

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ПРОТИВИРАЗКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ГОРІХА ВОЛОСЬКОГО

Залигіна Е.В., Слесарчук В.Ю., Подплетня О.А., Бабаніна Н.Ю.*

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

*КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 5» ДОР

м. Дніпро, Україна

В Україні зареєстровано більш ніж 5 млн. чоловік з виразковою хворобою шлунка (ВХШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК), при цьому кожен другий лікується амбулаторно, а кожен третій втрачає працездатність повторно протягом одного року. Нерідко виразкова хвороба (ВХ) призводить до тяжких ускладнень або навіть до летальних наслідків [13, 14].

На сьогоднішній день немає єдиного підходу щодо принципів позицій етіології, патогенезу, методів лікування та профілактики цих патологій. Для полегшення стану пацієнтів з ВХШ і ДПК традиційно використовують лікарські препарати (ЛП) з різних фармакологічних груп, а саме антациди, антисекреторні, обволікаючі, адсорбуючі, гастропротекторні, антихелікобактерні засоби, препарати, що впливають на нервову систему та ін. [2, 3]. Використання традиційних схем лікування та нових високоефективних противиразкових ЛП в комплексній фармакотерапії ВХ покращило результати лікування, але до кінця не вирішило проблему попередження рецидивів та зменшення побічної дії самих противиразкових засобів. З цього приводу в останні роки спостерігається тенденція до вивчення властивостей лікарських рослин та наукового обґрунтування доцільності застосування фітопрепаратів у клінічній медицині з профілактичною метою і для лікування ВХШ та ДПК.

Сучасна медицина використовує біля 300 видів лікарських рослин (розроблено до 700 фітопрепаратів). На сьогодні близько 40 % ЛП готують з лікарських рослин багатих на алкалоїди, ефірні олії, органічні кислоти, вітаміни, дубильні речовини, слизи, фітонциди, флавоноїди та ін. [13, 20]. Як відомо, у рослинах біологічно активні речовини (БАР) знаходяться в оптимальних співвідношеннях. ЛП рослинного походження діють на організм комплексом БАР і мікроелементів, при цьому ці речовини легко проникають у тканини і діють на рівні внутрішньоклітинного обміну, а це особливо важливо при лікуванні хронічних захворювань. Але найвагомішою перевагою фітотерапії є мінімальна кількість побічних ефектів, навіть при довготривалому їх застосуванні. Також ЛЗ на рослинній основі знаходять застосування в гастроентерології, вони сприяють нормалізації апетиту, покращують травлення, нормалізують секрецію, зменшують проникність мембран епітеліоцитів, відновлюють дефіцит вітамінів, мікроелементів та мінеральних солей, а також сприяють відновленню нормальної мікрофлори кишечника. Позитивний вплив

рослинних ЛЗ на нервову і ендокринну системи та покращення трофіки слизової оболонки ШКТ зумовлює фізіологічно скориговані процеси травлення та широко застосовується в гастроентерології [11, 21].

БАР лікарських рослин займають важливе місце в комплексній профілактиці та лікуванні гострих та хронічних захворювань органів травлення завдяки багатогранності та м'якості терапевтичного впливу. Насамперед, рослинні ЛП виявляють низьку токсичність, м'яко та швидко усувають симптоми загострення, посилюють репарацію слизової оболонки шлунку (СОШ) та попереджають рецидиви захворювання, покращують диференціацію клітин та мікроциркуляцію в СОШ, прискорюють метаболічні процеси, перешкоджаючи вільно-радикальному окисленню (ВРО) та сприяють відновленню порушених функцій ШКТ [11, 12, 15, 18].

Лікарські рослинні препарати з адсорбуючої, обволікаючої, в'язучої, протизапальною, антацидною, репаративною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою дією, захищають СОШ від механічного та хімічного пошкодження завдяки входячим до їх складу БАР (слиз, дубільні речовини, флавоноїди, полісахариди, поліфеноли, фітонциди, вітаміни, ефірні олії, мікроелементи та ін.). В основі протизапального ефекту фітопрепаратів лежить їх здатність утворювати на поверхні СОШ плівки з денатурованих білків слизу, які відіграють захисну роль, чинять судинозвужувальну дію та зменшують місцевий запальний процес, тобто проявляють протизапальний ефект за рахунок в'язучих властивостей [22].

