

Глікозиди: серцеві і не тільки...

Серед усіх глікозидів найвідомішими є серцеві, оскільки вони мають унікальні лікувальні властивості, з яких, власне, й розпочалося наукове вивчення цих вельми цікавих органічних речовин. Широко застосовуються у медицині й інші глікозиди, інтерес до яких останнім часом помітно зріс з боку лікарів, біологів та хіміків, що дозволяє сподіватися на нові корисні відкриття



ХІМІЧНІ «ПРЕМУДРОСТІ»

Наукове вивчення глікозидів має багаторічну історію. Ще 1785 р. англійський лікар В. Уїтерінг впровадив у медичну практику наперстянку пурпурову (*Digitalis purpurea*) для лікування водянки. У 1835 р. французькі вчені А. Гомолл і Т. Кевен вперше виділили з листя цієї рослини серцеві глікозиди, за що отримали премію Французької фармацевтичної спілки. Результати багаторічних досліджень вчених різних країн (Віндаус А., Чеше Ф., Штолль А., Рейхштейн Т., Колесніков Д.Г., Ходжай Я.І., Ангарська М.А., Абубакіров Н.К., Турова О.Д., Кутателідзе І.Г., Кемертелідзе Е.П. та ін.) дозволили визначити структуру та склад спочатку серцевих глікозидів, а згодом і багатьох інших.

Нині прийнято вважати, що глікозиди — це органічні сполуки, молекули яких складаються з двох частин: вуглеводного (піранозидного або фуранозидного) залишку та неуглеводного фрагмента (так званого аглікону). Термін «глікозид» походить від грецького «гліакоз», що означає «солодкий». Іноді помилково ці речовини називають глюкозидами, але глюкозидами є лише ті з глікозидів, при гідролізі яких відбувається вивільнення тільки глюкози (декстроглюкози, або декстрази) як єдиного цукрового компонента.

Глікозиди класифікують переважно за типом аглікону. Основними класами глікозидів є: тіольні, ціаногенні, фенольні, антраглікозиди, а також пігментні, серцеві та сапонінові.

Ще на початку XIX ст. вчені намагалися виділити з листя наперстянки пурпурової у чистому вигляді ті діючі речовини, що в ній містяться. Так було відкрито серцеві глікозиди — гітоксин та дигітоксин, а з наперстянки шерстистої — лантозиди А, В та С.

Тепер ми знаємо, що наперстянка пурпурова містить понад 50 кардіотонічних глікозидів та їх агліконів. Найбільш вивченими глікозидами є пурпуреаглікозид А, пурпуреаглікозид В і глюкогіталоксин.

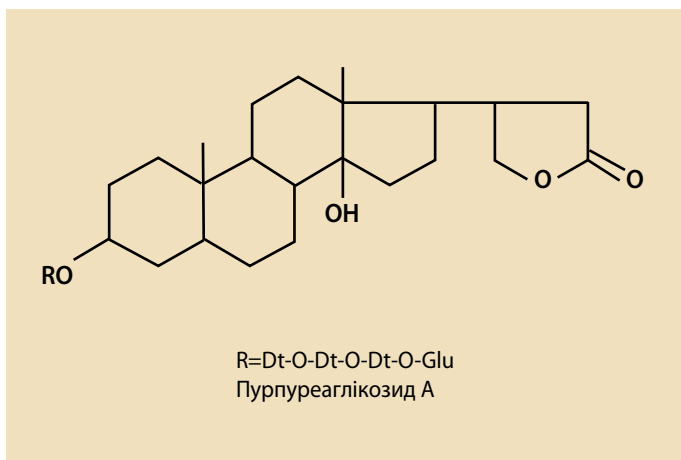
Слід зазначити, що найважливішими та найрозповсюдженішими глікозидами є нуклеозиди, до складу яких входять пуринова

або піримідинова основа та вуглевод рибоза або дексорибоза. Вони містяться в усіх живих організмах у нуклеїнових кислотах та нуклеотидах. Але ми, за браком місця, обмежимося розглядом лише рослинних глікозидів.

«СЕКРЕТИ» РОСЛИННИХ ГЛІКОЗИДІВ

Глікозиди містяться в корі, плодах, коренях, листі, квітках та інших частинах рослин. Вони утворюються там, де активно відбувається біосинтез, наприклад, у листі та зелених стеблинах, й у розчинному вигляді переносяться до місць накопичення — коренів та насіння.

Як це не дивно, але дотепер глікозиди мають свої «секрети»: у фізіології рослин їхні функції залишаються все ще не повністю з'ясованими, існують лише кілька теорій щодо цього, три з яких вважають найімовірнішими. Прибічники першої з цих теорій стверджу-



ють, що глікозиди, через свій гіркий смак, роблять нестигли плоди фруктів неїстівними. Під час дозрівання безбарвні гіркі глікозиди розщеплюються, виділяючи: пігменти, що надають плодам приємного кольору; ароматичні речовини, які збагачують їх ароматом; цукри, що роблять ці плоди солодкими. Завдячуючи таким перетворенням, стиглі плоди стають привабливими для різноманітних тварин та птахів, що сприяє ефективному розповсюдженню ними насіння рослини. Відповідно до другої теорії глікозиди є засобом видалення отруйних речовин, шляхом їх зв'язування й перетворення в інертні форми (детоксикація). Згідно з третьою теорією глікозиди є формою зберігання цукрів як резерву харчування, а їх розщеплення — швидкий шлях до забезпечення рослини цукрами.

