

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 2, Number 314 (2016), 200 – 204

**PHARMACOGNOSTIC STUDY OF RAW MATERIAL
OF *CHARTOLEPIS INTERMEDIA* BOISS. AND *PEGANUM HARMALA* L.**

A. S. Adekenova¹, G. H. Tuleuova¹, Hohmann Judit², S. M. Adekenov¹

¹JSC International Research and Production Holding “Phytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan,

²Institute of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged, Hungary, Szeged.

E-mail: e-mail: phyto_pio@mail.ru

Keywords: *Chartolepis intermedia* Boiss., *Peganum harmala* L., grosheimin, cynaropicrin, harmin, standardization, pharmacognostic study.

Abstract. The aim of this work is *Chartolepis intermedia* Boiss. and *Peganum harmala* L. to expand the list of officinal medicinal plants. The article presents data on the diagnostic study of the raw materials *Chartolepis intermedia* Boiss. and *Peganum harmala* L. Developed method of quantitative determination of active substances in the raw materials *Chartolepis intermedia* Boiss. and *Peganum harmala* L. using by method of high performance liquid chromatography for their inclusion in the monograph of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan.

In terms of development and implementation in practical public health of new original effective of phytopreparations promising targets are *Chartolepis intermedia* Boiss. – perennial plant of the family *Asteraceae*, widely held in the European part of the Commonwealth of Independent States, in Central Asia, Kazakhstan, Western Siberia. It is a renewable source of biologically active sesquiterpene lactones as grosheimin and cynaropicrin. *Peganum harmala* L. - perennial plant of the family *Zygophyllaceae*, it grows in semi-arid steppes of Eastern Europe and Central Asia, in the deserts, semi-deserts, steppes, saline soils in all areas of Kazakhstan, with the exception of high mountains. It is a renewable source of biologically active indole alkaloid. Data on the pharmacognostic study of *Chartolepis intermedia* Boiss. and *Peganum harmala* L., listed in the article is used to standardize and pharmaceutical development of phytopreparations based on them.

УДК 582.3/99:615.281:615.07

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЫРЬЯ
CHARTOLEPIS INTERMEDIA BOISS. И *PEGANUM HARMALA* L.**

A. С. Адекенова¹, Г. Х. Тулеуова¹, Hohmann Judit², С. М. Адекенов¹

¹АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда, Казахстан,

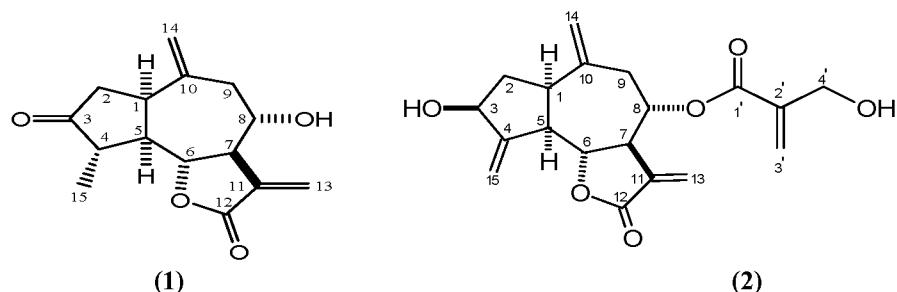
²Institute of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged, Hungary, Szeged

Ключевые слова: *Chartolepis intermedia* Boiss., *Peganum harmala* L., гросгемин, цинаропикрин, гармин, стандартизация, фармакогностическое изучение.

Аннотация. Стандартизация лекарственного растительного сырья (ЛРС) и совершенствование методов контроля качества лекарственных средств растительного происхождения является одной из актуальных задач фармакогнозии. В настоящее время в Государственной фармакопее Республики Казахстан 26 наименований ЛРС (т. II), и 43 наименований ЛРС (т. III) [1].