Аналіз багаторічного досвіду народної медицини та науково підтверджених фактів показав, що горіх волоський (ГВ) в своєму складі має величезну кількість БАР і завдяки цьому є унікальною ЛРС, всі частини якого застосовуються людством для лікування різноманітних захворювань. У народній медицині ГВ застосовують при запальних процесах в шлунку та кишечнику, рахіті, ексудативному діатезі, кровотечах і подагрі, для покращення обміну речовин. Настоянка 40% ГВ стимулює загоєння шкірних ран і позитивно впливає на лікування ВХ. Це було експериментально доведено на моделі адреналінового ураження шлунку лабораторних тварин у порівнянні з плантаглюцидом [16]. На основі 95% спиртового екстракту незрілих плодів ГВ виготовляють ректальні супозиторії, які використовуються для місцевого лікування хронічного простатиту, гострого та хронічного геморою, мають виражену протизапальну, ранозагоєвальну та епітелізуючу дію на СОШ та значно знижують больовий синдром. Слід зауважити те, що водний екстракт незрілих плодів ГВ в дозі 0,4 мг/мл здатен впливати на процеси травлення через інгібування на 60% активності α -амілази [5]. Відвари з листя ГВ здавна використовують як засоби з послаблюючою і протиглистною дією. Масло ГВ призначають для підвищення відтоку холестерину шляхом інгібування стеароїл - КоА десатурази 1 в ТНР-1 макрофагів, отриманих з пінистих клітин [10]. Спиртовий 95% екстракт з незрілих плодів використовують для покращення загального стану при метаболічному синдромі.

З давніх пір відвари з листя ГВ використовуються в якості тонізуючих та загальнозміцнюючих засобів. Препарати на основі волоського горіха відносяться до сполук, які є інгібіторами вільно-радикальних реакцій [11, 18]. Численні дослідження показують, що флавоноїди, які відносяться до групи рослинних поліфенольних сполук, є ефективними антиоксидантами, які включаються в хімічні процеси багатьох оксидативних систем. У зв'язку з цим препарати, що містять флавоноїди, можуть бути включені в комплекс заходів, спрямованих на профілактику та лікування (проліферативних) патологічних процесів внутрішніх органів. Антирадикальна дія флавоноїдів сприяє значному зниженню кількості радикальних атак на ЛПНЗ в плазмі крові або на фосфоліпиди мембран [19]. Крім того, флавоноїдам притаманна нтитромбоцитарна активність, вони здатні інгібувати проліферацію гладкої мускулатури судин та усувати гіпоксію. [17]. Можливими механізмами дії флавоноїдів, входячих до складу ЛРС ГВ, на судинне русло може бути вплив на систему NO, фактори згортання крові, позаклітинний матрикс (гіалууронова кислота, колаген та ін.), молекули адгезії і клітинні контакти (CD31) [17].

Цілющі властивості ГВ напряду пов'язані з вмістом БАР у всіх частинах рослини (табл. 1). ЛРС, головним чином, є листя і свіжі незрілі плоди. З усіх частин рослини отримують різні екстракти - етаноловий (різної концентрації), метаноловий, хлороформний, керасиновий, водний, н-бутаноловий, ацетоновий та екстракт з димексидом.

Свіжі та висушені плоди, листя, оплодні, перегородки ГВ містять вітаміни А, Е, К, В1, В2, Р, РР, каротин і хінони, ненасичені ЖК - лінолеву, ліноленову, олеїнову, пальмітинову та інші органічні кислоти, кверцетин, югландин, юглон, мікроелементи - йод, цинк, кобальт, калій, магній, залізо та ін. БАР. Ядра горіхів молочно-воскової стиглості є джерелом флавоноїдів і таніну, багаті на натуральні фарбники (каротиноїди, катехіни, лейкоантоціани) [6]. Плівкові (незрілі) ядра ГВ є джерело елаготанінів, вітамінів, каротину, хінонів (особливо нафтохінону юглону) [7]. Незріла шкаралупа містить фенілкарбонові кислоти, дубильні речовини і кумарини; пелликула (шкірочка, що покриває плід) - стероїди, дубильні речовини [7]. Околоплідники містять органічні (яблучну, лимонну), фенолкарбонові кислоти (галову, метиловий ефір галової кислоти), флавоноїди (авікулярін, гіперозид, кверцетин, кемпферол), аскорбінову кислоту (до 2%), вітаміни (В1, В2, Р, РР), каротиноїди, хінони (юглон, α -юглон, β -гідрюглон, 5-глюкозид-гідрюглона), дубильні речовини - похідні пірогалолу (14-35%), мінеральні речовини (залізо, марганець, фосфор, кобальт, йод і ін.). Листя ГВ містить таніни, феноли, нафтохінони (юглон) [7], ефірні масла (до 3%), флавоноїди (до 0,4%), катехіни (до 1,6%), нікотинову кислоту (до 1,4%), пантотенову кислоту (до 0,6%), капен (до 5%), кардіофіллен (до 22,8%), лонгіфоллен (до 14,5%), гумулен (до 8,6%), α -терпінолен (до 8,4%), кадинен (до 14%), хамазулен (до 1,7%), чого немає в ядрах горіхів. У листі в стадії молочно-воскової стиглості лейкоантоціанів у 3 рази більше, ніж в ядрах, в 4,5 рази більше вітаміну С, в 4 рази більше дубильних речовин.

