

ИВАН-ЧАЙ: от мифов к реалиям

А.С. Садовский, кандидат химических наук,
И.А. Соколов, кандидат исторических наук

Если ты хочешь понять что-либо, узнай, как оно возникло.
Борис Фёдорович Поршнев

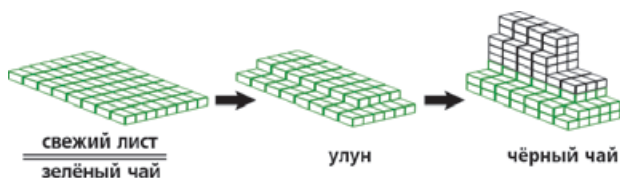
НАЧАЛО ХИМИИ

В условиях малой изученности биохимии кипрея (иван-чая) и существования разнообразных сведений об иван-чае, не всегда вызывающих доверие у людей, скептически относящихся к разнообразной мифологии, представляется особенно важным собрать воедино те крупницы научной информации, которые содержатся в различных исследованиях ученых. Не давая оценки целям тех или иных исследований, остановимся лишь на «рациональных зернах», которые удалось в них обнаружить и составить представление о химии иван-чая. К числу подобных работ можно отнести, например, диссертацию на соискание ученой степени кандидата технических наук, защита которой состоялась в 2014 году в Екатеринбурге [1]. В ней, возможно, впервые были приведены характеристики химического состава ферментированного кипрея. Они отрывочные, мало что дают. Однако можно считать, что начало серьезному исследованию этого продукта, положено.

Недавно стали доступны результаты и более подробных, систематизированных исследований процесса ферментации кипрея. Их провели сотрудники Института природных ресурсов Финляндии Luke и Санкт-Петербургского института фармации [2]. Так что появилась уже некая реальная основа для понимания состояния дел в области объективного изучения свойств иван-чая, которая позволит если не прекратить, то по меньшей мере существенно сократить масштабы распространения сомнительной информации о составе и пользе ферментированного кипрея.

Попробуем сравнить два растения – Камелию китайскую, т.е. чай, и Кипрей узколистный. Они оба богаты полифенолами и ферментами, ускоряющими окислительные превращения первых. Полифенолы – соединения, содержащиеся в структуре бензольные кольца с несколькими ОН-группами. Качественный состав, однако, у сравниваемых нами растений различен. В зеленом чае на фоне танинов (они же дубильные вещества) основу полифенолов составляют катехины. А в кипрее последние отсутствуют.

Тем из вас, кто не захочет разбираться с химическими формулами, мы попытаемся научно-популярно всё объяснить на картинках, а интересующиеся найдут детали по приведенным ссылкам. Низкомолекулярные катехины в зеленом чае составляют от сухой массы 7–10%, а от суммарного количества полифенольной фракции – 95% [3]. На схеме (Рис. 1а) они показаны зелеными кубиками. Если ферментацию остановить на полпути, то получится чай типа «улун» (см. схему),



Принципиальная схема ферментации чая

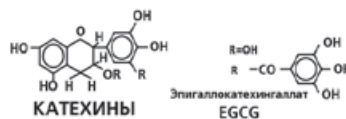


Рис. 1а

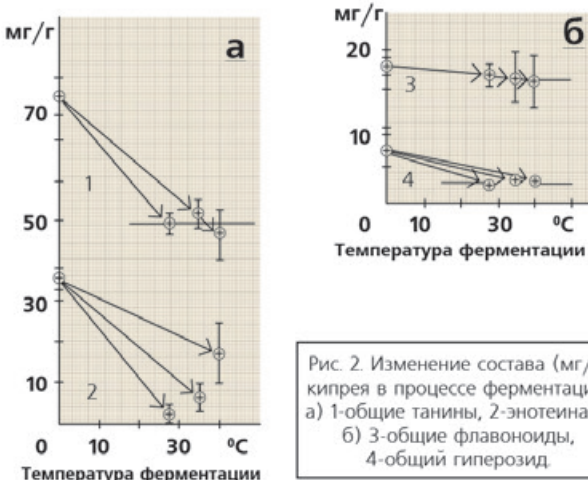


Таблица 1. Изменение в составе за 2,5-летний период хранения [2]

	Кипрей	
	Неферментированный	Ферментированный
Общие танины	Без изменения (1–2%)	
Общие флавоноиды	Увеличение на 47%	Без изменения
Гиперозид	Увеличение на 100%	Снижение до 1,7 мг/г
Эпигаллокатехингаллат	Снижение на 14%	Снижение на 66%

¹ Если ферментации подвергнуть высушенный или аптечный кипрей, возникнет такой же аромат. А вот после его ферментации в естественных условиях аромат совсем иной – «запах тайги (леса)». У заваренного без молока бурятского улаажаргын сайя приятный, нейтральный вкус. Аромат, как и настой, не крепкий.

