

УДК 615.322

ОБЗОР АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ РОДА ШЛЕМНИК (*SCUTELLARIA*)

Уранова Валерия Валерьевна, ассистент, кафедра химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, fibi_cool@list.ru

Ломтева Наталья Аркадьевна, доктор биологических наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, molecula01@yandex.ru

Близняк Ольга Владимировна, студент, Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, olhabliznyak@yandex.ru

*Данная работа представляет обзор антиоксидантной активности флавоноидов растительного сырья рода шлемник (*Scutellaria*). Применение препаратов на основе лекарственного растительного сырья, содержащих флавоноиды, позволяет защитить организм от активных форм кислорода (АФК), агрессивно действующих на клетки и вызывающих изменения клеточных мембран. Реализация антиоксидантного действия флавоноидов происходит в результате ингибирования образовавшихся молекул АФК или путём снижения активности ферментного состава, ингибирующего действие АФК. Флавоноиды являются восстановителями пероксильных радикалов, поэтому довольно эффективны в процессе ингибирования липидной пероксидации. Основными веществами, оказывающими высокую антиоксидантную активность, являются байкалин, бейкалеин и вагонин. Их действие основано на явлениях поглощения пероксинитрита ($ONOO^-$) и ингибирования $ONOO^-$ -опосредованного образования нитротирозина. В ходе исследования было выявлено, что представители рода *Scutellaria* активно ингибируют окислительные процессы, протекающие в клетках организма, что ведёт к формированию антиоксидантной защиты в условиях оксидативного стресса.*

Ключевые слова: флавоноиды, антиоксидантная активность, растительное сырьё, семейство *Lamiaceae*, род *Scutellaria*, *Scutellaria baicalensis*, *Scutellaria galericulata*, активные формы кислорода

REVIEW OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF FLAVONOIDS OF PLANT RAW MATERIALS OF THE GENUS SCUTELLARIA

Uranova Valeria Valerevna, Assistant, Department of Chemistry of Pharmacy Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation, fibi_cool@list.ru

Lomteva Natalya Arkadevna, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation, molecula01@yandex.ru

Bliznyak Olga Vladimirovna, student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation, olhabliznyak@yandex.ru

This work provides an overview of the antioxidant activity of flavonoids from plant materials of the genus Scutellaria. The use of preparations based on medicinal plants containing flavonoids helps protect the body from reactive oxygen species (ROS), which aggressively act on cells and cause changes in cell membranes. The antioxidant action of flavonoids is realized as a result of inhibition of the formed ROS molecules or by reducing the activity of the enzyme composition that inhibits the action of ROS. Flavonoids are reducing agents of peroxy radicals, therefore, they are quite effective in inhibiting lipid peroxidation. The main substances with high antioxidant activity are baicalin, beykalein and wagonin. Their action is based on the phenomena of absorption of peroxynitrite (ONOO⁻) and inhibition of ONOO⁻-mediated formation of nitrotyrosine. In the course of the study, it was revealed that representatives of the genus Scutellaria actively inhibit oxidative processes in the cells of the body, which leads to the formation of antioxidant protection under conditions of oxidative stress.

Keywords: Flavonoids, antioxidant activity, plant materials, Lamiaceae family, Scutellaria genus, Scutellaria baicalensis, Scutellaria galericulata, reactive oxygen species

В современном мире на организм человека влияет ряд факторов, способных не только угнетать иммунную систему организма и снижать качество жизни населения, но и приводить к развитию заболеваний различной этиологии [12]. К таким факторам можно отнести природные, антропогенные, социальные и психологические, которые оказывают пагубное влияние на организм человека. Век научно-технической революции (НТР) привёл к ускорению темпов жизни населения и снижению её продолжительности из-за недостаточной двигательной активности, неправильного питания и постоянного стресса. Данная тенденция обозначила необходимость поиска новых методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Именно поэтому различные области медицины и фармации направлены на разработку ряда лекарственных препаратов (ЛП), имеющих высокую биодоступность и минимум побочных эффектов [1].

Большинство лекарственных препаратов, существующих на фармацевтическом рынке, создаются путём химического синтеза. Их изготовление основывается на использовании новых модификаций химических соединений

с известной физиологической активностью, которые оказывают терапевтический эффект на организм человека [9]. Изучение структуры субстрата, на который действует лекарственный препарат, способствует созданию новых пролекарств и метаболитов с высокой биологической активностью [14].

