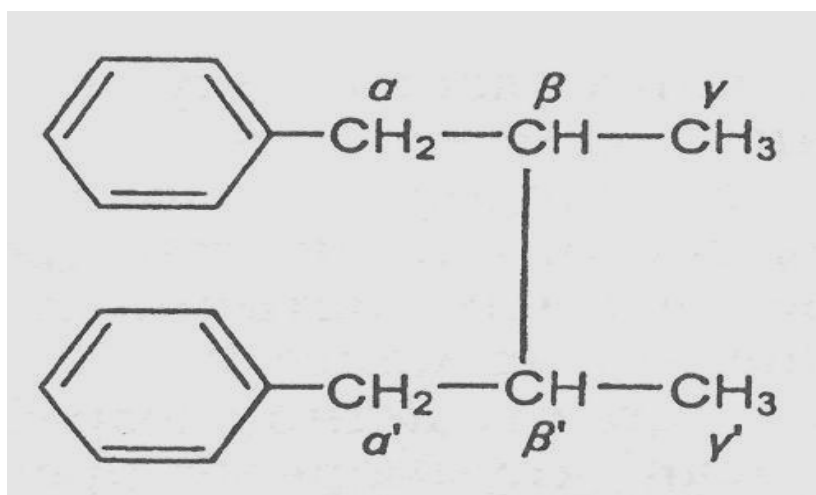


Лекция. **Лигнаны. Лекарственные растения и сырье, содержащие лигнаны.**

Лигнаны представляют собой димерные соединения фенольной природы, состоящие из двух фенилпропановых фрагментов, соединенных между собой β -углеродными атомами боковых цепей. Каждый фрагмент фенилпропана записывается как $C_6 - C_3$. Термин «лигнаны» был впервые введен Хеуорсом в 1936 году.

Общую структуру (каркас) можно представить формулой:



В настоящее время известно более 200 представителей этой группы. Разнообразие лигнанов обусловлено наличием различных заместителей в бензольных кольцах и характером связи между ними, а также степенью насыщенности боковых цепей и степенью окисления γ -углеродных атомов.

В ароматических кольцах могут находиться не менее двух кислородсодержащих заместителей, например, гидроксил, метоксил (CH_3). В боковой цепи может находиться двойная связь чаще всего между α и β атомами. Углеродные атомы в γ -положении могут окисляться до карбоксильных групп или до альдегидных групп или спиртовых. Эти углеродные атомы способны в таком состоянии к циклизации с образованием

кислородных циклов.

В результате мы получаем 3 типа лигнанов:

- **диарилбутановые** – лигнаны гваяковой смолы, получаемой из древесины гваякового дерева (*Guajacum officinale*), например гваяретовая кислота;
- **дигидронафталиновые** - смолы и подземные органы подофилла щитовидного (*Resina Podophylli*, *Rhizoma Podophylli*) – подофиллотоксин;
- **сезаминовые** – например, лигнан сезамин из семян кунжута (*Sesamum indicum*).

Физические свойства.

Как правило, это твердые кристаллические вещества липофильной природы. Хорошо растворимы в жирных, эфирных маслах и смолах. Их растворимость в спирте и хлороформе варьирует. С водяными парами не перегоняются. В УФ-свете лигнаны флуоресцируют голубым или желтым цветом.

Лигнаны широко **распространены** в растительном мире. Они обнаружены у представителей многих семейств голосеменных и цветковых растений, часто встречаются в семействах Сосновые, Астровые, Аралиевые, Барбарисовые, Рутовые, Кунжутовые и др. Существуют в клетках, как в свободном виде, так и в форме гликозидов. Накапливаются во всех органах растений, но больше всего в семенах, корнях и древесных стеблях. Могут содержаться в ядровой древесине и смолистых выделениях из раневых повреждений.

Применение. Многие лигнановые соединения обладают ценными фармакологическими свойствами: противоопухолевыми (подофиллотоксин), стимулирующими и адаптогенными (схизандрин и производные сирингарезинола), антигеморрагическими (сезамин), противомикробными (арктиин) и др. Флаволигнаны расторопши пятнистой оказывают гепатозащитное действие.

Л.Р.С., содержащее лигнаны.

