

Т.Г. ТОЛСТИКОВА, А.Г. ТОЛСТИКОВ

Сладость скифского корня



Популяция солодки крупнолистной (Восточный Казахстан). Фото А. Королюка

Солодка (или лакрица, как называли ее на Руси) — одно из древнейших известных человеку лекарственных растений. В китайской медицине солодковый корень применялся еще в III тыс. до н.э. и донныне сохранил свое значение, ценимый наряду с легендарным женьшенем. Корень солодки успешно использовался древними индийскими, японскими и тибетскими целителями, а затем и врачами Древней Греции. Обычно корень добывался на территории нынешней Средней Азии в пойме реки Аму-Дарья, нынешнем Казахстане, в пойме реки Урал, на юге России и в Китае



Толстикова Татьяна Генриховна — доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией фармакологических исследований Института органической химии СО РАН (г. Новосибирск). Научные интересы: физиология, фармакология, медицинская химия, биохимия. Автор и соавтор более 200 публикаций, 1 монографии, более 50 патентов



ТОЛСТИКОВ Александр Генрихович — член-корреспондент РАН, доктор химических наук, зам. главного ученого секретаря Президиума РАН (г. Москва). Научные интересы: тонкий органический синтез, металлокомплексный катализ, химия природных соединений, медицинская химия. Автор и соавтор более 500 научных публикаций, 2 монографий, более 100 патентов

Для доставки скифского сладкого корня гликея всаднику необходимо скакать 12 дней.

Феофраст, древнегреческий философ (IV—III в. до н.э.)

Под *солодкой* издавна подразумеваются корни различных растений, имеющие сладкий вкус. В языках разных народов само название растения отражает именно это свойство: в Китае — *гань-цао* (сладкое растение), на санскрите — *мадуко* (сладкое), по-болгарски — *сладунок*, на английском — *licorice* (конфета, сладость). Официальное латинское название рода солодок — *Glycyrrhiza* — происходит от греческих слов *glykys* — сладкий и *rhiza* — корень.

От Туркменистана до Сибири

Современная ботаническая наука включает в род солодок 45 видов. Исследователь из Центрального сибирского ботанического сада СО РАН В. П. Гранкина выделяет, кроме того, также два подрода — *настоящие*, или *сладкие*, солодки и *несладкие*. И на первом из них мы и сосредоточим свое внимание.

Самыми распространёнными видами сладких солодок являются *солодка голая* (гладкая), *солодка уральская*, *солодка Коржинского*, *солодка вздутая*. Они широко представлены на территории Евразии, занимая огромные ареалы, особенно первые два вида.

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*) — растение с мощной корневой системой, очень широко распро-

странена в Туркменистане и Казахстане. Здесь нередко встречаются экземпляры, корни которых достигают диаметра 10—12 см, а глубина их проникновения в почву и линейная протяженность измеряются десятками и сотнями метров! В бывшем Советском Союзе более 1.5 тыс. т сухого корня солодки голый поставлялось из туркменистанского г. Чарджоу в г. Уральск, где было сосредоточено основное производство солодкового экстракта. Заготовка корня велась преимущественно в пойме Аму-Дарьи.

Богатейшими по запасам солодки являются Западный Казахстан, Уральская и Гурьевская (ныне Атырау) области. Еще знаменитый ученый-натуралист, академик П. С. Паллас (1741—1811), путешествовавший в начале XIX в. по этим местам, писал: «Три версты от Яицкого городка колкое солодковое дерево я увидел в первый раз, а далее по Яику находится больше. От Бударина вся земля солоновата, на которой много растёт каменного чаю, а наипаче простого солодкового дерева». В 60-е годы минувшего века наши видные ученые-ботаники считали, что в Западном Казахстане возможна экологически оправданная заготовка солодкового корня в количестве до 7 тыс. т в год!