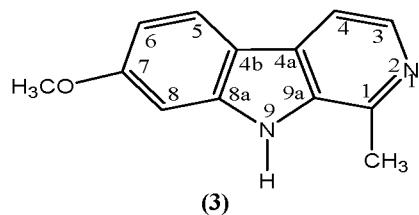
Расширение ассортимента официальных лекарственных растений и создание на их основе оригинальных фитопрепаратов является актуальной проблемой современной фармации. Особое внимание заслуживают представители таксонов, богатых терпенами и обладающих противовос-

палильным, противоаллергическим, противосудорожным, гипотензивным, дезинфицирующим действием. В плане разработки и внедрения в практическое здравоохранение новых оригинальных эффективных фитопрепараторов перспективными объектами являются хартолепис средний (*Charolepis intermedia* Boiss.) – многолетнее растение семейства *Asteraceae*, широко распространенное на территории Евразийской части СНГ, в средней Азии, Казахстане, Западной Сибири, которое является возобновляемым источником биологически активных сесвитерпеновых лактонов гроссгемина(1) и цинарапикрина (2). Гармала обыкновенная (*Peganum harmala* L.) – многолетнее растение семейства *Zygophyllaceae*, произрастающее в полузасушливых степях Восточной Европы и Центральной Азии, в пустынях, полупустынях, степях, на засоленной почве во всех районах Казахстана, исключая высокогорья, являющееся перспективным возобновляемым источником биологически активного индолинового алкалоида гармина (3). Данные по фармакогностическому изучению сырья хартолеписа среднего и гармалы обыкновенной, приведенные в статье используются для стандартизации и фармацевтической разработки фитопрепараторов на их основе.



Гросгемин (1) – сесквитерпеновый лактон гвайанового типа, кристаллический порошок белого с желтоватым оттенком цвета, без запаха, т. пл. 200-203°C (этанол), растворим в 96 % этаноле, хорошо растворим в этилацетате, хлороформе, практически не растворим в воде. $[\alpha]_D^{20} +160^\circ$ (1.19; спирт). В ИК-спектре гросгемина присутствуют интенсивные полосы поглощения, характерные для групп 3474 (ОН-группа), 1741 (C=O γ -лактона), 1648 (C=C), 1399, 1167 (экзоциклическая метиленовая группа, сопряженная с карбонилом γ -лактона). В УФ-спектре гросгемина имеет максимум поглощения при длине волны 201±2 нм, типичный для экзоциклического метиlena, находящегося в сопряжении с карбонилом. Элементный анализ: найдено %: С 68.80; Н 6.89; вычислено %: С 68.70; Н 6.87.

Цинаропикрин (2) – сесквитерпеновый лактон гвайанового типа, представляющий собой маслообразное вещество темно-желтого цвета с зеленоватым оттенком, без запаха, состава $C_{19}H_{22}O_6$, $[\alpha]^{20}_D +160^\circ$ (с 1.19; спирт)[3]. Легко растворим в 96 % этаноле, мало растворим в этилацетате, хлороформе, практически нерастворим в воде. В ИК-спектре цинаропикрина (2) присутствуют интенсивные полосы поглощения, характерные для групп 3428 (ОН-группа), 2931, 2872, 1756 ($C=O$ γ -лактона), 1715 (метакриловый эфир), 1660 ($C=C$), 1376, 1270 (экзоциклическая метиленовая группа, сопряженная с карбонилом γ -лактона). УФ-спектр цинаропикрина имеет максимум поглощения при длине волны 204 ± 2 нм, типичный для экзоциклического метиlena, находящегося в сопряжении с карбонилом.



Гармин (3) – кристаллический порошок белого с желтоватым оттенком цвета, без запаха, температура от 265 до 268°C, растворим в 96 % этаноле, легко растворим в метаноле, диметилформамиде, практически не растворим в воде. В ИК-спектре гармина присутствуют интенсивные полосы поглощения 3142 см⁻¹ (NH), 2964 см⁻¹, 2832 см⁻¹ (OCH₃-фенильного фрагмента), 1626 см⁻¹

($-C=N$), 1564 cm^{-1} и 1483 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} . В УФ-спектре данного соединения имеется максимум поглощения при длине волны 241 нм и 301 нм, типичный для индольного цикла, находящегося в сопряжении с ароматическим гетероциклом.

Целью данной работы является фармакогностическое изучение сырья хартолеписа среднего и гармалы обыкновенной, для расширения перечня официального лекарственного растительного сырья.

Из надземной части хартолеписа среднего выделены сесквитерпеновые лактоны гроссгемин, являющийся источником фитопрепарата «Хартинол», который обладает антивирусной и спазмолитической активностью [4,5] и цинарапикрин, являющийся действующим началом оригинального противопаразитарного фитопрепарата «Саусалин» [6].