Лимонник китайский - *Schisandra chinensis* (Turcz) Baill.

Семейство **Лимонниковые** - *Schisandraceae*

Лимонника китайского плоды – *Schisandrae chinensis fructus*

Лимонника китайского семена - *Schisandrae chinensis semina*

Лимонник китайский – дикорастущая двудомная лиана с деревянистым **стеблем** до 10-15 м длиной и около 2 см толщиной. **Кора** у молодых побегов красно-коричневая, или желтоватая, гладкая, блестящая, у старых - шелушащаяся, морщинистая, темно-коричневая. **Листья** эллиптические или обратнояйцевидные мелкозубчатые с заостренной верхушкой, с красными черешками. Расположены пучками. Цветки раздельнополые, собраны по 2 - 3 в основании укороченных побегов, розовато-белые, восковидные, с приятным запахом, листочков околоцветника 6-9. **Плод** - сочная многолистовка с удлиняющимся во время плодоношения цветоложем, на котором расположено 4 - 40 сочных ярко-красных ягодообразных плодиков листовок. Семена желтые, почковидные.

Стебли и листья лимонника имеют характерный лимонный запах (при растирании).

Лимонник китайский у нас на юге не встречается. Это растение Дальнего Востока России. **Произрастает** в Приморском крае, на юге Хабаровского края, Сахалинской области и на юго-западе Амурской области. За пределами России в Китае, Японии и Корее.

Растет в смешанных лесах маньчжурского типа с участием кедра корейского, а также в темнохвойной тайге в составе пойменных лесов. Предпочитает лимонник хорошо дренированные, богатые перегноем почвы, распространен по берегам рек и ручьев, а также вдоль лесных дорог. В горах поднимается до высоты 700—900 м, но чаще растет на высоте 200—500 м над уровнем моря.

Промышленные заготовки производят в Приморском и Хабаровском краях и в Амурской области.

Лимонник освоен в культуре. Его можно возделывать почти во всех районах страны.

Химический состав. Во всех частях лимонника содержатся лигнаны: в околоплоднике и семенах - до 4-5%, причем сумма лигнанов в сочном околоплоднике и семенах увеличивается по мере созревания плодов. Наиболее характерными являются схизандрин, схизандрол, дезоксисхизандрин, в плодах обнаружены лигнаны гомизины.

Кроме того, плоды богаты органическими кислотами: лимонной (11%), яблочной (10%), винной, щавелевой, янтарной, аскорбиновой (до 500 мг%). Имеются сесквитерпеноиды, пектиновые вещества и сахара. В семенах содержатся эфирные масла (1,9—2,9%), сесквитерпеновые кетоны, витамин Е, жирное масло (до 33%).

Согласно ГФ XIV в цельных **плодах** лимонника суммы лигнанов в пересчете на схизандрин должно быть **не менее 0,7%**.

Семена. В цельном, измельченном сырье содержание суммы лигнанов в пересчете на схизандрин должно быть **не менее 1%**.

Зрелые плоды собирают в корзины или эмалированные ведра, аккуратно обрывая кисти. Плоды доставляют на заготовительные пункты в свежем виде. Их рассыпают тонким слоем, сначала подвяливают, затем обрывают их, освобождая от цветоложа (ось кисти) и досушивают в сушилке. **Сушат** в калориферных сушилках при температуре 40 - 55°C в течение 6-8 часов.

Семена получают из свежих ягод путем отжимания сока, который потребляют на месте как пищевкусовой продукт. Отжимки промывают повторно для удаления оставшейся кожицы плодов и получения чистых семян. Семена **просушивают** сначала на воздухе, а затем в теплом помещении, рассыпая тонким слоем, или в калориферных сушилках с вентиляцией при температуре 50-60°C.

Внешние признаки. Сушеные плоды округлой формы, крупноморщинистые, одиночные (5 - 7 мм в диаметре) или слипшиеся по

нескольку вместе. В мякоти плода содержатся 1 – 2 округло почковидных, блестящих, желтовато-бурых или светло-коричневых семени. **Цвет** плодов от красноватого до темно-красного, иногда почти черный. **Запах** слабый, специфический. **Вкус** плодовой мякоти пряный, горьковато кислый с терпким привкусом и характерным жжением во рту; кожица сладкая.

