

УДК: 615.322:615.454.1:618.19–002

ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКТУ ХМЕЛЮ ШИШОК ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ

Зуйкіна С. С., Вишневська Л.І., Бавикіна М. Л.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Мастопатія – доброякісне захворювання молочної залози, що характеризується порушенням гормонального фону і появою фіброзно-кістозних утворень. Часто мастопатію називають хворобою ХХІ століття. За даними статистики дане захворювання діагностується у 30 – 60 % жінок дітородного віку. А після 40 років кожна друга жінка страждає на цю недугу. Доведено, що на фоні мастопатії онкологічні захворювання (в тому числі рак молочної залози) зустрічаються в 3 – 5 разів частіше [2].

За наявності проліферації в молочній залозі мастопатію відносять до передракових станів, а тому рання діагностика і своєчасне правильно підібране лікування грають вирішальні роль в збереженні здоров'я жінки.

В даний час для лікування мастопатії застосовується великий ряд препаратів різних груп, спрямованих на пригнічення процесу розростання фіброзно-кістозних утворень шляхом відновлення гормонального фону, що виявляється в заповненні дефіциту прогестерону та ліквідації надлишку естрогенів.

На особливу увагу заслуговує велика група лікарських рослин, що містить в своєму складі фітоестрогени – природні речовини, здатні регулювати гормональний баланс в організмі, та, за рахунок природного походження, не спричиняють негативні наслідки, що зазвичай, супроводжує лікування синтетичними гормональними препаратами [6].

Одним з представників, що містить в своєму складі фітогормони є хмель звичайний (*Humulus lupulus L.*) – рослина родини коноплевих (*Cannabaceae*). Фармакопейною сировиною є хмелю шишки [1].

Флавоноїди хмелю, що відповідають за гормональну активність, належать до різних хімічних груп: флавонів, ізофлавонів, флавонолів, флаванонів, халконів, антоціанідинів. Загальний вміст флавонолів (у перерахунку на рутин) у хмелі різного походження коливається від 0,14 до 0,85 % (залежно від маси абсолютно сухої речовини). Основним флавоноїдом хмелю є ксантогумол, вміст якого становить 0,3-1 % від сухої маси [5].

В екстрактах хмелю виявлені естрогенні (типу естрону, естрадіолу й естріолу) та андрогенні (типу андростерону) гормоноподібні сполуки. Найбільша кількість сумарних естрогенів (34,8 мг %) і андрогенів (0,96 мг %) міститься у вуглекислих екстрактах хмелю. Дослідження останніх років показують, що естрогенна активність хмелю пов'язана з ізопренільованими флавоноїдами. 8-ізопренілнarinгенін, що міститься в шишках хмелю, є одним із найбільш активних фітоестрогенів [4].

Ізопренільовані флавоноїди утворюються в тканинах рослин під впливом ферментів ізопренілтрансфераз.

Деякими авторами доведено, що екстракти, отримані з шишок хмелю, володіють комбінованою естрогенною і хіміопротективною активністю проти

раку, мають репаративну, протівиразкову, антиоксидантну, антицитолітичну, мембраностабілізуювальну й антимікробну активність [2].

З огляду на комплексний підхід до лікування мастопатії, у хмелі виявлено 20 – 70 мг % токоферолів (вітамін Е), зокрема і 10 – 55 мг % α -токоферолу – найбільш фізіологічно активного компонента, роль якого в терапії мастопатії не можливо не відмітити.

Як показують медичні дослідження, виникнення онкологічних захворювань пов'язане, здебільшого, з ураженням клітин ДНК, що проходить під дією вільних радикалів. Токоферол, завдяки своїм потужним антиоксидантним властивостям, проявляє протираковий ефект, допомагаючи у боротьбі з вільними радикалами. Його ефективність при гормональних порушеннях пов'язана з підсиленням активності прогестерону, що призводить до зменшення розростання фіброзної тканини, пригнічення запального процесу, що протікає у тканинах молочної залози. Вітамін Е вважають «вітаміном молодості», який сприяє відновленню нормального стану шкіри завдяки посиленню синтезу колагену, що важливо для регенерації тканин молочної залози, що зазнали механічних пошкоджень різної етіології: неправильне грудне вигодовування немовлят, травми та ін. [3].

Мета роботи. Проведення фармакотехнологічних досліджень ЛРС хмелю звичайного та дослідження параметрів екстракції сировини з метою розробки складу комбінованого гелю для лікування мастопатії та профілактики злоякісних новоутворень в тканинах молочної залози.