Препараты, полученные путём химического синтеза, имеют высокую биологическую активность и в настоящее время широко используются в медицинской практике. Однако они обладают и высокой токсичностью. Неправильная доза, индивидуальная непереносимость компонентов препарата, заболевания печени и почек, которые участвуют в процессах пресистемной элиминации и экскреции ЛП, могут привести к интоксикации, серьёзным патологическим состояниям и даже к летальному исходу [7].

В ходе проведённых исследований учёными было доказано, что увеличение эффективности ЛП наблюдается среди больных, которые по назначению врача применяли в качестве вспомогательных средств препараты, изготовленные из лекарственного растительного сырья (ЛРС). Их стимулирующее и тонизирующее действие оказывало положительный терапевтический эффект на обследуемых больных [5].

Применение в медицине ЛРС обусловлено его химическим составом и фармакологическими свойствами. В основе возникновения и развития многих патологических состояний лежат свободнорадикальные процессы. Именно поэтому поиск природных антиоксидантов и разработка на их основе лекарственных препаратов является актуальным направлением развития медицинской науки [1; 7].

Антиоксиданты способны дезактивировать окислительные процессы в организме человека, тем самым защищая клетки от повреждений. Антиоксидантная терапия предусматривает экзогенное поступление природных антиоксидантов с растительными продуктами питания. Их действие на организм обусловлено содержанием биологически активных веществ, таких как флавоноиды, которые позволяют молекулам сохранять свои функциональные способности, посредством инактивации свободнорадикальных механизмов. Данный процесс обусловлен передачей электронов между компонентами реакции для нейтрализации свободных радикалов [3].

Известно, что растения семейства яснотковые (Lamiaceae) рода шлемник (*Scutellaria*) обладают высокой антиоксидантной активностью. Наиболее известными растениями рода шлемник являются шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis*) и шлемник обыкновенный (*Scutellaria galericulata*), которые обладают богатым биохимическим составом. Из сырья этого рода идентифицировано более 60 флавоноидов. Согласно литературным данным, наиболее известными активными компонентами растительного сырья шлемника являются полифенольные соединения, такие как байкалин, байкалеин и вогонин, которые играют важную роль в инактивации свободных радикалов. Поэтому подробные исследования, направленные на изучение антиоксидантной активности биологически активных веществ сырья рода шлемник, является актуальным для медицинской и фармацевтической наук [2].

Цель работы – провести обзор флавоноидов растительного сырья рода шлемник (*Scutellaria*), обладающих антиоксидантной активностью, и представить механизм их действия.

Основным и ценным видом биологически активных веществ рода *Scutellaria* являются флавоноиды – их суммарное значение достигает 10–15 %, которые представлены такими химическими соединениями, как: байкалин (1), байкалеин (2) (рис. 1), 5,6-дигидрокси-7-метоксифлавонон (3), скутеллярин (4) (рис. 2), 5,6,7-тригидрокси-4'-метоксифлавонон (5), ороксиллин А (6) (рис. 3), тенаксин II (7), вогонин (8) (рис. 4), которые в результате биохимических процессов могут гидролизоваться на агликоны и глюконовую кислоту [6].

