

Конспект занятий семинарского типа к тематическому блоку

«Анализ лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды»

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:

1. Научиться распознавать лекарственные растения по внешним признакам и отличать их от примесей.
2. Научиться проводить определение подлинности и доброкачественности сырья.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ: ОК-1; ОК-5; ОК-8; ОПК-1; ОПК-2; ОПК-5; ОПК-6; ОПК-7; ПК-1; ПК-2; ПК-6; ПК-8; ПК-13; ПК-14

ВОПРОСЫ ИСХОДНОГО УРОВНЯ:

1. Понятие о сердечных гликозидах. Особенности структуры агликона и сахарного компонента.
2. Биогенез сердечных гликозидов.
3. Особенности заготовки и сушки сырья, содержащего сердечные гликозиды.
4. Выделение сердечных гликозидов из сырья и их идентификация.
5. Метод биологической стандартизации сырья.
6. Лекарственные растения и сырье, содержащие сердечные гликозиды: виды наперстянки; виды ландыша; строфант Комбе.

Знать формулы: циклопентанопергидрофенантрен, общие формулы карденолидов и буфадиенолидов, агликон типа К-строфантидина.

ХОД ЗАНЯТИЯ:

*Все объекты, изучаемые на занятиях, содержат кардиотонические или сердечные гликозиды, которые являются сильнодействующими веществами!
При проведении макроскопического анализа вкус сырья, содержащего сердечные гликозиды, не определяется!*

Работа 1. Морфолого-анатомический анализ сырья видов рода Наперстянка.

Наперстянки листья –*Digitalis Folia* (= Листья наперстянки – *Folia Digitalis*)

Производящие растения: Наперстянка пурпуровая – *Digitalis purpurea* L.;

Наперстянка крупноцветковая - *Digitalis grandiflora* Mill.

Наперстянки шерстистой листья –*Digitalis lanatae folia* (= Листья наперстянки шерстистой – *Folia Digitalis lanatae*)

Производящее растение: Наперстянка шерстистая – *Digitalis lanata* Ehrh.

Семейство: Норичниковые – *Scrophulariaceae*.

Задание для студентов:

1. Изучить по гербарным образцам и таблицам внешние признаки производящих растений. Обратит внимание на отличительные признаки наперстянок, относящихся к

секциям *Grandiflorae* (наперстянка пурпуровая и наперстянка крупноцветковая) и *Globuliflorae* (наперстянка шерстистая), по строению соцветия и цветков. Изучение лучше проводить в сравнении. Заполнить таблицу.

Таблица 1

Отличительные признаки различных видов рода Наперстянка

Название растения	Жизненная форма и распространение	Диагностические признаки
Наперстянка пурпуровая - <i>Digitalis purpurea</i> L.	Двулетнее травянистое растение. Культивируется на Северном Кавказе, Крыму, на Украине.	В первый год образуется только розетка крупных листьев эллиптической формы с длинным крылатым черешком, городчатым краем. На второй год появляются стебли с сидячими листьями и цветками. Венчик цветка пурпуровый, внутри белый с пурпуровыми пятнами. Соцветие - односторонняя многоцветковая кисть.
Наперстянка крупноцветковая - <i>Digitalis grandiflora</i> Mill.	Многолетнее травянистое растение. Встречается в диком виде на Кавказе, Урале, в Карпатах по лесным лужайкам.	Листья удлинённо-ланцетовидные, с острой верхушкой, пильчатым краем, с заметной главной жилкой и боковыми жилками второго порядка, с желтыми цветками. Соцветие - односторонняя многоцветковая кисть.
Наперстянка шерстистая - <i>Digitalis lanata</i> Ehrh.	Многолетнее или двулетнее травянистое растение. Культивируется на Северном Кавказе, Украине, в Молдавии.	Листья ланцетовидные, цельнокрайные, голые, с обеих сторон темно-зеленые. Венчик буро-желтый с лиловыми жилками, шаровидно вздутый. Средняя доля нижней губы лопатообразная и сильно выступает. Соцветие – пирамидальная многоцветковая кисть.