В 17-м выпуске нашего журнала мы обещали читателям публикацию цикла статей династии известных российских ученых, работающих в области фитохимии и фитофармакологии. Первая статья этого цикла посвящена солодке — одному из древнейших лекарственных растений, нашедшему применение не только в медицине, но также в пищевой и парфюмерно-косметической промышленности

В главном тибетском медицинском руководстве «Джудши» указывается, что солодка «...упитывает, придает цветущий вид, способствует долголетию и лучшему отпращиванию шести чувств»



Один из самых распространенных видов солодки — солодка голая. Фото А. Климашина

Значительные (хотя и уступающие турменистанским и казахстанским) запасы солодкового корня есть и на территории России: в пойме Нижней Волги, на Кубани, в Дагестане, Оренбургской области.

В степях Западной Сибири широко распространена солодка уральская. Она встречается обычно на солонцах, вдоль дорог и на окраинах ленточных боров. Промышленное значение могут иметь заросли на юге Красноярского края. На Южном Урале растёт солодка Коржинского, которая активно осваивает бросовые ныне земли, бывшие прежде процветающими сельскохозяйственными угодьями.

«Сладкий» ренессанс

Мы не зря так относительно подробно рассказали о распространении солодок в природе. Конечно, перечень рецептов традиционной медицины народов Евразии, в которые входит корень солодки или его экстракты, выглядит очень солидно. Но дело в том, что древнее лечебное средство в последние три десятилетия переживает подлинный ренессанс.

Современный мировой рынок солодкового корня измеряется ежегодно десятками тысяч тонн. Одна только Япония, в которой издавна тяготеют к сладкому корню, закупает его примерно 10 тыс. т в год: каждый житель этой страны ежедневно в том или ином виде потребляет продукты питания, включающие производные солодки. Согласно рекомендациям диетологов США, целесообразно каждый день употреблять продукты, содержащие не менее 200 мг глицирризина — главного ингредиента солодкового корня.

Солодковый корень входит и в отечественную Государственную фармакопею. Он рекомендуется

Есть мнение, что солодки относятся к группе древнейших цветковых растений (Круганова, 1965; Байтенов, 1991). Прасолодки, сформировавшиеся в палеогене около 70 млн лет назад, в раннетретичное время занимали обширные пространства. Однако после глобальных изменений условий среды в неогене целостный ареал рода был разорван

как отхаркивающее и смягчительное средство при катаральных заболеваниях дыхательных путей; как средство регуляции водно-солевого обмена; в качестве легкого слабительного, а также как основа для различных микстур.

И здесь самое время поговорить о действующих веществах сладкого корня, с которыми связываются лечебные свойства солодок. Вообще многообразие метаболитов солодки просто поражает. Это и тритерпеновые гликозиды, и сахара, и полисахариды, и фенольные соединения различных типов, а также множество других метаболитов.

Тритерпеновые гликозиды и фенольные соединения являются главными действующими компонентами солодки. Из двух наиболее представительных видов солодок — гладкой и уральской — выделено около тридцати тритерпеновых гликозидов и более сотни фенольных соединений. Причем большая часть этих метаболитов относится к так называемым *минорным компонентам*, т.е. их содержание в корне составляет от одной десятой до тысячных долей процента.

Оба эти вида сближает относительно высокое содержание главного вещества, определяющего сладкий вкус солодки, а именно — *тритерпенового гликозида глицирризиновой кислоты*. Этот компонент и его минорные спутники у солодки голой составляют большую часть метаболитов,

Ландшафты, где встречаются солодки, разнообразны: долины рек и ручьев, берега озер, обочины дорог, посевы и залежи