Основополагающим этапом стандартизации цельного сырья является определение подлинности по внешним и микроскопическим характеристикам. Во всех частных статьях описаны внешние признаки цельного, а в большинстве, дополнительно, – измельченного сырья, а в отдельных статьях – и его порошка, что расширяет возможности диагностики по внешним признакам.

Исследуемое сырье хартолепис средний характеризуется следующими внешними признаками: растение 40–100 см высотой; стебель прямостоящий тонко-ребристый; листья черешковые, жилкование перистое, форма листа эллиптически-обратно-ланцетные до почти ланцетных, имеются волоски и железки; верхушка листа заостренная; листочки обертки многорядные; цветки желтые; хохолок перистый, грязновато-дымчатый.

При рассмотрении микропрепарата с поверхности видны клетки эпидермиса, покрытые толстым слоем кутикулы; мезофилл состоит из нескольких рядов палисадных клеток, расположенных с обеих сторон губчатой паренхимы, то есть имеет изолaterально-палисадный тип строения; имеются многоклеточные трихомы. На поперечном срезе листа также хорошо видна структура проводящего пучка, состоящая из флоэмы и ксилемы, относится к коллатеральному типу строения. Устьица хаотично расположены на верхней и нижней сторонах листа. Для хартолеписа среднего характерен аномоцитный тип расположения устьиц.

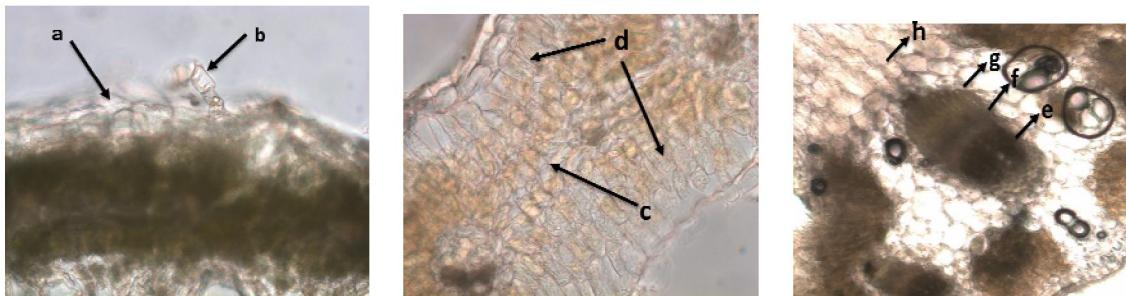


Рисунок 1 – Поперечный срез листа хартолеписа среднего: а – толстый слой кутикулы, б – многоклеточная трихома, в – губчатая паренхима, г – палисадная паренхима, д – ксилема, е – флоэма, ж – колленхима, з – склеренхима

Основным показателем качества ЛРС служит содержание в нем биологически активных веществ. Поэтому одной из важных задач стандартизации является разработка и внедрение современных методов их количественного определения. Для определения количественного содержания гроссгемина в сырье хартолеписа среднего был предложен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия хроматографирования: в качестве подвижной фазы использовали смесь $H_2O/MeOH$ (50:50, v/v); время анализа около 35 мин; скорость элюирования 0.5 мл/мин; элюат беспрерывно контролировался при длине волны 204 нм. Содержание гроссгемина в сухом сырье составил 0,05%.

Из корней гармалы обыкновенной был выделен гармин, обладающий противомикробной, противогрибковой, противоопухолевой, цитотоксической, антиоксидантной, antimutagenной и галлюциногенной активностями [7]. Источник индольного алкалоида гармина на основе которого была получена водорастворимая гидрохлоридная форма, обладающая антипаркинсоническим и нейропротекторным действием [8].

Гармала обыкновенная растение высотой 20–60 см; корень стержневой, многоглавый; стебель прямостоящий, ветвистый; лист очередные, сидячие; цветки одиночные, желтовато-белого цвета;

При рассмотрении поперечного среза корня гармалы обыкновенной видна многорядная пробка, за которой следует неоднородная (по размерам сосудов) паренхима коры. Характерно лучистое строение корня. Сердцевинные лучи узкие одно-двухрядные. Корень отличается наличием сердцевины, состоящей из крупных и мелких округлых клеток. Линия камбия четкая. В древесине сосуды лежат одиночно или небольшими группами.