Семена округло-почковидной формы, длиной до 3 - 5 мм, ширина -2 – 4,5 мм, толщина 1,5 – 2 мм. Семена блестящие, гладкие, на вогнутой стороне заметен темно-серый рубчик, расположенный поперек семени. Цвет желтый или буровато-желтый. Семена с сильным смолистым запахом, а также с терпким привкусом и характерным жжением во рту.

Охранные мероприятия. При заготовке не следует ломать ветви и дерево-опору, нельзя стягивать лиану.

Микроскопия плодов. При рассмотрении оболочки плода с поверхности видны многоугольные прямостенные клетки эпидермиса со складчатой кутикулой, среди которых расположены секреторные клетки с каплями эфирного масла, устьица встречаются редко.

Микроскопия семян. На поперечном срезе семени обнаруживается многослойная семенная кожура. Верхний эпидермальный ее слой состоит из крупных радиально вытянутых клеток с утолщенной одревесневшей темно-желтой оболочкой, пронизанной порами. Под ним расположен склеренхимный слой, состоящий из 4—6 рядов одревесневших каменистых клеток, далее следует слой спавшихся клеток, а под ним один ряд очень крупных четырехугольных тонкостенных клеток с включениями в виде капель лимонно-желтого цвета, последний слой кожуры семени — бесструктурная спавшаяся тонкостенная ткань. В эндосперме семени, состоящем из многоугольных некрупных клеток, накапливаются капли жирного масла и мелкие алейроновые зерна.

Срок годности 2 года.

Использование. В китайской медицине лимонник используют давно. В России, в Приамурье и Приморье охотники хорошо знают тонизирующие свойства лимонника и широко пользуются им; они заготавливают сушеные ягоды на зиму. Горсть сушеных ягод дает возможность охотнику обходиться скудной пищей и не чувствовать усталости, к тому же обостряется ночное зрение. Местное население употребляет мякоть ягод в виде киселя, а душистую кору кладут в чай для запаха вместо лимона.

Плоды и семена **используют** для получения настойки, которая применяется в качестве тонизирующего и стимулирующего центральную

нервную систему средства. Плоды и семена оказывают общеукрепляющее действие на организм. Семена лимонника в виде порошка содержат больше лигнанов, чем настойка. Они широко применяются в народе как эффективное средство при гиперацидных гастритах (по 1 г 3 раза в день до еды), повышают также остроту зрения.

Препараты лимонника противопоказаны при повышенной нервной возбудимости, бессоннице, повышенном артериальном давлении и нарушениях сердечной деятельности. Препараты лимонника следует принимать в первой половине дня во избежание нарушения ночного сна.

Из плодов получают сок, который используется как напиток, кроме того из плодов лимонника делают варенье.

Элеутерококк колючий - *Eleutherococcus senticosus* (Rupr.et Maxim)

Семейство **Аралиевые** – *Araliaceae*

Элеутерококка колючего корневища и корни – *Eleutherococci senticosi rhizomata et radices*

Элеутерококк колючий (свободнаягодник колючий, дикий перец, чертов куст), распространен в России на Дальнем Востоке и Сахалине. Обычный элемент подлеска, встречается в смешанных и хвойных лесах. Между женьшенем и элеутерококком существует биологическая несовместимость, подмеченная В.К.Арсеньевым. Там, где встречается женьшень, никогда не растет элеутерококк.

Это кустарник высотой 2 - 2,5 м с длинными корневищами, а также с многочисленными стволиками, густо усаженными направленными вниз шипами. **Листья** пятипальчатосложные, длинночерешковые; листочки обратно-яйцевидные или эллиптические с клиновидным основанием и заостренной верхушкой, сверху голые или со щетинками, снизу по жилкам с рыжеватым опушением. Края листочков остродвоякозубчатые. **Цветки** в простых зонтиках, расположенных на концах ветвей, желтоватые. **Плоды** - шаровидные, черные, блестящие ценокарпные многокостянки с 5 косточками.

Химический состав. Биологически активными веществами корневищ и корней элеутерококка колючего являются гликозиды, названные элеутерозидами. В химическом отношении они относятся к разным группам веществ. Один из основных элеутерозидов (элеутерозид E) представляет собой производное лигнана – дигликозид сирингорезинола, образовавшийся в результате конденсирования двух звеньев синапового спирта.