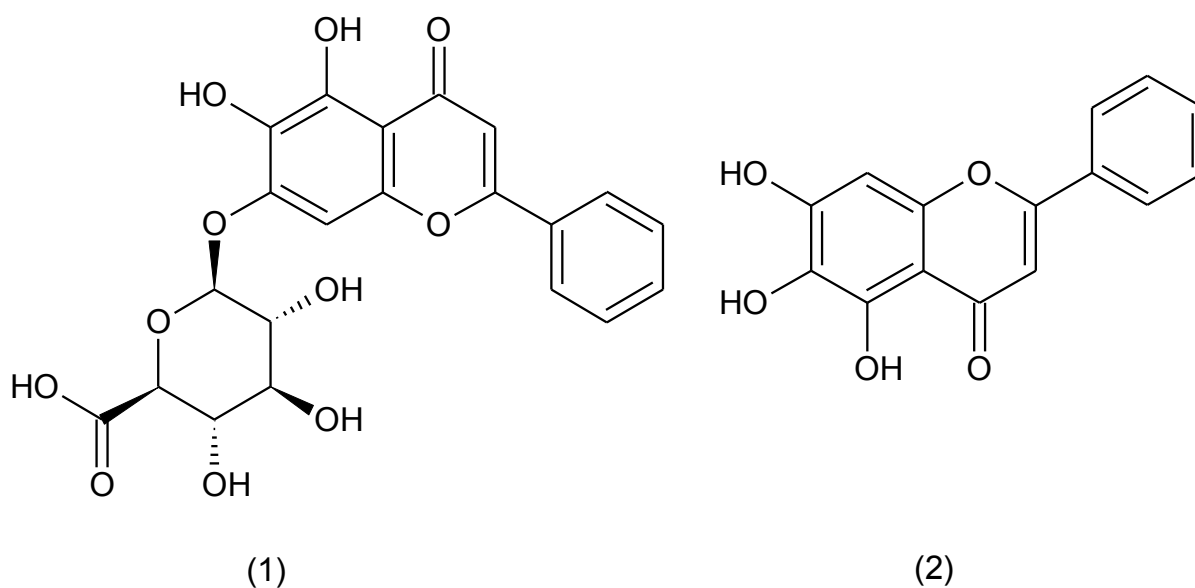


Рис. 1. Химическая структура байкалина (1) и байкалеина (2)

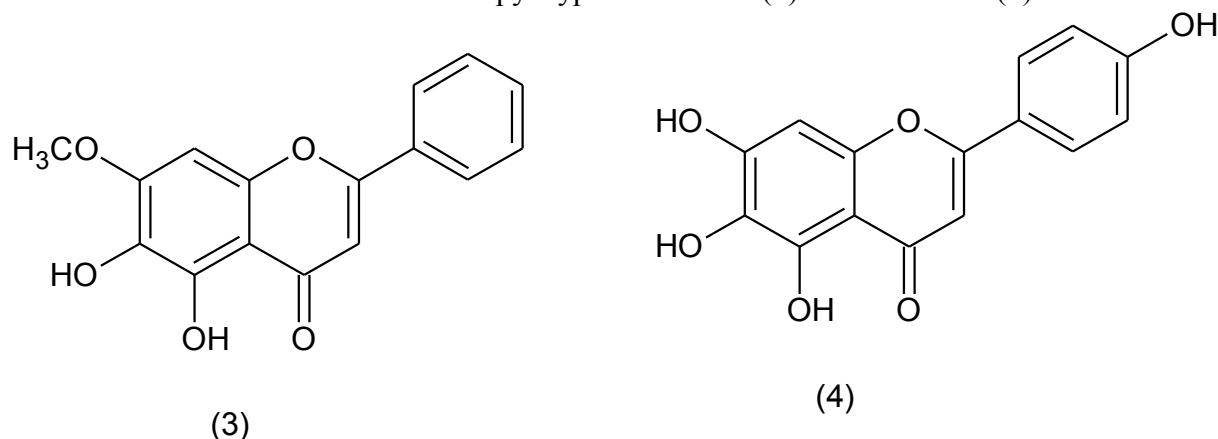


Рис. 2. Химическая структура 5,6-дигидрокси-7-метоксифлавонона (3) и скутеллярина (4)