2. Описать сырье. Обратите внимание, что под названием «Наперстянки листья» может заготавливаться сырье от двух видов наперстянки: пурпуровой и крупноцветковой.

Диагностические признаки: Цельные листья или их куски.

У *наперстянки пурпуровой* - продолговато-яйцевидной или яйцевидно-ланцетной формы, край неравномерно-городчатый. Прикорневые листья с длинными крылатыми черешками, стеблевые - короткочерешковые или без черешков. Листья ломкие, морщинистые, с нижней стороны сильноопушенные, с характерной густой сеткой сильно выступающих мелких разветвлений жилок. Длина листьев 10-30 см и более, ширина до 11 см. Цвет листьев сверху темно-зеленый, снизу - серовато-зеленый.

У *наперстянки крупноцветковой* листья ланцетовидные или удлинённо-ланцетовидные, с тупозаостренной верхушкой, с неравномерно-остропильчатым краем с редкими зубцами; прикорневые и нижние стеблевые листья, к основанию постепенно суживающиеся в короткий крылатый черешок или без черешка. Жилкование углонервное.

Длина до 30 см, ширина до 6 см. Цвет зеленый с обеих сторон. Запах слабый. Вкус не определяется (!). Ядовиты!

Зарисовать листья.

Диагностические признаки сырья «Наперстянки шерстистой листья»: цельные плотные, слегка кожистые листья ланцетовидной формы или кусочки листьев. Листья цельнокрайные, с ясно заметной главной и 3-4 боковыми жилками. Длина 6-12 (20) см, ширина 1,5-3,5 см; цвет листовой пластинки сверху зеленый, снизу – светло-зеленый. Жилки желтовато-бурые, у основания листа часто красновато-лиловые. Запах слабый. Вкус не определяется (ядовито!). Зарисовать лист.



Рис. 1. Листья наперстянок:

А – наперстянка пурпуровая; Б – наперстянка крупноцветковая; В – наперстянка шерстистая.

3. Приготовить поверхностные препараты листьев в растворе хлоралгидрата, предварительно прокипятив их в щелочи.

Зарисовать препараты листьев наперстянки пурпуровой и шерстистой.

Микроскопия. Общие микроскопические признаки листьев наперстянки: эпидермис с верхней стороны листа со слабоизвилистыми стенками (у наперстянки крупноцветковой почти с прямыми стенками), с нижней стороны листа стенки клеток эпидермы сильно извилистые. Устьица овальной формы (особенно много их с нижней стороны), окружены 3-7 клетками. Диагностическими признаками листа являются простые и головчатые волоски. Простые волоски чаще 4-5 клеточные, тонкостенные, со спавшимися клетками (типично для наперстянки) и нежно бородавчатой поверхностью, особенно много их с нижней стороны. У других видов наперстянок волоски длиннее из 4-8 клеток; у наперстянки крупноцветковой они расположены вдоль жилок. Головчатые волоски двух типов. Одни в виде грибка (вид сбоку) - на одноклеточной ножке с одноклеточной или чаще двухклеточной головкой, сверху эти волоски напоминают цифру 8. Другие головчатые волоски имеют одноклеточную шаровидную или овальную головку и многоклеточную ножку, состоящую из 3 - 5 клеток (встречаются реже).

4. Изучить химический состав сырья наперстянок.

Химический состав. Из надземной части наперстянки пурпуровой выделено более 60 кардиотонических гликозидов. Наибольшее значение имеют пурпуреагликозиды А и В, имеющие в качестве углеводного компонента три молекулы дигитоксозы и одну молекулу глюкозы; агликон пурпуреагликозида А – дигитоксигенин, пурпуреагликозида В – гитоксигенин (16-оксидигитоксигенин). Также содержатся гиталоксигенин, гиталотоксин, дигитоксин, гитоксин и др. Кроме того, в растении обнаружены стероидные сапонины

(дигитонин и др.), флавоноиды, холин и другие соединения.

Листья наперстянки крупноцветковой содержат кардиотонические гликозиды, главные из которых – дигиланиды А, В, С. Кроме того, найдены стероидные сапонины и флавоноиды.