Етанолові екстракти ядер горіха багаті ненасиченими ЖК, неомиляємими речовинами - кампестеролом, стигмастеролом і ситостерином, містять велику кількість поліфенолів (близько 45%), серед яких виділяють телімаграндін [1].

Таблиця 1

Біологічно активні речовини горіха волоського та теоретичне обґрунтування їхнього використання для створення противиразкових фітопрепаратів

Вміст БАР	Активність БАР горіха волоського для лікування ВХШ		
	Здатність впливати на		
	етіологію	патогенез	симптоми
<i>Листя:</i>			
флавоноїди (до 0,4%)	бактеріостатична (Helicobacter pylori), антисекреторна	протизапальна, антиоксидантна, репаративна, мембраностабілізуюча, цитозахисна, капіляррозміцнююча	протиалергічна, спазмолітична
Феноли та нафтохінони (юглон)	бактеріостатична (Helicobacter pylori)	Антиоксидантна, протизапальна, протипухлинна	Зменшення запалення та болю
дубильні речовини (таніни)		протизапальна, в'яжуча, кровоспинна	Зменшення больового синдрому
Катехіни (до 1,6%)	Протимікробна	Антиоксидантна, протизапальна, протипухлинна, імуномодулююча	
Нікотинова кислота (до 1,4%)	Слабка антикоагулянт на дія (підвищує фібринолітичну активність крові), має дезінтоксикаційні властивості, ліквідує дефіцит вітаміну РР, є специфічним протипелагрічним засобом	Нікотинова кислота (вітамін РР) самостійно або у вигляді амідів є простетичною групою ферментів – кодегідрози І(дифосфопіридиннуклеотиду – НАД) і кодегідрози ІІ (трифосфопіридиннуклеотиду – НАДФ), які здійснюють перенесення водню в окисно-відновних реакціях, а також перенесення фосфату. Нормалізує вміст ліпопротеїдів і тригліцеридів у крові. Діє вазодилатуюче на рівні преартеріол і артеріол (у т. ч. головного мозку), чим поліпшує	Покращення кровообігу кінцівок та головного мозку, зменшення періоду загоєння ран, полегшення стану при невритах лицевого нерва, інфекційних захворюваннях, гастритах з пониженою кислотністю, колітах, захворюваннях

		мікро циркуляцію	печінки
Пантотенова кислота (до 0,6%)	Стимулює виробництво гормонів надниркових залоз - глюкокортикоїді в	Впливає на формування антитіл, сприяє засвоєнню інших вітамінів, бере участь у синтезі нейротрансмітерів, у метаболізмі жирних кислот, нормалізує ліпідний обмін й активує окислювально-відновні процеси в організмі, чинить гіполіпідемічну дію	Усуває атонію кишечника після операцій на ЖКТ, полегшує абстинентного синдрому у хворих алкоголізмом

Плівкові (незрілі) плоди горіха волоського:

Хінони - юглон, α -юглон, β -гідроюглон, 5-глюкозид-гідроюглона	Протимікробна, противірусна, антипротозойна, фунгіцидна дія	антиоксидантна, протизапальна, анальгезуюча, репаративна, гіпоглікімічна	Зменшення больового синдрому
Мікроелементи (залізо)	зміна метаболізму	антиоксидантна, утворення захисного слизу	
Мікроелементи: марганець, кобальт, молібден, йод, фосфор		Антиоксидантна, протизапальна, седативна	Корекція астено-вегетативного синдрому, неврозів, безсоння
дубильні речовини (похідні пірогалолу)	Володіє Р-вітамінними та бактерицидними властивостями по відношенню до дизентерійної, тифозної палички та стафілокока	протизапальна дія на кишечник, в'язуча, кровоспинна та гіпоацидна дія	Зменшення больового синдрому
Стероїдні сапоніни	Фунгіцидна, протипухлинна, цитостатична активність	Гемолітична активність	Знижують артеріальний тиск, нормалізують серцевий ритм, поглиблюють дихання

Кумарини	Антимікробна, антигельмінтна, Р-вітаміна, антикоагулянтна дія	Підвищують проникність капілярів, знижують рівень ліпідів у крові	Спазмолітична та коронаро-розширювальна дія
Флавоноїди (авікулярін, гіперозид, кверцетин, кемпферол)	бактеріостатична (<i>Helicobacter pylori</i>), антисекреторна	протизапальна, антиоксидантна; репаративна мембраностабілізуюча, цитозахисна, капіляррозміцнююча	протиалергічна, спазмолітична, усунення спастичного болю
аскорбінова кислота (до 2 %)	Імуно-модулююча	антиоксидантна, репаративна, капіляррозміцнювальна	

В сукупності всі ці складові обумовлюють притаманну ГВ бактерицидну, загальнозміцнюючу, противосклеротичну, в'язучу, кровоспинну, протизапальну, ранозагоювальну, епітелізіруючу дію.

Густий екстракт листя горіху виявляє протимікробну дію на ентеробактерії, золотистий стафілокок, синьогнійну паличку, а густий екстракт кори виявляє фунгіцидну дію [8]. Значну антихелікобактерну активність проявляють метанолові екстракти [4], а антибактеріальну дію по відношенню до патогенних бактерій порожнини рота *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis* і *Staphylococcus aureus* мають етилові спиртові екстракти [9]. Водні екстракти пригнічують життєздатність бактерій, що викликають карієс (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus casei* and *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus sanguis* і *Staphylococcus aureus*) [9], проявляє протигрибкову активність проти *M. Canis* і *T. violaceum*. *T. mentagrophytes* та збільшують рН слини.

З наведених даних видно, що БАР ГВ завдяки своїм властивостям потенційно можуть чинити противиразковий ефект, бо впливають на причини, симптоми та патогенез ВХШ та ДПК. Рослинні компоненти можуть стимулювати захисні фактори та відновлювати структуру СОШ за рахунок посилення продукції захисного слизу і активації регенерації клітин епітелію.

Висновки:

Розглянувши фітохімічні властивості горіха волоського (ГВ), можна стверджувати про наявність вираженого противиразкового потенціалу БАР, що входять до їх складу, впливаючи на етіологію, симптоми та патогенез виразкової хвороби шлунка (ВХШ). Вважаємо доцільним проведення наукових досліджень щодо розробки та створення лікарських препаратів на основі горіха волоського, яке дозволить розширити і оптимізувати фітотерапію ВХШ та ДПК.