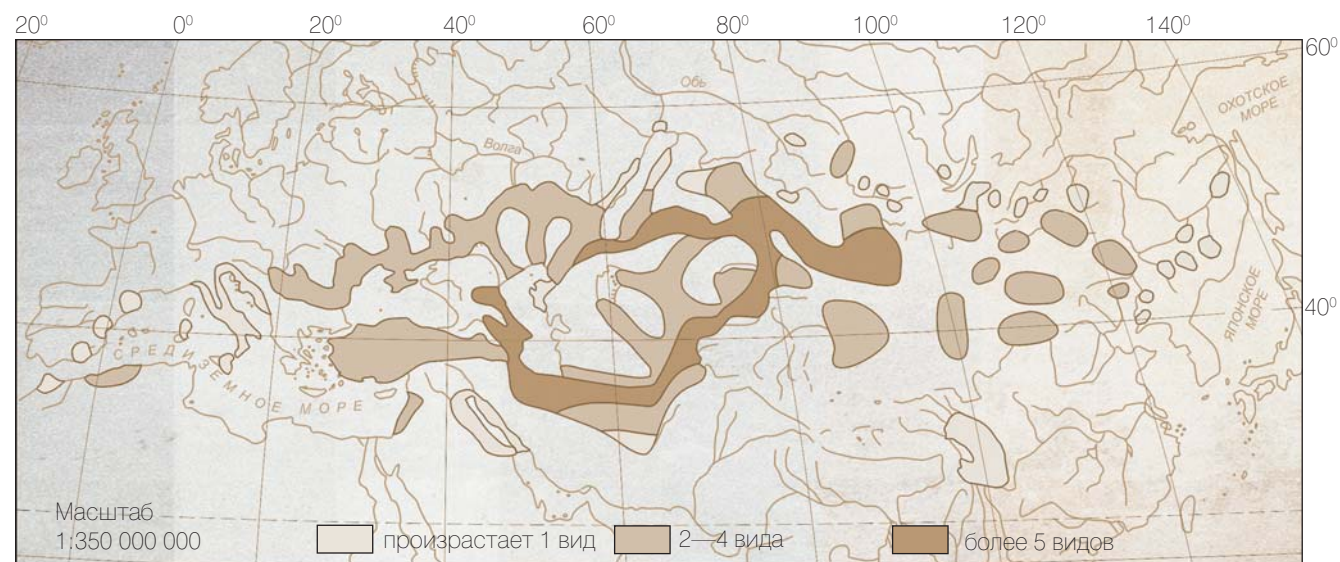


Куртины солодки Коржинского в степном ландшафте (юго-восток Башкирии). Фото А. Беляева



Солодка клейкая в межгорной котловине (Хакасия) Фото А. Касенуалиевой

Основной ареал рода солодка (*Glycyrrhiza* L.) находится на территории Евразии. По: (Гранкина, 2000)





Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.) является основным фармакопейным видом солодок. Достигает в высоту 50—150 см, цветет в мае—июне:
 1 — часть побега в фазе цветения;
 2 — плоды;
 3 — семя;
 4 — цветок;
 5 — тычинки и пестик;
 6 — часть корневища с побегами.
 По: (Мусаев и др., 1976)

а у солодки уральской доминируют фенольные вещества.

От ВИЧ до Эбола

На протяжении последних более чем четырёх десятилетий *глицирризиновая кислота* и её производные являются объектами обстоятельных фармакологических и клинических исследований. Научная литература, посвящённая глицирризиновой кислоте, насчитывает не одну тысячу источников и продолжает пополняться.

За этим метаболитом солодки признаны противовоспалительная и противоязвенная активность, антиаллергические свойства, гиполипидемическое, антисклеротическое и антиоксидантное действия.

Аммонийная соль глицирризиновой кислоты (составляющая основу препарата *глицирам*) используется в России и ряде других стран в качестве средства для лечения бронхиальной астмы, аллергических дерматитов, экземы. Ценнейшим свойством глицирризиновой кислоты является её способность защищать печень от воздействия токсических веществ. Так, в Японии для лечения гепатитов разработаны

Все солодки являются стержнеобразующими растениями. Строение, вкус и цвет подземных органов — главного «достоинства» солодки — являются важными систематическими признаками. Например, для солодки голой характерен длиннокорневищный тип. По: (Надеждина, 1966)



Глицирризиновая кислота — главный компонент корней солодки голой, определяющий их сладкий вкус. Она содержится в корне в виде солей натрия, калия и магния

Из поэмы Одо из Мена «О свойствах трав»: «Истинно ведь говорится, что много имеет солодка свойств: ее жар невелик и сладка, и влажна она также. Горлу поможет тому, кто от кашля страдает, и лечит грудь, и глубины у легких, согрев, исцеляет солодка...»