Другой элеутерозид идентифицирован как даукостерин и при гидролизе образует β -ситостерин и глюкозу, так как генетически он близок к тритерпенам.

Следующий элеутерозид является 7-глюкозидом изофраксидина, т.е. производным кумарина. Природа остальных элеутерозидов еще полностью не выяснена, поскольку они сами и их агликконы являются очень лабильными веществами.

Кроме этого в сырье присутствуют хлорогеновая кислота, смолы, дубильные вещества, камедь, эфирное масло, крахмал, липиды.

По ГФ XIV в цельном, измельченном сырье и порошке. содержание суммы элеутерозидов в пересчете на элеутерозид В должно быть **не менее 0,3%**; элеутерозида В – **не менее 0,03%**.

Заготовка. Поздней осенью в безлистной тайге элеутерококк обращает на себя внимание обильными красивыми плодами.

Заготовку у корневищ и корней элеутерококка проводят ручным и механизированным способами осенью, во второй половине сентября. Выкапывают корневую систему взрослых, вполне развитых растений высотой более 1 м. Их быстро моют в проточной воде, рубят на куски и **сушат** на чердаках или в сушилках при температуре 70 - 80°C. Длительная сушка приводит к плесневению сырья в местах трещин.

На каждые 100 м² рекомендуется оставлять до 4-х хорошо развитых кустов. Повторные заготовки можно проводить не ранее чем через 7 лет.

Внешние признаки. Куски корневищ и корней, цельные или расщепленные вдоль, длиной до 8 см, толщиной до 4 см, деревянистые, твердые,

прямые или изогнутые, иногда разветвленные. Кора тонкая, плотно прилегает к древесине. Поверхность корневища гладкая или слабо продольно-морщинистая с пазушными почками и следами отмерших стеблей и обломанных корней. Поверхность корней более гладкая со светлыми поперечными бугорками. Излом длиноволокнистый, светло-желтого или кремового цвета. **Цвет** корневищ с поверхности светло-бурый, корней - более темный. **Запах** ароматный. **Вкус** слегка жгучий.

Микроскопия. При микроскопическом исследовании поперечных срезов корневищ и корней элеутерококка диагностическое значение имеют секреторные ходы с 4—5 эпителиальными клетками, заполненные бурым содержимым. Лубяные волокна с толстыми одревесневшими стенками располагаются группами или одиночно. В клетках лубяной паренхимы видны многочисленные друзы оксалата кальция. Крахмал заполняет только клетки паренхимы, окружающие секреторные ходы, и клетки сердцевинных лучей (в отличие от других видов сем. Аралиевые, у которых крахмальные зерна заполняют все клетки паренхимы коры). В сосудах встречаются тиллы. Сердцевинные лучи многорядные.

Срок годности **3 года.**

Фарм. действие. Общетонизирующее средство, обладающее общеукрепляющим и выраженным адаптогенным, гипогликемическим и иммуномодулирующим действием.

Использование. Систематическое изучение свойств элеутерококка начато с 1960 года. Сырье используют для приготовления жидкого экстракта элеутерококка, применяемого как адаптогенное средство.

Препараты элеутерококка стимулируют физическую и умственную работоспособность, повышают сопротивляемость организма к различного рода вредным факторам и заболеваниям, нормализует кровяное давление, понижает повышенный уровень сахара в крови. Улучшая общее состояние элеутерококк делает организм более устойчивым к простудным и другим заболеваниям, улучшает сон, повышает аппетит, уменьшает токсичность антибластомных веществ (циклофосфана, сарколизина).

В качестве сырья предложены листья для получения жидкого экстракта, рекомендованного к применению при климактерическом синдроме, а

также стебли, которые имеют аналогичный подземным органам состав элеутерозидов. Это сырье можно заготавливать не только осенью, но и зимой.