в его составе уже появятся спаренные катехины в различных сочетаниях. На образование таких «димеров» идет около 2/3 исходных «мономерных» катехинов [3]. В чёрном чае их остаётся совсем немного (0,5%), а на передний план выступают большие блоки-олигомеры, которые и определяют цвет, вкус и запах конечного продукта [4]. На схеме они показаны черным цветом. Другие полифенолы также претерпевают окислительные превращения, но их немного.

В ходе поиска оптимального режима ферментации был определен химический состав иван-чая при разной температуре процесса. Вкратце вся технология сводилась к традиционной последовательности стадий [2]:

- Сбор побегов.
- Завяливание: ночь (12 часов) при комнатной температуре.
- Измельчение.
- Упаковка в пластиковые ящики.
- Ферментация: при комнатной температуре или в сушильной камере 35–40 °С, в течение 24-36 ч. Ферментацию заканчивали, когда приятный запах «трубочного табака», сменявший запах «зелени хлорофилла» перестает усиливаться, а также прекращается изменение цвета на более темный¹.
- Сушка при 40 °С с вентиляцией.

Данные по ферментации приведены на рис. 2. Помимо усредненных значений здесь указаны пределы для образцов, собранных в разных фазах, – листообразования и бутонизации. Следует пояснить условность построения графиков, в которых отсутствует вторая координата – время ферментации, значение которого в отчете [2] не указано. Начальная точка, от которой проведены стрелки, соответствует нулевому времени, а не только температуре.

Из анализа данных следует, что усредненный состав получаемого иван-чая по общим танинам и флавоноидам стремится в первом приближении к неким пределам. Для гиперозида это выражено более четко, причём именно ему принадлежит основной вклад в падение содержания флавоноидов. Содержание энетеина В отличается значительным непостоянством.

Разброс результатов по энетеину В логично объяснить его способностью помимо окислительных превращений, катализируемых специфическими ферментами, претерпевать иные, назовём их побочными. Побочные превращения присущи и флавоноидам кипрея, в рассмотренных случаях они просто не проявились. На побочные превращения энетеина В и гиперозида указывает характер изменения химического состава кипрея и иван-чая во время хранения (см. таблицу 1).

Нечто подобное, очевидно, происходит при медленной естественной ферментации кипрея, но об этом говорить ещё рано.

В другой работе появилось прямое подтверждение изложенной концепции. При обследовании популяции кипрея в Литве обнаружили, что после сушки содержание энетеина В снижалось в 1,2–5 раз, а рутин, выбранного в качестве опорного флавоноида, в 1,1–2,2 раза (в обе стороны) [5]. В качестве иллюстрации приведем данные для одного из восьми исследованных в этой работе образцов. На диаграмме рис. 3 сопоставлены величины пиков, детектируемых на жидкостном хроматографе (разница в содержании воды учтена).

Подчёркнём, это первое различие в химии ферментации кипрея и чая: состав свежего листа и товарного зеленого чая практически одинаков. Другое различие обусловлено тем, что полифенолы кипрея представлены не катехинами, а танинами. Из них 90% (включая и энетеин В,) относятся к группе эллаготанинов. Название – производное от эллаговой кислоты, высвобождаемой при их гидролизе. В образцах кипрея, с которыми исследовали ход ферментации [2], суммарное содержание танинов в среднем составляло 8%, из них 50% пришлось на энетеин В (см. рис. 2а, ось ординат).

Для эллаготанинов кипрея «мономерной» единице соответствует структура теллимаграндина, она показана на схеме рис. 4 (n = 1), но «живого» мономера в кипрее нет. Его на-

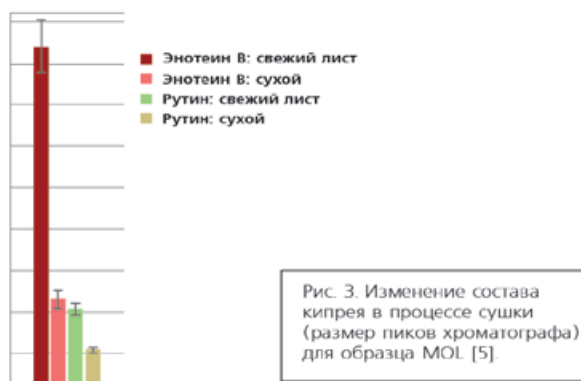


Рис. 3. Изменение состава кипрея в процессе сушки (размер пиков хроматографа) для образца MOL [5].