На початку роботи були вивчені технологічні параметри вихідної сировини – шишок хмелю (табл. 1).

Таблиця 1

Основні технологічні параметри шишок хмелю

Технологічний параметр	Одиниці виміру	Результати визначень
Вміст вологи	%	10,91 ± 0,29
Розмір часток	Мм	1,0-3,5
Вміст екстрактивних речовин	%	28,32 ± 0,89
Питома маса	г/см ³	1,397 ± 0,027
Об'ємна маса	г/см ³	0,671 ± 0,041
Насипна маса	г/см ³	0,201 ± 0,031
Пористість шару сировини	–	0,581
Порізність шару сировини	–	0,697
Вільний об'єм шару сировини	–	0,890

Примітка. $n = 5$.

Отримані значення технологічних параметрів характеризують шишки хмелю як сировину, що має низьку насипну масу (нижчу 0,3 г/см³) та високий

показник вільного об'єму шару. Результати досліджень були використані для розрахунків процесу екстракції і розробки технології рідкого екстракту шишок хмелю.

Враховуючи фізико-хімічні властивості біологічно активних речовин шишок хмелю, які мають потенційну естрогенну активність, першим завданням було вивчення впливу концентрації етанолу на їх кількісний вихід із сировини та визначення оптимальної концентрації етанолу як екстрагенту.

Методи дослідження. Екстрагування проводили етанолом у концентрації 40, 70 та 90 %, використовуючи одну серію сировини. Співвідношення сировина – екстрагент становило 1: 2, без урахування ступеня подрібнення сировини. В отриманих екстрактах визначали суму флавоноїдів та досліджували динаміку екстрагування БАР. Результати досліджень наведені на рис. 1.

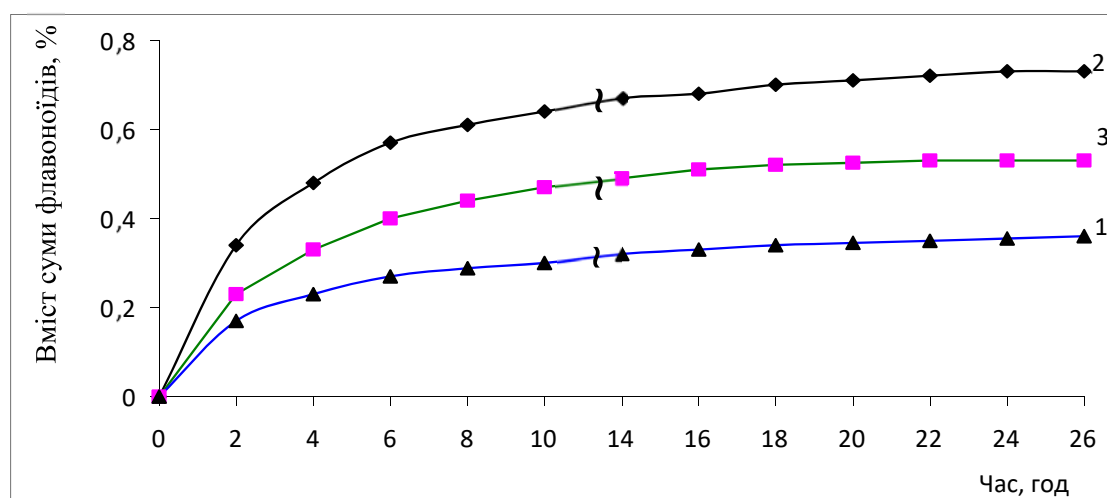


Рис. 1. Кінетичні криві виходу суми флавоноїдів із шишок хмелю в залежності від часу екстракції та концентрації етанолу: 1 – екстракція 95 % етанолом; 2 – екстракція 70 % етанолом; 3 – екстракція 40 % етанолом

Основні результати. Результати досліджень свідчать, що найкращий вихід суми флавоноїдів з шишок хмелю в екстрагент відбувається при використанні 70 % етанолу. Це зумовлено тим, що більшість флавоноїдів належать до середньо полярних сполук і саме до цієї групи належать речовини, які мають потенційну естрогенну активність (ксантохумол, ізоксантохумол та ін.). Період швидкої екстракції триває перші 6 – 8 год, система досягає рівноваги через 18 – 24 год.