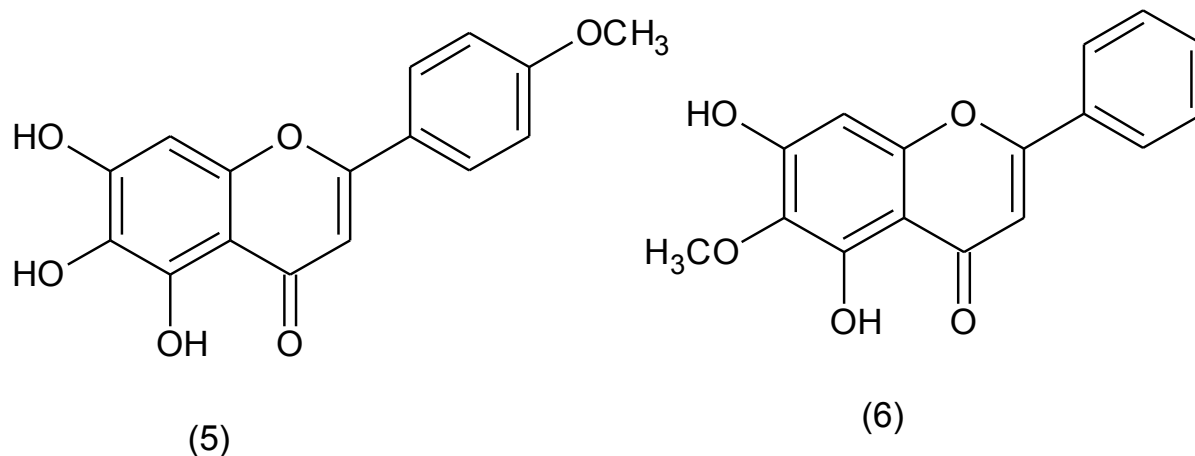


Рис. 3. Химическая структура 5,6,7-тригидрокси-4'-метоксифлавона (5), ороксилина А (6)

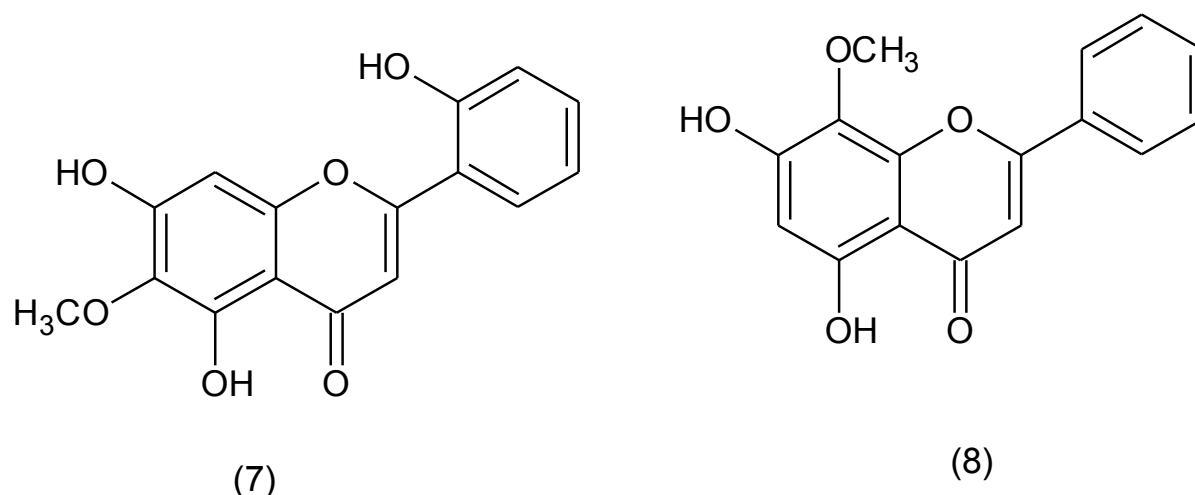


Рис. 4. Химическая структура тенаксина II (7) и вогонина (8)

Содержание в системном кровотоке флавоноидов показывает степень их биодоступности для организма человека и в редких случаях достигает 20 %. Большинство флавоноидов обладает антирадикальными свойствами, посредством их участия в окислительно-восстановительных процессах гемолитического типа в качестве доноров электрона. Восстановительная способность флавоноидов заключается в отдаче электрона акцептору и переходе в свою окисленную форму – флавоксильный радикал. Важно отметить, что степень антирадикальной активности напрямую зависит от химической структуры флавоноида [12; 14]. В практических исследованиях в качестве способа оценки радикал-ингибирующей способности используется сравнение активности со стандартным веществом тролоксомом, который является синтетическим аналогом витамина Е. Количественно оценивается антирадикальная активность, измеренная в тролокс-эквивалентах ТЕАС. Представленная оценка позволяет выявить, какие структурные компоненты оказывают большую антирадикальную активность. Самыми востребованными являются флавоноиды, имеющие высокие показатели ТЕАС и редокс-потенциала [4].