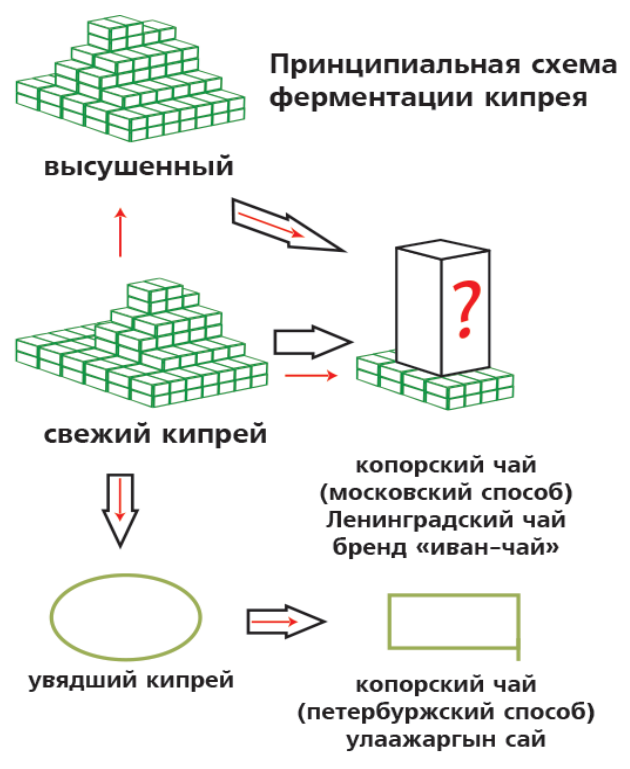
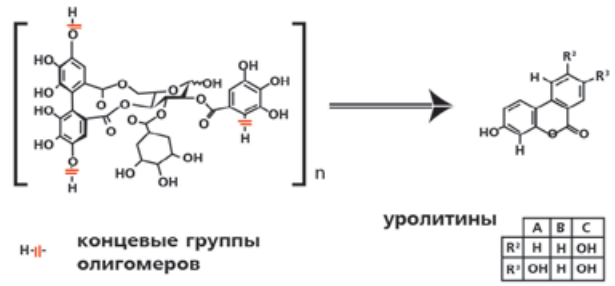


Рис.16

Таблица 2. Распределение полифенолов по разным морфологическим группам кипрея узколистного [13].

Морфологическая группа	Общие фенолы, мг/г ^а	Флавоноиды, мг/г ^б	Таннины, мг/г ^в	Антоцианы, мг/г ^г
листья	252.46±9.9	43.52±0.87	203.86±3.66	229.84±6.90
цветки	237.86±9.75	82.58±1.65	135.97±2.58	2073.21±66.34
стебли	129.54±5.18	10.74±0.21	64.02±1.15	147.73±4.88

^а в пересчете на талловую кислоту; ^б в пересчете на миквелянин; ^в в пересчете на энетеин В; ^г в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид.

звание связано с североамериканским растением Теллима крупноцветковая — *Tellima grandiflora*, но и там он отсутствует, а есть лишь прекурсор — заготовка, которая в ходе ферментативного окисления переходит в теллимаграндин.

Димер (энотеин В, $n = 2$) и тример (энотеин А, $n = 3$) сначала были обнаружены у родственника кипрея — Ослинника двулетнего (*Oenothera biennis*) из рода Кипрейных, отсюда и название. Но теллимаграндина нет и здесь. Так что кипрей вовсе не исключение, а скорее совпадение. Недавно финские исследователи из университета в Турку, используя современную аналитическую технику, расширили перечень элаготанинов кипрея и ослинника с установленным строением, доведя для них фактор n до 7 [6,7]. С учетом этих данных можно построить модель элаготанинов свежего листа кипрея, показанную на схеме рис. 1б. Теллимаграндин вдвое больше эпигаллокатехингаллата (см. рис. 1а). Поэтому на рис. 1б для кипрея размер кубиков несколько увеличен.