Як з цих або інших теорій візьме гору — покаже час, але у будь-якому випадку остаточне встановлення істини певною мірою може стати поштовхом для використання цих незвичайних речовин не лише за новим призначенням у медицині, а й в інших сферах діяльності людини.

«НАЙДОРОГОЦІННІШИЙ» ЗАСІБ

Наперстянку було включено вже до першого видання Російської фармакопеї 1866 р. Однак широке застосування цієї рослини сповільнювалось не лише через необхідність дотримуватись вкрай складного точного дозування й обережності з огляду на її отруйні властивості, але й з інших причин, які великий лікар-терапевт С.П. Боткін пояснював так: «З одного боку, існує різниця в індивідуальній сприйнятливості окремих суб'єктів при патологічних станах; з іншого — цілком протилежний ефект на силу серця за різних видів уповільнення та почастішання його скорочень під впливом різної величини доз цього засобу становили й становлять причину суперечок у лікарів при призначенні одного з найдорогоцінніших засобів, якими володіє терапія».

Сам дигіталіс та препарати, створені на його основі, зазнали в історії медицини багато дискусійних моментів: то їх звеличували й широко застосовували, то лаяли й викреслювали з реєстру ЛЗ. На сьогодні препарати наперстянки входять до всіх фармакопей світу, однак дискусії щодо цих препаратів все ще тривають. Так, прибічники використання дигоксину (глікозид наперстянки пурпурової) вважають, що його м'які позитивні інотропні властивості при прийомі всередину допомагають попередити декомпенсацію серцевої недостатності й зменшити вираженість симптомів низького серцевого індексу. Опоненти в свою чергу стверджують, що безперервний позитивний інотропний вплив терапії дигоксином фактично прискорює загибель клітин міокарда.

Незважаючи на те, що препарати наперстянки мають такий «солідний» вік й виглядають «анахронізмом» на фоні найновіших препаратів, вони все ще посідають особливе місце серед ЛЗ у фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Завдячуючи своїй потужній кардіотонічній дії, їх досі не вдалося нічим замінити. Так чи інакше, але дигоксин та целанід (глікозид наперстянки шерстистої) залишаються в арсеналі лікарів, багато з яких вважають, що нічого кращого для лікування хворих із серцевою недостатністю поки що не існує. Зазначимо, що масштабні клінічні дослідження дигоксину продовжують проводити й у наш час [1, 2].

НА СЛУЖБІ У МЕДИЦИНИ

Серцеві глікозиди містяться не тільки у представників роду наперстянки, але й в таких рослинах, як конвалія, горицвіт тощо. Однак слід мати на увазі, що рослини, які містять ці глікозиди, як правило, є отруйними.

У медицині застосовують й багато інших глікозидів. Так, наприклад, серед фенольних глікозидів найвідомішим є арбутин, що міститься у листі груші, брусниці та толокнянки. Арбутину притаманні антибактеріальні властивості, через що його використовують при лі-



Зацікавленість у дослідників викликає гліцирризинова кислота — тритерпеновий глікозид з коренів солодки, який розглядають як базовий у створенні високоефективних препаратів для профілактики і лікування вірусних інфекцій та імунодефіцитних станів різної етіології

куванні запальних захворювань сечових шляхів. До цієї групи також належить саліцин, виявлений у корі верби та в бруньках тополі.

Досить широко застосовують антраглікозиди, що містяться в таких рослинах, як жостір, ревінь, касія, алое тощо. Ці глікозиди чинять послаблювальну дію. Цікаво зазначити, що про такі властивості ревеню європейці дізналися з розповідей знаменитого італійського мандрівника Марко Поло, який відвідав Китай у VIII ст.

Рослини, що містять сапонінові глікозиди, застосовують як відхаркувальні та сечогінні засоби. Серед цих рослин на особливу увагу заслуговує солодка гола, яка прийшла до нас зі Сходу, де вона має статус чудодійного кореня й використовується як цілюща рослина понад 5 тис. років. Солодка входила і входить до складу багатьох засобів, що застосовують для лікування задухи, кашлю, лихоманки й особливо часто відмічається в рецептурних прописах для дітей.

Серед флавонових глікозидів найвідомішим є рутин, виявлений у гречці, квітках софори японської та в деяких інших рослинах. Відомо, що рутин підвищує еластичність стінок кровоносних судин й запобігає капілярним крововиливам.