Все флавоноиды вне зависимости от ед. ТЕАС являются хорошими восстановителями, что и обуславливает их антиоксидантное действие в условиях оксидативного стресса организма. Субстратом для окисления обычно выступают незаменимые элементы пищи (белки, жиры и углеводы). Сам процесс заключается в генерировании свободных высокоактивных радикалов и нерадикальных частиц, которые содержатся в организме в качестве активных форм кислорода (АФК). В результате биохимических процессов восстановления кислорода с субстратов образуются две молекулы воды [8].

Использование фитопрепаратов, содержащих флавоноиды, позволяет защитить организм от разного рода физиопатологических ситуаций, когда АФК находятся в избытке, и для их нейтрализации необходимы антиоксиданты. Реализация антиоксидантного действия флавоноидов в организме человека может происходить в результате ингибирования образовавшихся молекул АФК или путём снижения активности ферментного состава, ингибирующего действие АФК [13].

Авторами экспериментально установлено, что флавоноиды являются восстановителями пероксильных радикалов, поэтому довольно эффективны в процессе ингибирования липидной пероксидации. Важно учитывать, что химический состав, положение связей ионов металлов с флавоноидами, сочетание оксогрупп и гидроксильных групп в основном составе изменяет антиоксидантную активность исследуемого флавоноида [11]. Поэтому стехиометрическое строение флавоноида и его активность зависят от расположения кислородсодержащих заместителей, которые обеспечивают многофункциональность механизма их действия. Анализ литературных данных позволяют расширять методику диагностики ряда заболеваний, вызванных оксидативным стрессом. Патология сердечно-сосудистой системы и бронхолегочных заболеваний связана с пероксидным окислением липидов, для устранения которого организму человека необходимы антиоксиданты [6].

Изучено, что экстракт шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*, 1 мг / мл) может защищать кардиомиоциты *in vitro* от умеренной гипоксии, ишемии / реперфузии и воздействия антимицина А, снижая гибель клеток с 47–49 до 23–26 % за счёт поглощения АФК [10].

Байкалеин, байкалин и вогонин проявляют мощную антиоксидантную активность, поглощая пероксинитрит (ONOO^\cdot) и ингибируя ONOO -опосредованное образование нитротирозина в эндотелиальных клетках со значениями концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) 0,71–6,70 мкМ, активность которых была сопоставима с пеницилламином (3,75 мкМ) [5]. Байкалеин и байкалин проявляют антиоксидантную активность в отношении гидроксильного радикала, радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил и алкильного радикала со значениями IC_{50} 10–32 мкМ. Байкалеин (50 мкМ) также проявлял антиоксидантную активность на модели ишемии / реперфузии кардиомиоцитов, снижая последующую гибель клеток с 52,3 до 29,4 % [8].

Вогонин, вонозид и байкалеин могут ингибировать FeSO_4 -Cys-индуцированное перекисное окисление липидов гомогената печени. Они показали сильный цитопротекторный эффект на вызванное H_2O_2 окислительное повреждение эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Было обнаружено, что этанольный экстракт *Scutellaria baicalensis* ингибирует фосфорилирование гистона $\gamma\text{H}_2\text{AX}$, индуцированное H_2O_2 , а также может восстанавливать потерю потенциала митохондриальной мембраны под действием H_2O_2 и обладает активностью по улавливанию продукции АФК в клетках [10]. Что ещё более важно, экстракты рода *Scutellaria* блокируют окислительный стресс, активируя сигнальный путь. Ядерный фактор – фактор 2, связанный с эритроидом 2 / гемоксигеназа 1 (Nrf2/НО-1), – необходим для возможности ингибирования повреждения ДНК и клеток, вызванный H_2O_2 . Антиоксидантная активность смеси полифенолов из всех частей сырья рода *Scutellaria* выражена в большей степени. Корень обладает самой высокой антиоксидантной активностью, за ним следуют лист, стебель и цветок [12]. Гидрогель байкалин / плуроник F127 обладает отличной совместимостью с клетками и устойчивостью к окислительному стрессу, вызванному активными формами кислорода, и ускоряет заживление ран. Таким образом, сырье рода *Scutellaria* обладают сильным антиоксидантным действием и может косвенно оказывать защитное действие клетки [14].

Исследования с использованием байкалина, выделенного из этанольного экстракта *Scutellaria baicalensis*, показали, что его антиоксидантная активность превышает аналогичные эффекты от введения других антиоксидантов, включая витамины E, A и C [5].