На схеме отражены различия в составе свежего и высушенного кипрея, обусловленные протеканием побочных превращений, не характерных для чайного листа. Для случаев, где предварительно растительные клетки не разрушаются, стрелки ферментативного и побочных процессов объединены. Увядавший кипрей и улаажаргын сай показаны чисто символически. В отличие от бадана, претерпевшего ферментацию на корню [8], для такого же кипрея сведения о химическом составе отсутствуют.

Из сопоставления картинок рис. 1 а) и б) видно: «архитектура» полифенолов чая и кипрея довольно разная. Но дело не только в ней, а главное в «кирпичиках», о чем пойдет речь далее.

ХАНЕРОЛ. ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕМЫ

Из кипрея узколистного ещё в советское время был разработан противоопухолевый препарат «ханерол» (с ним созвучно одно из двух употребляемых научных названий кипрея *Chamaenerium angustifolium*). О нём до последнего времени в статьях и в сетях можно было встретить лишь краткие упоминания. Такая скрытность, очевидно, вызвана некой интригой, которая недавно нашла отражение в докладе группы отечественных авторов [9], а именно, в «субъективной оценке ряда руководителей онкологической службы страны в отношении некоторых научных разработок ряда фитопрепаратов». В их числе значится и ханерол. Наше сопоставление кипрея и обычного чая было бы не полным без ханерола, так как чайные катехины также обладают противоопухолевой активностью, в частности, при аденоме и раке простаты [10, 11].

Ханерол первоначально получали путем сублимационной сушки, а потом сырьем для него стал служить водный экстракт из высушенных цветков кипрея. Цветки содержат примерно вдвое меньше элаготанинов, чем листья, но вдвое больше флавоноидов. А вот антоцианов (окрашенных полифенолов) здесь больше на порядок (см. табл. 2). Так что в московском Всероссийском институте лекарственных и ароматических растений для облегчения технологии пришлось специально культивировать кипрей-альбинос с белыми соцветиями [13]. В цветах содержание олигомеров с $n = 2,4,5$ примерно такое же, как в листьях, триммера — вдвое меньше, а вот олигомеров с $n = 6,7$ — в 3–4 раза больше [7]. Так что графическая модель аптечного кипрея качественно подойдет и для ханерола.

Некоторое сходство между объектами сравнения заключается в том, что наибольшей противоопухолевой активностью обладают архитектурные модули наших образцов: энотеин В и галлат эпигаллокатехина (см. рис. 1а, причём EGCG составляет 3/4 катехинов зеленого чая [3]). Фармацевтические свойства EGCG и механизм его действия довольно хо-

рошо известны и подтверждены клиническими исследованиями. У энотеина В выявлен целый спектр привлекательных свойств, но они изучены неполно, только на молекулярном и клеточном уровне (in vitro) или на лабораторных животных (in vivo) [14]. Однако, нам и не потребуется много информации о предполагаемой активной фармацевтической субстанции ханерола.

Как можно понять, «... Доклиническое и клиническое исследование ханерола (0,05 мг в ампулах для инъекций) в дозе 7 мг ежедневно в течение 20 дней показало целесообразность дальнейшего углубленного изучения этого препарата» [9]. Выходит, в день приходилось вскрывать по 120 ампул на пациента. Для опытов на мышах такая мелкая «расфасовка» была вполне приемлема. «... В результате испытаний на лабораторных животных, было доказано, что противоопухолевая активность принадлежит собственно ханеролу, а не его продуктам распада <...> У лабораторных животных все положительные результаты получены при внутрибрюшинном введении. А вот внутривенное и внутриартериальное введение препарата ведет к нежелательным последствиям. Ханерол при введении в вену, либо в артерию вызывает резкое нарушение микроциркуляции в различных органах с тромбозом капилляров, склеиванию эритроцитов (т.к. содержит лектины, или фитогемогглютинины, т.е. вещества, вызывающие прилипание форменных элементов крови) и очагами кровоизлияний, иногда приводящих к гибели животных...» Очевидно, результаты клинических исследований были схожими, чем и можно объяснить многое в истории ханерола.