и уже широко используются инъекционные препараты на ее основе.

Одна из самых перспективных областей клинического применения глицирризиновой кислоты — препараты для регуляции иммунной системы. В прямом смысле сенсацию вызвали сообщения о способности глицирризиновой кислоты ингибировать репродукцию вируса иммунодефицита человека. Это стимулировало работы по поиску новых анти-ВИЧ агентов среди производных глицирризиновой кислоты, в том числе и в нашей стране.

Одним из результатов серии исследований, выполненных под руководством академика Г.А. Толстикова (ИОХ СО РАН, Новосибирск) и глицирризиновой кислоты ингибировать репродукцию вируса иммунодефицита человека. профессора А.Г. Покровского (ГНЦ ВБ «Вектор», Кольцово) стал анти-ВИЧ препарат, запатентованный под названием *ниглизин*, показавший антивирусную активность, превышающую активность широко известного азидотимидина.

Ниглизин (в комбинации с другими лекарствами) предлагается использовать как основной препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Особый интерес к этому препарату вызван тем, что он является индуктором интерферона гамма. Благодаря этому свойству, отсутствующему у других известных анти-ВИЧ препаратов, терапевтический потенциал лекарственных комбинаций, включающих ниглизин, повышается. Кроме того, сотрудники ГНЦ ВБ «Вектор» обнаружили, что ниглизин и другие производные глицирризиновой кислоты обладают высокой активностью в качестве ингибиторов опасных вирусов Марбург и Эбола.

Производные глицирризиновой кислоты открыли путь в химиотерапию ВИЧ-инфекции и плеяде своих «родственников», относящихся к классу тритерпеноидов. Судя по резкому росту в последние годы числа публикаций, посвященных изучению фармакологических свойств тритерпеноидов, во многих странах



Солодка джунгарская в Центральном сибирском ботаническом саду СО РАН (Новосибирск). Фото Ю. Кабаева

прилагаются усилия для вовлечения этих соединений в процесс разработки лекарственных препаратов.

Особенно большой интерес вызвали соединения бетулина, который содержится в коре берез (бересте) в количестве до 20% от веса этого чрезвычайно доступного сырья. Сырьевые источники многих тритерпеноидов хотя и не столь впечатляюще велики, как кора березы или тот же корень солодки, но вполне достаточны, чтобы стать серьезной основой производства лекарственных средств. В России такими источниками являются жом клюквы и отходы переработки облепихи, а также ряд ландшафтных растений, продуцирующих биологически активные тритерпены.

И прекрасным тому примером служит сама глицирризиновая кислота. Так, на основе *глицирретовой кислоты* — несхаранного компонента глицирризиновой кислоты, носителя ее биологической активности — в Англии был разработан препарат *карбенексолон*, который на протяжении четверти века (до появления в 1990-е гг. препаратов нового поколения) считался лучшим средством для лечения язвы желудка.

Под руководством академика Г. А. Толстикова в конце 1960-х гг. был выполнен цикл исследований, положенных в основу разработки новых лекарственных препаратов из глицирретовой кислоты. Производящийся ныне в Казахстане препарат *глицеринин*, разработанный учеником академика профессором М. П. Ирисметовым, рекомендован для лечения дерматитов, аллергических дерматитов, нейродермитов и экзем, а также как ранозаживляющее и противоожоговое средство.

Исследователи химии и фармакологических свойств производных глицирризиновой кислоты уверены, что есть все основания рассчитывать на получение из них высокоэффективных иммуностимулирующих и психотропных препаратов.