Все части растения наперстянки шерстистой содержат кардиотонические гликозиды, наибольшее количество их отмечено в розеточных листьях первого года жизни. К настоящему времени из наперстянки шерстистой выделено и изучено около 30 соединений, относящихся к кардиотоническим гликозидам. Наиболее ценными из них по фармакологическому действию являются дигиланиды (ланатозиды) А, В, С, отличающиеся от пурпуреагликозидов наперстянки пурпуровой наличием ацетильной группы в третьей молекуле дигитоксозы, и их вторичные гликозиды - дигитоксин, гитоксин, дигоксин. В растении найдены, кроме того, стероидные сапонины дигитонин и тигонин. Специфическим кардиотоническим гликозидом наперстянки шерстистой является дигиланид (ланатозид) С. Его агликон – дигоксигенин (12-оксидигитоксигенин). При гидролизе дигиланида С образуются вторичные гликозиды – ацетилдигоксин и дигоксин (дигоксигенин с 3 молекулами дигитоксозы).

5. Указать фармакологическое действие и лекарственные препараты, изготавливаемые на основе изучаемого лекарственного растительного сырья.

Фармакологическое действие. Кардиотоническое средство (сердечные гликозиды).

Из листьев наперстянки пурпурной и наперстянки крупноцветковой получают препарат **Дигитоксин** (Кардигин, Кристодигин). Из листьев наперстянки пурпуровой также получают препарат **Кордигит** – очищенный экстракт, содержит сумму гликозидов.

На основе листьев наперстянки шерстистой выпускаются препараты: **Дигоксин** (Ланикор, Новодигал), **Целанид** (Изоланид, Ланатозид С), **Лантозид**, **Медилазид** (гликозид, получаемый полусинтетически путем метилирования дигоксина (метилдигоксин)).

Работа 2. Морфолого-анатомический анализ сырья ландыша майского.

Ландыша трава – *Convallariae herba*

Ландыша листья – *Convallariae folia*

Ландыша цветки – *Convallariae flores*

Производящее растение: Ландыш майский – *Convallaria majalis*;

Семейство: Ландышевые – *Convallariaceae* (Лилейные – *Liliaceae*)

Задание для студентов:

1. Изучить по гербарным образцам и таблицам внешние признаки производящего растения. На фоне общих морфологических признаков семейства Лилейных выделить диагностические признаки для ландыша: строение листьев, тип соцветия, форму и окраску венчика. Обратит внимание на примеси.

В качестве примесей могут встречаться виды грушанки и купены. У видов купены (*Polygonatum*, сем. *Convallariaceae*) листья похожи на листья ландыша, но их много и они расположены на стебле в два ряда. У видов грушанок (*Pyrola*, сем. *Pyrolaceae*) листья округлые, а цветки пятичленные с двойным околоцветником (Приложение 1).

2. Описать сырье, обратив внимание на диагностические признаки: форма, жилкование и окраска листьев.

Внешние признаки. Цельные, реже изломанные, эллиптической или ланцетовидной формы с заостренной верхушкой, суживающиеся у основания и постепенно переходящие в длинные влагалища; отдельные или соединенные по 2-3. Край листа цельный, жилкование дугонаервное. Листовая пластинка тонкая, ломкая, с голой, слегка блестящей поверхностью. Длина листьев до 20 см, ширина до 8 см. Цвет листьев зеленый, реже буровато-зеленый. Запах слабый. Вкус не определяется (!).

3. Приготовить поверхностный препарат листа в растворе хлоралгидрата, рассмотреть при малом и большом увеличении микроскопа, найти диагностические признаки и зарисовать их. (Атлас, стр.290).

Микроскопия. *Диагностические признаки:* клетки эпидермы вытянутые по оси листа (признак однодольных), с прямыми стенками. Видны устьица с двух сторон листа (тенелюбивое растение) с 4 - 5 околоустьичными клетками. На обеих сторонах листа находятся рафиды в пучках. Призматические кристаллы одиночные, парные, иногда по три. Характерно расположение палисадной и губчатой тканей. Палисадная ткань состоит из длинных, вытянутых по ширине листа клеток, лежащих в один слой в плоскости, параллельной поверхности листа. Губчатая ткань рыхлая.