В работе [15] спиртовые экстракты из шести десятков растений, употребляемых в народной медицине, протестиро-



Рис.5. Белый кипрей (альбинос)

вали на токсичность. При этом были выделены две малочисленные группы, для которых отсутствовала корреляция тестов токсичности *in vivo* (на животных) и *in vitro*. Противоопухолевая активность кипрея была высокой, но он попал в ту группу, в которой неядовитые растения оказывались по тестам токсичными. Такая ситуация объяснима тем, что токсичные вещества кипрея нейтрализуются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) или вовсе не всасываются в кровь. Отвлекаясь от токсичности, укажем, что энотеин В не всасывается в кровь и к тому же разлагается микробиотой кишечника на мелкие полифенолы: уролитины и проч. (см. рис 4). Эти свойства принципиально отличают громоздкий «кирпич» энотеин В от маленького – EGCG. У последнего отличная кишечная проницаемость, она хотя в меньшей степени, но сохраняется и для его димера. Так что дальнейшее сравнение энотеина В и EGCG для нас теряет смысл. Напары или настои аптечного кипрея скорее следует сравнивать с гранатовым соком, богатым эллаготанинами. Они также разлагаются в ЖКТ с образованием осколков, ещё сохраняющих в какой-то мере противоопухолевую активность, – эллаговую кислоту и уролитины [10, 16].

Энотеин В с иван-чаем (если он сохранился при ферментации) попадает в брюшную полость не из шприца, а, как говорят медики, *per os* – сразу в желудочно-кишечный тракт. Фармацевтический эффект далее будет зависеть от ряда факторов, в том числе, и от активности микрофлоры кишечника. Очевидно, подобным образом будут разлагаться и другие олигомеры, оказывая дополнительное воздействие на активность бактерий. На этот счет есть косвенные данные, полученные *in vitro* на биомассе из говяжьего желудка. Под действием олигомеров кипрея скорость переваривания субстрата монотонно снижалась в ряду $n = 2 \dots 7$ и далее полимер, а скорость разложения белков в биомассе была минимальна в присутствии олигомеров $n = 3,4$ [17].

Вернемся ещё раз к рис. 1а и 1б. Полифенолы чая и кипрея ферментируются различно: чайные катехины реагируют по последовательной схеме, а энотеин В – по параллельной. Исходных наиболее биоактивных мономерных единиц в черном чае почти не остается, и его лечебные противоопухолевые свойства, соответственно, ниже, чем у зеленого. Независимые превращения энотеина В свежего кипрея, наоборот, приводят к качественно сходному составу аптечного кипрея и иван-чая. Однако, при их домашнем употреблении собственно энотеин В не действует, а лечебный эффект определяется продуктами распада всей совокупности олигомеров. Тут уже надо разбираться с противоопухолевой активностью уролитинов и их содержанием в крови. Так что вполне вероятно, что фармацевтические качества аптечного кипрея и иван-чая в отношении опухолей простаты соизмеримы, т.е. греха большого и не будет, если строго не разграничивать целительные свойства ферментированного и неферментированного кипрея, главное, чтобы их не превозносить.

НАШИ РЕАЛИИ (2015–2017 ГГ.)

Современные травники (фитотерапевты) в упоминавшемся выше докладе [9] направляют наше внимание на то, что: «Было успешно защищено 5 кандидатских диссертаций о противоопухолевой и антиметастатической активности кипрея узколистного. <...> С момента получения препарата до момента выхода этой книги прошло более 30 лет. Где же ханерол?». В будущем они намерены что-то исправить, некоторый оптимизм им придаёт «тринятие рекомендаций Общественной палаты Российской Федерации по результатам общественных слушаний на тему: Разработка законодательной базы для развития иван-чайной отрасли в России и поддержка отечественных производителей иван-чая, 13 марта 2015 г. в Москве».

Что же касается исследований химиков, надо полагать, что на фоне активизации производства кипрея/иван-чая финансирование систематических научных исследований этого продукта позволит оградить его от недостоверной рекламы и безосновательного мифотворчества. ■