Література

1. [Al-Okbi S.Y](#), [Mohamed D.A](#), [Hamed T.E](#), [Esmail R.Sh](#), [Donya S.M](#). Prevention of renal dysfunction by nutraceuticals prepared from oil rich plant foods. [Asian Pac J Trop Biomed](#). 2014; Aug;4(8):618-27. [PubMed].
2. Current concept in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O`Morain et al. // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, № 5. – P. 772–781.
3. Dorer M. S. Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease / M. S. Dorer, S. Talarico, N. R. Salama // *PLoS Pathog*. – 2009. – Vol. 5, № 10. – P. 29–33.
4. [Hajimahmoodi M](#), [Shams-Ardakani M](#), [Saniee P](#), [Siavoshi F](#), [Mehrabani M](#), [Hosseinzadeh H](#), [Foroumadi P](#), [Safavi M](#), [Khanavi M](#), [Akbarzadeh T](#), [Shafiee A](#), [Foroumadi A](#). In vitro antibacterial activity of some Iranian medicinal plant extracts against Helicobacter pylori. [Nat Prod Res](#). 2011; Jul;25(11):1059-66. [PubMed].
5. Iran J., [Rahimzadeh M](#), [Jahanshahi S](#), [Moein S](#), [Moein M.R](#). Evaluation of alpha-amylase inhibition by Urtica dioica and Juglans regia extracts. [Basic Med Sci](#). 2014 Jun;17(6):465-9. [PubMed].
6. [Mao X](#), [Hua Y](#), [Chen G](#). Amino acid composition, molecular weight distribution and gel electrophoresis of walnut (Juglans regia L.) proteins and protein fractionations. [Int J Mol Sci](#). 2014; Jan 27;15(2):2003-14. [PubMed].
7. [Matławska I](#), [Bylka W](#), [Widy-Tyszkiewicz E](#), [Stanisz B](#). Determination of the Juglone Content of Juglans regia Leaves by GC/MS. [Nat Prod Commun](#). 2015; Jul;10(7):1239-42. [PubMed].
8. [Tsagareishvili G](#), [Gubchenko T](#), [Strilets O](#), [Bashura A](#). Microbe contamination of the cream with the dense extract of walnut leafs during storage. [Georgian Med News](#). 2007; Jan;(142):67-9. [PubMed].
9. [Zakavi F](#), [Golpasand Hagh L](#), [Daraeighadikolaei A](#), [Farajzadeh Sheikh A](#), [Daraeighadikolaei A](#), [Leilavi Shooshtari Z](#). Antibacterial Effect of Juglans Regia Bark against Oral Pathologic Bacteria. [Int J Dent](#). 2013;2013:854765. [PubMed].
10. [Zhang J](#), [Grieger J.A](#), [Kris-Etherton P.M](#), [Thompson J.T](#), [Gillies P.J](#), [Fleming J/A](#), [Vanden Heuvel J.P](#). Walnut oil increases cholesterol efflux through inhibition of stearoyl CoA desaturase 1 in THP-1 macrophage-derived foam cells. [Nutr Metab \(Lond\)](#). 2011 Aug 26;8:61. [PubMed].
11. Горчакова Н. О. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н. О. Горчакова, С. А. Олійник, К. Г. Гаркава // *Фітотерапія в Україні*. – 2000. – № 1. – С. 7–13.

12. Грига І. В. Лікарські рослини у фармакології : навчальний посібник з фітотерапії / І. В. Грига, В. І. Грига, Ф. Д. Гамор. – Ужгород : Закарпаття, 2001. – 107 с.
13. Досвід діагностики та лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки / М. О. Вацик, І. В. Ковальчук, М. Р. Іванів та ін. // Медицина транспорту України. – 2008. – № 2. – с. 68–70.
14. Дятлов Н. М. Язвенная болезнь и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. М. Дятлов, К. Н. Смирнов, Н. Т. Новиков. – СПб. : Изд-во «Питер», 2004. – 274 с.
15. Катеренчук І. П. Пептична виразка: патогенетичні ланки виразкоутворення та рецидивування / І. П. Катеренчук // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2 (8). – С. 94.
16. Кісельова Н. П. Розробка складу та технології настоянки листя горіху грецького : автореф. дис. канд. фармацевт. наук: 15.00.01 / Н.П. Кісельова; Укр. фармацевт. акад. — Х., 1998. — 16 с.
17. Макарова М. Н. Патогенетические основы механизмов действия флавоноидов и их фармакологическая активность при сердечно-сосудистой патологии: автореф. дис. д-ра мед. наук / М. Н. Макарова. - СПб, 2011. - 409 с.
18. Некоторые аспекты изучения биологически активных веществ и фармакологических свойств лекарственных растений / В. Д. Белоногова, Н. С. Корепанова, Г. И. Олешко и др. // Фітотерапія. Часопис. – 2002. – № 3-4. – С. 7–11.
19. Нутрицевтики. Биофлавоноиды (витамин Р, рутин, кверцетин). – «Нутрифарм», [Электронный ресурс]. – Режим доступа к статье : info@nutrifarm.ru
20. Товстуха Є. С. Фітотерапія в народній медицині українців / Є. С. Товстуха // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 4. – С. 64–65.
21. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата / А. В. Яковенко, П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко и др. // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 4 (30). – С. 90–93.
22. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – К. : вид-во А.С.К, 2003. – 552 с.