanoique dans les rameaux de *Limonium Vulgare* // *Phytochem.* – 1975. – Vol. 14, № 8. – P. 1789–1791.
38. **Ross S. A., El-Sayyad S. M.** Flavonoids from the leaves of *Limonium siniatum* grown in Egypt // *Planta Med.* – 1980. – Vol. 39. – № 2. – P. 187–189.
39. **Ross S. A.** Myricetin-3'-methyl ether-7-glucoside from *Limonium sinuatum* // *J. Natur. Prod.* – 1984. – Vol. 47. – P. 862–864.
40. **Lin L. C., Kuo Y. C., Chou C. J.** Anti-herpes simplex virus type-1 flavonoids and new flavone from the root of *Limonium sinense* // *Planta Med.* – 2000. – Vol. 66. – P. 333–336.
41. **Lin L. C., Chou C. J.** Flavonoids and phenolics from *Limonium sinense* // *Planta Med.* – 2000. – Vol. 66. – P. 382–383.
42. **Movsumov I. S.** Flavonoids of roots *Limonium caspium* // *Chemistry of natural connections.* – 1996. – 6. – p. 948.
43. **Zhang L.-R., Zou G.-L.** Flavanol of *Limonium bicolor* // *Химия природных соединений.* – 2004. – № 6. – С. 495.
44. **Harborne J. B.** Comparative biochemistry of the flavonoids-IV. Correlation between chemistry, pollen morphology and systematics in the family Plumbaginaceae // *Phytochem.* – 1967. – Vol. 6. – P. 1415–1428.
45. **Zhusupova G. E.** Kermeka *Gmelina* rhizomes and roots. The state pharmacopoeia of Republic Kazakhstan. – Almaty, 2009. – Vol. 2. – pp. 706–707.
46. **Zhusupova G. E., Abilkaeva S. A.** Dimeric prodelphinidins from *Limonium gmelinii* roots. III // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2006. – № 2. – С. 134–138. <http://dx.doi.org/10.1007/s10600-006-0068-8>.
47. **Zhanar A., Kozhamkulova, Galiya E., Zhusupova, Zharilkasin A., Abilov, Mohamed M. Radwan, Samir A. Ross.** A New Flavonol Glycoside from *Limonium gmelinii* // *Planta medica.* – 2010. – P. 534–535.
48. **Vengerovskij A. I., Saratikov A. S.** Mechanism of action of hepatoprotektors at toxic defeats of a liver / *Pharmacology and toxicology*, 1988. – N 1. –p. 89.
49. **Kala C. P., Farooquee N. A., Dhar U.** Prioritization of medicinal plants on the basis of available knowledge, existing practices and use value status in Uttaranchal, India // *Biodiver. Conserv.* – 2004. – Vol. 13. – No. 2. – P. 453–469.
50. **Gorgoshidze L. S., Kon I. J., Kulakov S. N., Shevyakov A. N.** Peroxide oxidation of lipids in a liver of rats at not heavy forms of insufficiency of vitamin A // *Questions of a feed*, 1986. – vol. 5. – pp. 45–51.

51. **Ohkawa H. O., Ohishi N., Yagi K.** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // Anal. Biochem. – 1979. – Vol. 95. – N 2. – P. 351–358.

Galiya E. Zhusupova – Doctor of chemistry, Professor, Department of Chemistry and Technology of Organic Substances, Natural Compounds and Polymers, School of Chemistry and Chemical Technology, al-Farabi Kazakh National University

E-mail: zhusupova@gmail.com

Tamara M. Shalakhmetova – Doctor of biology, Dean, School of Biology and Biotechnology, Professor, Department of Biological diversity and Bioresources, al-Farabi Kazakh National University.

E-mail: Tamara.Shalakhmetova@kaznu.kz

Maira K. Murzakhmetova – Doctor of biology, Professor, Chief Scientist, Institute of Human and Animal Physiology.

E-mail: mairamur@mail.ru

Anastasiya V. Gadetskaya – 2-nd year PhD student, Department of Chemistry and Technology of Organic Substances, Natural Compounds and Polymers, School of Chemistry and Chemical Technology, al-Farabi Kazakh National University.

E-mail: avg01.08@mail.ru

Aizhan I. Zhusupova – PhD, Assistant Professor, Department of Molecular Biology and Genetics, School of Biology and Biotechnology, al-Farabi Kazakh National University.

E-mail: aizhan.zhusupova@gmail.com