Культивируемое многолетнее травянистое растение
Подофилл щитовидный - *Podophyllum peltatum L.*
 Семейство **Барбарисовые** – *Berberidaceae*
Подофилла корневище с корнями – *Podophylli rhizomata cum*
radicibus (= Корневища с корнями подофилла - *Rhizomata cum radicibus*
Podophylli)

Растение до 50 см высотой. **Корневище** горизонтальное, узловатое, простое или разветвленное, до 1 м в длину и 1,5 см в толщину. Придаточные корни, отходящие от многочисленных узлов, мясистые, длиной до 3,5 см, толщиной 0,5 см. Цветоносный побег несет два ложносупротивных листа и один цветок. **Листья** черешковые, округлые в очертании, до 20-30 см в диаметре, пальчаторазделенные на лопастные доли, щитовидные, по краю неравнозубчатые, голые, блестящие. **Цветок** поникающий, белый, до 5-7 см в диаметре, с приятным дынным запахом. **Плод** - съедобная, многосемянная ягода, округлая или яйцевидная, лимонно-желтая, кисловато-сладкая, до 8 см в длину. Это эндемичное растение Северной Америки. Растет на увлажненных плодородных почвах под пологом леса, около ручьев.

Кроме вышеназванного подофила в России интродуцирован **Подофилл гималайский** – *Podophyllum hexandrum Royle*) - растение до 60 см высотой. **Корневище** вертикальное, короткое, до 4 см длиной и 2 см толщиной. Придаточные корни мясистые, шнуровидные, до 9,0 см длиной и 0,6 см толщиной. Цветоносный побег несет два ложносупротивных листа и один прямостоячий цветок. **Листья** округлые, до 30 см в диаметре, рассеченные на 3 - 7 цельных или тройчатораздельных или тройчатолопастных долей по краю зубчато-пильчатых. **Цветок** бледно-розовый, в бутоне розовый, до 7 см в диаметре. **Плод** - съедобная многосемянная ягода, продолговатая, ярко-красная, кисловато-сладкая, до 11 см в длину.

Подофилл гималайский - восточно-азиатский вид, распространенный в горных лесах Гималаев. Растет около родников и ручьев, на увлажненных почвах.

Оба вида культивируются в Ленинградской и Львовской областях. Промышленные плантации располагаются во Львовской области.

Химический состав. Корневища с корнями подофилла содержат до 8% смолы - подофиллина, основными компонентами которого являются лигнанные агликоны подофиллотоксин (до 40%), пельтатины и флавоноиды. Найдены также гликозиды, производные подофиллотоксина и пельтатинов.

По ФС 42-1475-89 подофиллина в сырье должно быть не менее 3%; подофиллотоксина в подофиллине не менее 40%.

Сырье **заготавливают** с 3-5-летних плантаций. Рано весной или осенью растения выпахивают плугом на глубину пахотного слоя картофелекопалкой или комбайном. Отделяют подземные органы от надземных. Сырье отряхивают от земли, режут вручную или кормоизмельчителем «Волгарь-5» в поперечном направлении на куски до 10 см длиной. Затем сырье слегка подвяливают на воздухе или под навесом, **сушат** в сушилках при температуре не выше 40°C.

Цельное сырье. Это целые или частично измельченные куски корневищ с корнями, а также отдельные корни. Корневища простые или разветвленные, продольно-морщинистые или узловатые, с ямчатыми углублениями - следами прикрепления побегов, корнями или их остатками, длиной до 50 см, толщиной до 2 см; корни длиной до 10 см и толщиной до 2 см. **Цвет** корневищ и корней снаружи красновато- или светло-коричневый, на изломе желтовато-белый. **Запах** неприятный. **Вкус** сладковатый, переходящий в горький, острый.

Микроскопия. При микроскопическом исследовании как цельного, так и резаного сырья диагностическое значение имеют простые и сложные (из 2-15 зернышек) крахмальные зерна различной величины и формы, а также друзы оксалата кальция, находящиеся в паренхимных клетках коры и

сердцевины. В ксилеме, представленной проводящими пучками, на границе с сердцевиной встречаются каменистые клетки.

На складах сырье **хранят** в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Сырье хранят по списку Б. Срок годности 5 лет.

Фармакологическое действие. Цитотоксическое, слабительное, желчегонное средство.

Использование. Сырье используют для получения препарата «Подofilлин», который представляет собой порошок серовато-желтого цвета со слабым специфическим запахом и горьким вкусом. Хранят препарат по списку А.