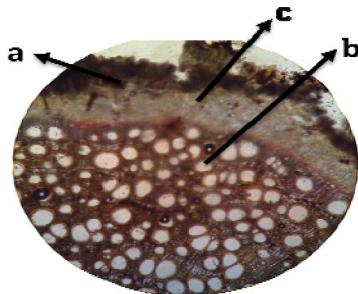


Рисунок 2 – Поперечный срез корня гармалы обыкновенной:
1 – пробка, 2 – паренхима вторичной коры, 3 – сердцевинные лучи

Количественное определение гармина в сырье гармалы обыкновенной проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия хроматографирования: в качестве подвижной фазы использовали смесь 0.1M раствор $\text{NH}_4\text{OH}/\text{ACN}$ (50:50, v/v); время анализа около 35 мин; скорость элюирования 0.5 мл/мин, элюат беспрерывно контролировался при длине волны 301нм. Содержание гармина в корнях гармалы обыкновенной составил 0,5%.

Таким образом, нами определены диагностические признаки сырья хартолеписа среднего: эпидермальные клетки листа прямостенные вытянутые, клетки нижнего эпидермиса мелкие, плотно расположенные, в эпидермальных клетках стебля мелкие глубоко-сидячие железки. Диагностическими признаками гармалы обыкновенной являются лучистое строение корня, наличие сердцевины, состоящий из крупных и мелких округлых клеток, четкая линия камбия, основная часть корня представлена паренхимными клетками. Разработана методика количественного определения действующих веществ в сырье хартолеписа среднего и гармалы обыкновенной методом высокоэффективной жидкостной хроматографией для включения их в монографию Государственной фармакопеи Республики Казахстан.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Государственная фармакопея РК. – I, III издания. – Алматы: Изд. дом «Жибек жолы», 2008.
- [2] Шейченко В.И., Рыбалко К.С., ЯМР-спектры, строение и стереохимия гроссгемина // Химия природных соединений. – 1972. – № 6. – 724 с.
- [3] Barbetti P., Fardella G., Chiappini I. New cytotoxic guaianolides and derivatives from *Grosheimia macrocephala* // II Farmaco-Ed. Sc. – 1985. – Vol. 40, № 10. – P. 755-769.
- [4] Адекенов С.М., Айтуганов Е.А., Кагарлицкий А.Д., Рахимов. К.Д., Верменичев С.М. Гроссгемин из *Chartolepis intermedia* и *Centaurea ruthenica* // Химико-фармацевтический журнал. – 1986. – Т. 20, № 8. – С. 938-942.
- [5] Инновационный патент РК № 23472 от 5.11.10 г. Ивасенко С.А., Ахметова С.Б., Сейдахметова Р.Б., Атажанова Г.А., Адекенов С.М. // Метилиодид 13-диметил-3-оксо-8-гидрокси-1,5,7 α ,4,8,11 β (H)-гвай-10(14)-ен-6,12-олида, обладающий антивирусным и иммуномодулирующим действием.
- [6] Инновационный патент РК №23374. – Адекенов С.М. «Способ получения противотрихомонадного, противолямблиозного и противовоспалительного средства «Саусалин» из соксюреи солончаковой *Saussurea Salsa* (Pall.) Spreng».
- [7] Patel1 K., Gadewar M., Tripathi R., Prasad S.K., Dinesh Kumar Patel. A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid “Harmine” // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. – 2012. – P. 660-664.
- [8] Инновационный патент РК № 29584 от 23.02.2015 г. – Адекенов С.М., Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Анаев А.А., Арыстан Л.И., Сарiev А.К. Метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2Н-гидрохлорид, обладающий антидепрессивной, противогипоксической и антипаркинсонической активностью.

REFERENCES

- [1] State pharmacopoeia Republic of Kazakhstan, I, III issues, Almaty: Publishing house “Zhibek zholy”, 2008.
- [2] Sheichenko V.I., Rybalko K.S., NMR spectrum, structure and stereochemistry of grosheimin. Khimiya prirodnnyh soedinenii, 1972. N 6. 724 p.