Одним із важливих технологічних факторів, які можуть суттєво впливати на ефективність екстракції, є розмір часток рослинної сировини. Для подрібнення хмелю шишок використовували лабораторний роторний ножовий млин, який за конструкцією ідентичний промислового обладнання. Екстракти з фракціонованої сировини отримували методом мацерації впродовж 24 годин при співвідношенні сировина – екстрагент 1: 2. В отриманих витяжках визначали вміст екстрактивних речовин за показником сухого залишку та кількісний вміст суми флавоноїдів. За результатами досліджень найвищий показник сухого залишку у витяжках з шишок хмелю спостерігається для сировини з розміром часток менше 1 мм. Найбільший вихід флавоноїдів відбувається із сировини з розміром

часток від 1,0 до 3,5 мм, при цьому сухий залишок в отриманих витягах складає від 2,72 до 2,97 %.

Для вибору оптимального методу екстрагування були обрані найпоширеніші класичні методи екстрагування: мацерація з примусовою циркуляцією екстрагенту, перколяція та реперколяція. Окрім методу перемінним фактором був модуль екстракції (співвідношення сировина: готовий екстракт). Оскільки отримати рідкий екстракт шишок хмелю 1: 1 з урахуванням технологічних властивостей сировини (насипної маси, вільного об'єму шару) практично неможливо, модуль екстракції в дослідах становив 1: 2 та 1: 5.

Екстрагування методом мацерації проводили протягом 18 год з циркуляцією екстрагенту через кожні 3 год протягом 10 – 15 хв. При використанні методів перколяції та реперколяції час настоювання на кожній стадії екстракції складав 24 год. Застосовували реперколяцію, яку проводили в батареї з 3 перколяторів. Отримані витяги зливали, відстоювали при температурі 8 – 10 °С, фільтрували та визначали вміст суми флавоноїдів та гідроксикоричних кислот (табл. 2).

Таблиця 2

Результати дослідження екстракції та співвідношення сировина: екстракт на вихід БАР із хмелю шишок

Метод екстракції	Співвідношення сировина/екстракт	Вміст суми флавоноїдів, %	Вміст суми гідроксикоричних кислот, %
Мацерація з примусовою циркуляцією	1: 2	0,43 ± 0,02	0,25 ± 0,01
	1: 5	0,28 ± 0,02	0,18 ± 0,01
Реперколяція	1: 2	0,71 ± 0,03	0,46 ± 0,02
	1: 5	0,37 ± 0,02	0,34 ± 0,02
Перколяція	1: 2	0,62 ± 0,03	0,42 ± 0,02
	1: 5	0,35 ± 0,02	0,28 ± 0,02

Як свідчать дані табл. 2, більший вміст флавоноїдів та гідроксикоричних кислот спостерігається в рідких екстрактах шишок хмелю, отриманих методом реперколяції з модулем екстракції 1: 2.

Отже, оптимальними умовами отримання рідкого екстракту шишок хмелю є: використання екстрагенту етанолу 70 %, розмір часток рослинної сировини – від 1 до 3,5 мм, модуль екстракції – 1: 2, метод екстрагування – реперколяція, час настоювання – 24 год.

Висновки. 1. Обґрунтована можливість використання ЛРС хмелю звичайного при розробці складу комбінованого гелю для лікування мастопатії та профілактики раку молочних залоз.

2. Вивчені технологічні параметри вихідної сировини.

3. Запропоновано метод екстракції та параметри екстрагування для отримання рідкого екстракту хмелю шишок з максимальним вмістом фенольних сполук.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України/ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
2. Зуйкіна, С. С. Фітогормони в терапії мастопатії / С. С. Зуйкіна, Л. І. Вишневська // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали II Міжнар. наук.-практ. internet-конф. м. Харків, 21-23 берез. 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 116 – 117.
3. Шехавцова, К. А. Мягкие лекарственные средства в комплексной терапии мастопатии / К. А. Шехавцова, С. С. Зуйкина // Хабаршисы. Вестник. Т. 1., Республиканский научный журнал № 4 (77), 2016. – С. 19 – 21.
4. Щербаков, А. М. Апигенин ингибирует рост клеток рака молочной железы: роль ER α и HER2/neu / А. М. Щербаков, О. Е. Андреева. – Acta naturae Т. 7. № 3 (26) – 2015 С. 149 – 155.
5. Chromato-mass-spectrometry determination of volatile compounds in introvaginal combined gel on the basis of extract of hop cones / L. I. Vyshnevskaya, M. L. Bavykina, V. A. Megalinskiy, O. S. Sinitsina, S. S. Zuikina // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – № 6(6). – P. 39 – 42.
6. Mourouti N., Panagiotakos D.B. // Maturitas. 2013. V. 76. № 2. P. 118 – 122.