Подofilлин обладает цитостатической активностью и блокирует митоз на стадии метафазы (по действию напоминает колхицин). В качестве противоопухолевого средства подofilлин показан при лечении новообразований применяют наружно при кандиломах, а также в качестве вспомогательного средства при папилломатозе мочевого пузыря и гортани.

Расторопша пятнистая - *Silybum marianum* (L.).

Семейство **Астровые** - *Asteraceae*

Расторопши пятнистой плоды - *Silybi mariani fructus*

Расторопша пятнистая (остро-пестро, чертополох девы Марии). Названо в честь девы Марии. В народных названиях отражаются также колючесть растения и пятнистость листьев (белые пятна). Довольно часто в литературе (переводы с иностранных языков) расторопша пятнистая ошибочно переводится как чертополох.

Травянистое двулетнее (в культуре однолетнее) колючее растение высотой до 1,5 м. **Листья** очередные, продолговато-эллиптические, темно-зеленые, лоснящиеся, с многочисленными белыми пятнами и с желтоватыми колючками по краю листа. **Соцветия** - шаровидные корзинки, цветки все трубчатые, пурпуровые или лилово-малиновые; листочки черепитчатой обертки оканчиваются длинными колючками. **Плод** - семянка с «хохолком».

Родиной является Средиземноморье. Произрастает в южных районах европейской части СНГ, на Кавказе, на юге Западной Сибири и в Средней Азии.

Встречается на сорных местах, вдоль дорог, на сухих местах и часто разводится на огородах как декоративное и лекарственное растение.

Самые крупные промышленные плантации находятся в Самарской области.

Химический состав. В плодах расторопши содержится уникальная группа БАВ - флаволигнаны (2,8 - 3,8%), причем доминирующими компонентами являются силибин, силидианин, силикрестин, сумма которых получила название «силитарин» и используется для производства большинства гепатопротекторных препаратов.

А также до 25% жирного масла, биогенные амины (тирамин, гистамин), алкололиды, сапонины.

Качество сырья оценивают в соответствии с требованиями ГФ XIV. В цельном сырье сумма флаволигнанов в пересчете на силибин – не менее 2,4%, жирного масла – не менее 15%, экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 80% - не менее 4%.

Сбор плодов производят в конце августа - сентябре, в период засыхания оберток на большинстве боковых корзинок. Заготовку проводят путем скашивания надземной части в первую половину дня с помощью сенокосилок, полученную массу подсушивают на току и обмолачивают. Плоды отделяют от примесей и досушивают в сушилках.

Сырье - это семянки яйцевидной формы, слегка сдавленные с боков, длиной от 0,5 до 8 мм, шириной от 2 до 4 мм. Верхушка косоусеченная с выступающим остатком столбика, с валиком вокруг него или без остатка столбика. Основание семянки тупое, рубчик щелевидный или округлый. Поверхность гладкая, иногда продольно-морщинистая, блестящая, иногда матовая. Цвет от черного до светло-коричневого, иногда с сиреневым оттенком, часто плоды пятнистые. Запах отсутствует, вкус слегка

горьковатый.

Микроскопия. При микроскопическом исследовании плодов диагностическое значение имеет строение перикарпия на поперечном срезе, состоящего из нескольких слоев: эпидермальный слой - клетки палисадоподобно вытянутые, наружные и боковые стенки сильно утолщены; пигментный слой - один ряд клеток с бурым содержимым; слой волокнистых клеток мезокарпа (6 - 7 рядов крупных клеток с сетчатыми и спиральными утолщениями стенок). Оболочка семени, плотно сросшаяся с перикарпием, представлена снаружи мощным слоем склереид вытянутой формы с утолщенными стенками. Семена без эндосперма.

На складах плоды расторопши хранят в сухих, хорошо проветриваемых помещениях. Срок годности 3 года.

Фармакологическое действие. Гепатопротекторное средство, обладающее антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами, а также легким желчегонным эффектом.

Использование. Плоды расторопши используют для производства препарата «Силимар» (Россия), «Селибор» (Украина) представляющего собой сумму флаволигнанов, «Селибор» (Украина). Препарат оказывает гепатозащитное действие и назначается при различных формах гепатита и цирроза печени. Зарубежные аналоги - «Легален», «Карсил».