Применение в качестве антиоксидантов ЛРС, на примере рода *Scutellaria*, позволяет помочь организму человека справиться с оксидативным стрессом. Высокая активность физиологической антиоксидантной системы человека не всегда способна справиться с патологическим процессом. Именно в таких случаях необходимо использование препаратов, обладающих антиоксидантным действием, полученным из природных источников. Благодаря разнообразному составу флавоноидов растения рода *Scutellaria* являются перспективным растительным сырьем для использования в медицинской практике. В перспективе данное растительное сырье может стать аналогом многих лекарственных препаратов применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, сопровождающихся усилением свободнорадикальных механизмов.

Список литературы

1. Курьянова, Е. В. Холинэстеразная активность плазмы крови и её изменения при введении альфа-токоферола и остром стрессе / Е. В. Курьянова, А. В. Трясучев // Естественные науки. – 2018. – № 4 (65). – С. 36–43.
2. Уранова, В. В. Определение содержания флавоноидов в растительном сырье Шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*), произрастающего на территории Астраханской области / В. В. Уранова, Н. А. Ломтева, М. А. Кайсарова // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 69–1. – С. 101–104.

3. Arjmandi, B. H. A combination of *Scutellaria baicalensis* and *Acacia catechu* extracts for short-term symptomatic relief of joint discomfort associated with osteoarthritis of the knee / B. H. Arjmandi, L. T. Ormsbee, M. L. Elam et al. // *Journal of medicinal food*. – 2014. – Vol. 17. – P. 707–713.

4. Gao, Z. H. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi / Z. H. Gao, K. X. Huang, X. L. Yang et al. // *BBA-Gen Subjects*. – 1999. – Vol. 1472 (3). – P. 643–650.

5. Kim, D. H. Cytoprotective mechanism of baicalin against endothelial cell damage by peroxynitrite / D. H. Kim, K. H. Cho, S. K. Moon et al. // *Journal Pharm Pharmacol*. – 2005. – Vol. 57. – P. 1581–1590.

6. Kuryanova, E. V. Heart Rate Variability Changes in Random-Bred Male Rats during Transition into Anesthetic Sleep under Stimulation of Central Neurotransmitter Systems / E. V. Kuryanova, A. V. Tryasuchev, V. O. Stupin et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 170 (5). – P. 585–589.

7. Lee, S. Determination of polyphenol components of Korean *Scutellaria baicalensis* Georgi using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: contribution to overall antioxidant activity / S. J. Lee, J. S. Jin, S. C. Shin // *Journal of Functional Foods*. – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 1741–1750.

8. Liu, G. Injectable baicalin / F127 hydrogel with antioxidant activity for enhanced wound healing / G. Liu, Z. Bao, J. Wu // *Chinese Chem Lett*. – 2020. – Vol. 31. – P. 1817–1821.

9. Polier, G. Targeting CDK9 by wogonin and related natural flavones potentiates the anti-cancer efficacy of the Bcl-2 family inhibitor ABT-263 / G. Polier, M. Giaisi, R. Kohler et al. // *Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136. – P. 688–698.

10. Seo, O. N. Determination of polyphenol components of Korean *Scutellaria baicalensis* Georgi using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: contribution to overall antioxidant activity / O. N. Seo, G. S. Kim, Y. H. Kim et al. // *Journal Funct. Foods*. – 2013. – Vol. 5. – P. 1741–1750.

11. Shao, Z. H. Baicalein attenuates oxidant stress in cardiomyocytes / Z. H. Shao, T. V. Hoek, Y. Qin et al. // *Am Journal Physiol Heart Circ Physiol*. – 2002. – Vol. 282. – P. 999–1006.

12. Shao, Z. H. Extract from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuates oxidant stress in cardiomyocytes / Z. H. Shao, C. Q. Li, T. V. Hoek et al. // *Journal Mol Cell Cardiol*. – 1999. – Vol. 31. – P. 1885–1895.

13. Wang, M. H. A new antioxidant flavone glycoside from *Scutellaria baicalensis* Georgi / M. H. Wang, L. Z. Li, J. B. Sun et al. // *Nat Prod Res*. – 2014. – Vol. 28. – P. 1772–1776.