- [3] Barbetti P., Fardella G., Chiappini I. New cytotoxic guaianolides and derivatives from *Grosheimia macrocephala*. II Farmaco-Ed. Sc. 1985. Vol. 40, N 10. P. 755-769.
- [4] Adekenov S.M., Aitaganov E.A., Kagarlitskii A.D., Rakhimov K.D., Vermenichev S.M., Grosheimin from *Chartolepis intermedia* and *Centaurea*. *Khimiko-pharmacoevticheskii journal*, 1986. Vol. 20, N 8. P. 938-942.
- [5] Innovative patent RK № 23472 published 05.11.2010. Adekenov S.M., Ivasenko S.A., Seidakhmetova R.B., Akhmetova S.B., Atazhanova G.A., Methyl iodide 13-dimethylamino-3-oxo-8-hydroxy-1,5,7 α ,4,8,11 β (H)-guai-10(14)-en-6,12-olide that has antiviral and immunomodulatory effects.
- [6] Innovative patent RK №23374 Adekenov S.M. "The method for producing antitrichomonal, antilambliasis and anti-inflammatory preparation "Sausalin" from the *Saussurea Salsa* (Pall.) Spreng".
- [7] Patel1 K., Gadewar M., Tripathi R., Prasad S.K., Dinesh Kumar Patel. A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid "Harmine", *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012, P. 660-664.
- [8] Innovative patent RK №23374 published 23.02.2015. Adekenov S.M., Nurmaganbetov Z.S., Turmuhametov A.Z., Anaev A.A., Arystan L.I., Sariev A.K. Metoxy-1methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-2N-hydrochlorid that has antidepressive, antihypoxic, antiparkinsonian activity.

***CHARTOLEPIS INTERMEDIA BOISS. ЖӘНЕ PEGANUM HARMALA L. ӨСІМДІКТЕРІН
ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ***

¹Әдекенова А.С., ¹Толеуова Г.Х., ²Judit Hohmann,¹Әдекенов С.М.

¹АҚ «Халықаралық ғылыми-өндірістік холдинг «Фитохимия», Қарағанды, Қазақстан,

²Institute of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged, Hungary, Szeged

Түйін сөздер: стандарттау, фармакогностикалық зерттеу, *Chartolepis intermedia* Boiss., *Peganum harmala* L.

Аннотация. Жұмыстың мақсаты официналды дәрілік өсімдіктердің тізімін көңейту үшін *Chartolepis intermedia* Boiss. және *Peganum harmala* L. өсімдіктерін фармакогностикалық зерттеу болып табылады. Мақалада *Chartolepis intermedia* Boiss. және *Peganum harmala* L. өсімдіктерін диагностикалық зерттеу нәтижелері көлтірілген. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясына енгізу үшін жоғары сапалы сұйық хроматограф көмегімен *Chartolepis intermedia* Boiss. және *Peganum harmala* L. өсімдіктерінің белсенді заттарының сандық мөлшерін анықтау әдістемесі жасалынды. Әзірлеу және денсаулық сақтау саласында жана бірегей жоғары тиімді фитопрепараттарды қосу саласында *Chartolepis intermedia* Boiss. және *Peganum harmala* L. – келешегі зор нысан болып табылады. *Chartolepis intermedia* Boiss. – көпжылдық Asteraceae тұқымдас өсімдігі, ТМД елдерінің Еуропалық белгігінде, орталық Азияда, Қазақстанда, Батыс Сібірде көң таралған, биологиялық белсенді гросгемин және цинарапикрин сесквiterпенди лактондарының жаңартылған көзі болып табылады. *Peganum harmala* L. – көпжылдық Zygophyllaceae тұқымдас өсімдігі, шығыс Еуропа және орталық Азия қуаң даласында, шөлді, жартылай шөлді, дала, Қазақстанның барлық сортанды топырақ аймактарында, таулы аймактарды қоспағанда көң таралған, биологиялық белсенді гармин индолиды алкалоидының жаңартылған көзі болып табылады. Мақалада көлтірілген *Chartolepis intermedia* Boiss. және *Peganum harmala* L. өсімдіктерін фармакогностикалық зерттеу нәтижелері олардың негізіндеғі фитопрепараттарды жасау және стандарттау үшін қолданылады.

Поступила 05.04.2016 г.