4. Изучить химический состав сырья.

Химический состав. Надземные части ландыша содержат около 20 кардиотонических гликозидов, производных строфантина и строфантидола: конваллотоксин, конваллотоксол, конваллозид и др. Основными из них являются конваллотоксин и конваллозид. При гидролизе конваллотоксин образует агликон строфантин и L-рамнозу, конваллозид - конваллотоксин и глюкозу. Кроме кардиотонических гликозидов, выделены стероидные сапонины, флавоноиды, кумарины, следы эфирного масла, полисахариды.

5. Указать фармакологическое действие и лекарственные препараты, изготавливаемые на основе изучаемого лекарственного растительного сырья.

Фармакологическое действие. Кардиотоническое средство (сердечные гликозиды).

Из травы ландыша готовят настойку (настойка ландыша (1:10) на 70 % этиловом спирте). Настойка ландыша широко комбинируется с другими настойками и лекарственными средствами, входит в состав комплексных препаратов «Валокормид», «Кардиотрон». Из цветков, листьев и травы ландыша получают препарат Коргликон, (очищенный экстракт). Из травы ландыша Кейске изготавливают Конвафлавин (сумма флавоноидов) – препарат, оказывающий желчегонное, спазмолитическое действие. Цветки ландыша входят в состав сбора для приготовления микстуры по прописи М.Н. Здренко.

Ситуационные задачи:

1. При переконтроле порошка из листьев наперстянки установлено, что в одной части листьев содержится 40 ЛЕД. Как поступить с сырьем?

НД предусматривает наличие в сырье 50 - 66 ЛЕД, а при переконтроле порошка листьев наперстянки оказалось только 40 ЛЕД. Можно использовать такое сырье, смешав

его с другими образцами, содержащими большее количество единиц действия и добиться требуемой ГФ XI величины.

2. При проведении микроанализа листа вы обнаружили головчатые волоски двух типов: с двухклеточной головкой на короткой одноклеточной ножке и с одноклеточной шаровидной или овальной головкой на длинной многоклеточной ножке (реже). Какое вы сделаете заключение о подлинности сырья? Достаточно ли для этого перечисленных признаков?

Перечисленных признаков для установления подлинности недостаточно, необходимо более детально изучить микропризнаки сырья и провести макроскопический анализ сырья.

3. Известно, что ландыш майский относится к охраняемым видам, запасы которого снижаются. Какие мероприятия нужно соблюдать, чтобы не истощались заросли этого растения при заготовке сырья?

При сборе траву и листья срезать ножом на высоте 3-5 см от почвы. Запрещается обрывать или выдергивать растения. При неосторожном обрывании листьев или соцветий повреждаются почки возобновления и растения могут погибнуть. Для сохранения заросли оставляют нетронутыми не менее одного растения на 1 м². Повторные заготовки через 3-4 года.

Задание 1. Заполните таблицу.

Наименование сырья	Биологическая активность	Препараты
Наперстянки листья	50 - 66 ЛЕД	Дигитоксин (Кардигин, Крестодигин), Кордигит
Наперстянки листья шерстистой	100 ЛЕД	Дигоксин (Ланикор, Новодигал), Целанид (Изоланид, Ланатозид С), Лантозид, Медилазид
Ландыша трава	Не менее 110 и не более 120 ЛЕД	Настойка ландыша, «Валокормид», «Кардиотрон», Коргликон
Ландыша листья	Не менее 80 и не более 90 ЛЕД	Коргликон
Ландыша цветки	Не менее 190 и не более 200 ЛЕД	Коргликон
Строфанта семена	2000 ЛЕД	Строфантин - К Строфантин ацетат

Приложение 1



Ландыш майский (а) и сходные виды:
б – купена душистая (*Polygonatum odoratum* (Mill.) Druce); в - грушанка
круглолистная (*Pyrola rotundifolia* L.).