14. Yoon, J. J. Protective effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi against hydrogen peroxide-induced DNA damage and apoptosis in HaCaT human skin keratinocytes / J. J. Yoon, J. W. Jeong, E. O. Choi et al. // *EXCLI Journal*. – 2017. – Vol. 16. – P. 426–38.

References

1. Kuryanova, E. V., Tryasuchev A. V. Kholinesteraznaya aktivnost plazmy krovi i eyo izmeneniya pri vvedenii alfa-tokoferola i ostrom stresse [Plasma cholinesterase activity and its changes upon administration of alpha-tocopherol and acute stress]. *Yestestvennye nauki* [Natural Sciences], 2018, no. 4 (65), pp. 36–43.

2. Uranova, V. V., Lomteva N. A., Kaysarova M. A. Opredelenie sodержaniya flavonoidov v rastitelnom syre Shlemnika baykalskogo (*Scutellaria baicalensis*), proizrastayushhego na territorii Astraxanskoj oblasti [Determination of the content of flavonoids in plant raw materials of *Scutellaria baicalensis* growing in the Astrakhan region]. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya* [Trends in the development of science and education], 2021, no. 69–1, pp. 101–104.

3. Arjmandi, B. H., Ormsbee L. T., Elam M. L. et al. A combination of *Scutellaria baicalensis* and *Acacia catechu* extracts for short-term symptomatic relief of joint discomfort associated with osteoarthritis of the knee. *Journal of medicinal food*, 2014, vol. 17, pp. 707–713.
4. Gao, Z. H., Huang K. X., Yang X. L. et al. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *BBA-Gen Subjects*, 1999, vol. 1472 (3), pp. 643–650.
5. Kim, D. H., Cho K. H., Moon S. K. et al. Cytoprotective mechanism of baicalin against endothelial cell damage by peroxynitrite. *Journal Pharm Pharmacol*, 2005, vol. 57, pp. 1581–1590.
6. Kuryanova E. V., Tryasuchev A. V., Stupin V. O. et al. Heart Rate Variability Changes in Random-Bred Male Rats during Transition into Anesthetic Sleep under Stimulation of Central Neurotransmitter Systems. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2021, vol. 170 (5), pp. 585–589.
7. Lee, S., Jin J. S., Shin S. C. Determination of polyphenol components of Korean *Scutellaria baicalensis* Georgi using liquid chromatography–tandem mass spectrometry: contribution to overall antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*, 2013, vol. 5 (4), pp. 1741–1750.
8. Liu, G., Bao, Z., Wu, J. Injectable baicalin/F127 hydrogel with antioxidant activity for enhanced wound healing. *Chinese Chem Lett.*, 2020, vol. 31, pp. 1817–1821.
9. Polier, G., Giaisi M., Kohler R. et al. Targeting CDK9 by wogonin and related natural flavones potentiates the anti-cancer efficacy of the Bcl-2 family inhibitor ABT-263. *Int. J. Cancer*, 2015, vol. 136, pp. 688–698.
10. Seo, O. N., Kim G. S., Kim Y. H. et al. Determination of polyphenol components of Korean *Scutellaria baicalensis* Georgi using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: contribution to overall antioxidant activity. *Journal Funct. Foods*, 2013, vol. 5, pp. 1741–1750.
11. Shao, Z. H., Hoek T.V., Qin Y. et al. Baicalein attenuates oxidant stress in cardiomyocytes. *Am. Journal Physiol Heart Circ Physiol.*, 2002, vol. 282, pp. 999–1006.
12. Shao, Z. H., Li C. Q., Hoek T. V. et al. Extract from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuates oxidant stress in cardiomyocytes. *Journal Mol Cell Cardiol.*, 1999, vol. 31, pp. 1885–1895.
13. Wang, M. H., Li L. Z., Sun J. B. et al. A new antioxidant flavone glycoside from *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Nat. Prod. Res.*, 2014, vol. 28, pp. 1772–1776.
14. Yoon, J. J., Jeong J. W., Choi E. O. et al. Protective effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi against hydrogen peroxide-induced DNA damage and apoptosis in HaCaT human skin keratinocytes. / *EXCLI Journal*, 2017, vol. 16, pp. 426–38.