Досить відомими є гіркі глікозиди. В давнину такі засоби називали гіркотою й призначали для підвищення апетиту. Вони містяться переважно у полину, вербені, золототисячнику.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТРИВАЮТЬ

Останніми роками інтерес до деяких з глікозидів зростає. Наприклад, багато уваги приділяють стероїдним глікозидам, що належать до класу сапонінів, вивчення яких проводиться в кількох напрямках. З одного боку, ці речовини використовують для синтезу гормональних препаратів у фармацевтичній промисловості,



Досить відомими є гіркі глікозиди. В давнину такі засоби називали гіркокою й призначали для підвищення апетиту. Вони містяться переважно у полину, вербені, золототисячнику

з іншого — вони мають широкий спектр біологічної дії, що може значно розширити їхні можливості у медицині. Так, зокрема, в них було виявлено не тільки здатність уповільнювати зростання деяких форм злоякісних утворень, знижувати рівень холестерину в крові, але й властивість пригнічувати активність патогенних грибів, мікробів та вірусів. Стероїдні глікозиди виявилися ефективними при лікуванні ревматизму, бронхіальної астми, гемолітичної анемії, гемодіатезу [3].

Зацікавленість у дослідників викликає гліцирризинова кислота — тритерпеновий глікозид з коренів солодки, який розглядають як базовий у створенні високоєфективних препаратів для профілактики і лікування вірусних інфекцій та імунодефіцитних станів різної етіології [4].

Сапоніни з коренів солодки нині широко використовують як поверхнево-активні емульгатори та консерванти, що утворюють піну, у шампунях, зубних пастах, напоях, а також для підвищення світлочутливості фотоплівок.

Між іншим, сапоніни, як природні регулятори росту рослин, мають яскраво виражену алелопатичну активність, що дозволяє використовувати їх у якості гербіцидів, які пригнічують проростання бур'янів [5]. Можливо, в майбутньому природні гербіциди та інсектициди рослинного походження витіснуть синтетичні препарати, оскільки вони не завдають шкоди екології, не чинять негативного впливу на флору і фауну, не накопичуються у ґрунті та атмосфері.

Отже, дослідження глікозидів тривають, й не виключено, що вже найближчим часом їхні «секрети» буде розкрито, застосування — розширено, а, можливо, й винайдено нові ЛЗ.

Підготував Руслан Примак, канд. хім. наук

Література

1. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P. et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1481–1488.
2. Gheorghide M., Fonarow G.C., van Veldhuisen D.J. et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial // *Eur. Heart J.* – 2013, Apr. 16.
3. Васильева И.С., Пасешниченко В.А. Стероидные гликозиды растений и культуры клеток, их метаболизм и биологическая активность // *Успехи биологической химии.* – 2000. – Т. 40. – С. 153–204.
4. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Балтина Л.А. (мл.) и др. Перспективы создания новых противовирусных препаратов на основе глицирризиновой кислоты и ее производных // *Химико-фармацевтический журн.* – 2009. – Т. 43, № 10. – С. 3–12.
5. Wyman-Simpson C.L., Waller G.R., Jurzysta M. et al. Biological activity and chemical isolation of root saponins of six cultivars of alfalfa (*Medicago sativa* L.) // *Plant Soil.* – 1991. – Vol. 135, № 1. – P. 83–94.



Обнаружено лекарство, способное «омолаживать» мозг*

Австрийские ученые обнаружили, что противоастматический препарат монтелукаст помогает устранить симптомы старения мозга.

С возрастом мозг человека функционирует все хуже: в его тканях развиваются воспалительные процессы, образование новых нейронов замедляется, память и способность к обучению ухудшаются. Ученые активно исследуют возможности лечения пациентов с болезнью Альцгеймера и старческим слабоумием, однако замедление естественных процессов старения мозга практически не попадает в круг их интересов.

Руководитель группы ученых из Медицинского университета Парацельса (Австрия) Людвиг Айгнер на основании того, что высокий уровень провоспалительных медиаторов при бронхиальной астме может ослаблять у пациента способность к обучению, решил проверить влияние противоастматических средств на стареющий мозг. В эксперименте было решено использовать монтелукаст — недорогой препарат группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов, который применяют для лечения бронхиальной астмы.

В эксперименте использовали крыс, которых разделили на две группы: одна состояла из молодых животных в возрасте 4 мес, другая — из пожилых (20 мес), что эквивалентно возрасту человека 65–70 лет. Монтелукаст давали крысам в течение 6 нед. В этот период у пожилых крыс, принимавших монтелукаст, по сравнению с животными, получавшими плацебо, значительно улучшились показатели памяти и способности к обучению, практически достигнув показателей у их молодых собратьев. Было также обнаружено, что у пожилых животных уменьшилась выраженность воспалительного процесса в тканях мозга и активизировался рост новых нейронов. Кроме того, на фоне приема монтелукаста улучшились состояние и функции гематоэнцефалического барьера.

Ученым удалось установить, что описанный выше эффект монтелукаста осуществляется через лейкотриеновые рецепторы GPR17. Таким образом, в распоряжении ученых теперь есть отличная мишень для создания ЛЗ, помогающих стареющим людям сохранить функции мозга.

В настоящее время ученые планируют клинические испытания монтелукаста у пациентов со старческим слабоумием.

*Marschallinger J., Schäffner I., Klein B., Gelfert R. et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug // *Nature Communications.* — Published 27 October 2015. Article number: 8466. doi:10.1038/ncomms9466