Уникальная глицирризиновая

Глицирризиновая кислота обладает рядом интереснейших физико-химических свойств, к числу которых относится ее способность образовывать ассоциаты в растворах. Удивляться не приходится: если вы рассмотрите структуру этого метаболита, то обнаружите, что он содержит многочисленные кислородсодержащие полярные группировки. Именно благодаря наличию таких группировок глицирризиновая кислота может связывать молекулы лекарственных препаратов, или, как их часто называют, *фармаконов*.

При исследовании фармакологических свойств ряда фармаконов, вводимых в организм животных вместе с глицирризиновой кислотой, обнаружен неожиданный эффект. Например, введение известных нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирина, вольтарена и бутадiona) вместе с глицирризиновой кислотой привело к снижению их токсичности и повышению

базовой активности. Большим сюрпризом явилось почти полное подавление такого далеко не безобидного побочного свойства фармаконов, как эрозия желудочно-кишечного тракта.

Эффект, производимый глицирризиновой кислотой на фармакологические свойства лекарственных препаратов, назван нами *эффектом гликозидного клатрирования* фармаконов. В чём же заключается его природа? Как уже упоминалось, глицирризиновая кислота образует ассоциаты, в которых есть особые «ниши» для размещения молекул фармаконов. Говоря языком химиков, происходит образование соединений типа «хозяин—гость», которые называются *клатратами*. «Хозяином» является глицирризиновая кислота, прищепливо принимающая «гостя» — молекулу фармакона. Многочисленные исследования на лабораторных животных показали, что максимальный эффект во многих случаях можно получить, если применять клатраты, в которых четыре молекулы глицирризиновой кислоты связаны с одной молекулой фармакона.

Клатрат в организме ведет себя как самостоятельный лекарственный препарат с новыми свойствами. В частности, во взаимодействии с рецепторами (это процесс и определяет фармакологический эффект) вступают не одинокие молекулы фармакона, а клатраты «целиком». Поскольку фармакон в клатрате защищен от преждевременного разрушения, то и применять его можно в значительно меньшей терапевтической дозе, а следовательно, и токсичность его снижается.

Клатратообразование с глицирризиновой кислотой позволяет в 15–20 (!) раз уменьшить терапевтические дозы антиаритмических и антидепрессантных препаратов. А в случае с так называемыми *блокаторами кальциевых каналов* (средствами, применяемыми для лечения гипертонии и ишемической болезни), результаты еще более ошеломляющие: судя по всему, клатратообразование с метаболитом солодки позволит снизить терапевтическую дозу фармакона более чем в 100 раз!

Но эффект клатрирования не исчерпывается снижением дозы фармакона. Два соединения, связанные в клатрат, обнаруживают новые свойства при совместном действии. Так в случае с нестероидными противовоспалительными препаратами они защищают слизистые оболочки от изъязвления.

Одним из примеров практической реализации эффекта гликозидного клатратообразования являются

Эффект гликозидного клатрирования (связывания), впервые обнаруженный новосибирскими учеными у глицирризиновой кислоты — метаболита солодки, можно использовать в фармакологии для создания препаратов с новыми свойствами на основе уже известных лекарственных средств

Солодка уральская (*Glycyrrhiza uralensis* DC):
1 — часть побега в фазе цветения;
2 — часть побега в фазе плодоношения;
3—6 — части цветка;
7 — прицветник.
Рис. А. Касенуалиевой



Когда речь идет о сырье солодкового корня, то имеются в виду три так называемых фармакопейных вида: солодка голая, солодка уральская и солодка Коржинского. При промышленных заготовках в районах совместного произрастания (например, в Казахстане) эти виды не различаются

В фармакопее под названием солодка уральская понимаются солодки, произрастающие на просторах Сибири, Центральной и Средней Азии (за исключением пойм рек). В России разведанные запасы солодки уральской составляют 1960 т (в воздушно-сухом весе), в том числе в Новосибирской области — 1211 т. По: (Грубов, 1982; Семиотрочева, 1962); рис. Н. Прийдак



Солодка крупноцветковая
(*G. grandiflora* Tausch)

Солодка бледноцветковая
(*G. pallidiflora* Maxim.)

Солодка зайсанская
(*G. zaissanica* Serg.)

Солодка шиповатая
(*G. aspera* Pall.)

Солодка джунгарская
(*G. zongoricica* Grankina)

Солодка щетинистая (*G. echinata* L.)

Точно определить видовую принадлежность солодок можно лишь с помощью определителя. Фото В. Гранкиной

По сравнению с данными 1976 г. суммарные площади зарослей солодки на территории бывшего СССР сократились почти на 40%, а запасы сухого солодкового корня уменьшились на 45% и составляют сегодня около 180 тыс. тонн

простагландиновые препараты *клатирам* и *клатрапростин* для животноводства и ветеринарии. Последний препарат (намного превосходящий по эффективности импортные аналоги) производился в начале перестроечных 1990-х гг. в объеме, покрывавшем существенную часть потребности сельского хозяйства страны.

Наши исследования показали, что эффект гликозидного клатрирования, впервые обнаруженный в случае глицирризиновой кислоты, наблюдается и у других растительных гликозидов. Например, стевиозид из «сладкого» растения стевии (*Stevia rebaudiana*), который используется в качестве подсластителя пищевых продуктов, также перспективен для связывания фармаконов в клатраты.

Фенолы против рака

Рассказывая о гликозидах солодки, мы отставили в сторону ее фенольные метаболиты, но они также заслуживают внимания. Первый опыт их практического использования уже имеется: так, сумма фенольных соединений, извлечённых из корней солодок голой или уральской, стала основой препаратов *ликвиритон* и *флакарбин*. Они рекомендуются для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперацидных гастритов.

Говоря о химической природе фенольных метаболитов солодки, еще раз отметим, что ни один из них не может сравниться по содержанию в корне с глицирризиновой кислотой. Содержание лишь немногих из них в растительном материале достигает 1–2%, а для большинства оно не превышает и 0,01%.

Тем не менее исследовать эти минорные компоненты солодки необходимо, поскольку среди них могут оказаться и вещества с уникальными свойствами. Так, среди них уже удалось выявить мощные анти-ВИЧ агенты, причем структура их не несколько сложна, чтобы нельзя было синтезировать искусственно.

Кроме того, исследования последнего десятилетия показали, что ряд фенольных метаболитов солодок голой и уральской (например, *ликвиритигенин*) препятствует образованию злокачественных опухолей. Множится число патентов, в которых фенольные компоненты солодок заявляются как средства для лечения раковых заболеваний.



Сырье солодки голой, заготовленное в пойме р. Амударьи (Туркменистан) 1988 г.
Фото Т. Надежиной

На примере всего лишь одного растения мы пытались показать, как отечественные исследователи, не уступая в уровне и результативности ученым, принадлежащим к самым видным зарубежным школам, делали и продолжают делать все от них зависящее, чтобы флора нашей страны стала одной из надежнейших опор здравоохранения России. И то, что на этом пути далеко не всегда все получается, зачастую — не вина ученых. Однако это предмет уже совсем другого разговора.

Литература

Гранкина В.П. Проблема вида и видообразования. Томск: Изд-во ТГУ, 2000. — С. 38–40.

Надеждина Т.П. Вопросы изучения и использования солодки в СССР. М.: Наука, 1966. — С. 87–91.

Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам // Вестник РАН. — 2007. — № 77 (10). — С. 867–874.

Nomura T. Fukai T. Progress in chemistry of organic natural products. New-York: Springer-Verlag, 1998. — V. 73. — P. 1–140.

В публикации использованы иллюстрации из монографии: Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П. и др. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск: Акад. изд-во «Гео», 2007. — 311 с.