ЛИТЕРАТУРА

1. Фозилова В.В. Разработка и исследование потребительских свойств чайных напитков на основе кипрея узколистного. Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук. Екатеринбург, 2014 <http://nu.kemtipp.ru/stories/protects/45/%D0%94%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%20%D0%A4%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BE%D0%B9%20%D0%92%D0%92%20%2007.04.2014.pdf>
2. Kauppinen S., Galambosi B. Horsma, ruusujuuri, vuorenkilpi ja marjajiphlonia – yhteis-tutkimusta yrtyttotannon tueksi, Иван-чай, родиола розовая, бадан, черноплодная рябина – совместные исследования на благо выращивания пряных и лекарственных трав Luonnonvarakeskus, Helsinki 2016, 163 сmp.
https://jukuri.luke.fi/bitstream/handle/10024/537723/luke-luobio_48_2016.pdf?sequence=6
3. Yashin Ya., Nemzer B. V., Combet Emilie et al. Determination of the Chemical Composition of Tea by Chromatographic Methods: A Review Journal of Food Research; 2015, Vol. 4, No. 3, сmp. 56–88. <http://www.ccsenet.org/journal/index.php/jfr/article/view/45729>
4. Садовский А.С., Соколов И.А. Чайные двойники. Химия и жизнь, 2013, №5, сmp. 34–39. <http://school-collection.edu.ru/catalog/res/ed237fe9-d3a9-74e9-2dd9-83e779d0db9/view>
5. Kaškonien V., Stankevicius M., Drevinskas T. et al. Evaluation of phytochemical composition of fresh and dried raw material of introduced *Chamerion angustifolium* L. using chromatographic, spectrophotometric and chemometric techniques Phytochemistry. Volume 115, July 2015, Pages 184–193. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942215000527>
6. Karonen M., Parker J., Agrawal A. First evidence of hexameric and heptameric ellagitannins in plants detected by liquid chromatography/electrospray ionisation mass spectrometry Rapid Commun. Mass Spectrom. 2010; 24: 3151–3156 online in Wiley Online Library (www.jstor.org/stable/2345678) DOI: 10.1002/rcm https://repository.si.edu/bitstream/handle/10088/17903/serc_Karonen_Parker_et_al_RAPID_COMMUNICATIONS_IN_MASS_SPECTROMETRY_2010.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Baert N., Kim J., Karonen M. et al. Inter-population and inter-organ distribution of the main polyphenolic compounds of *Epilobium angustifolium*. Phytochemistry. 2017 Feb; 134:54–63. doi: 10.1016/j.phytochem.2016.11.003. E-pub 2016 Nov 17. https://www.researchgate.net/profile/Nicolas_Baert/publication/310627347_Inter-population_and_interorgan_distribution_of_the_main_polyphenolic_compounds_of_Epilobium_angustifolium/links/58593a8108ae3852d2558d72/Inter-population-and-inter-organ-distribution-of-the-main-polyphenolic-compounds-of-Epilobium-angustifolium.pdf
8. Уржинлхси Ж. Федосеева Г. М., Оюунбат Б. и др. Сведения литературы о бадане толстолистном. Сибирский МОЛ
9. Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Трескунов К.А. Об истории «ненаучности» фитотерапии в онкологии (Опубликовано в материалах всероссийской конференции с международным участием «Сопроводительная фитотерапия в онкологии, 11,12 мая 2015 г.»). http://wvnrudn.com/d/1228402/d/ob_istorii_nenauchnosti_fitoterapii_v_onkologii.pdf
10. Садовский А.С. Мужской чай: взгляд престарелого химика. «Химия и жизнь», 2014, № 5, сmp. 38–34. <http://www.hij.ru/read/articles/biology/4910/>
11. Xinhua Zhang et al. Green tea and the risk of prostate cancer. A systematic review and meta-analysis. Medicine. 96(13):e6426, March 2017. March 2017 - Volume 96 - Issue 13 - p e6426
12. Валов Р. И. Фармакоэтнохимическое исследование надземной части *Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop. Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Улан-Удэ, 2012 http://ianchaj.ru/images/articles/referat_Valov.pdf
13. Садовский А. С. Чайные сурrogate: кипрей, золотарник и компания. Химия и жизнь - XXI век, 2004, N 5, сmp. 60–63 <http://school-collection.edu.ru/catalog/res/ed237fe9-d3a9-74e9-2dd9-83e779d0db9/view/>
14. Schepetkin I.A., Ramstead A. G., Kirpotina L.N. et al. Therapeutic Potential of Polyphenols from *Epilobium Angustifolium* (Fireweed). Phytother. Res. (2016) Published online in Wiley Online Library (www.jstor.org/stable/2345678) DOI: 10.1002/ptr.5648REVIEW
15. Spiridonov N.A. et al. Cytotoxicity of Some Russian Ethnomedicinal Plants and Plant Compounds. Phytother. Res. 19, 2005, сmp. 428–432 https://www.researchgate.net/profile/Nikolay_Spiridonov/publication/7655081_Cytotoxicity_of_some_Russian_ethnomedicinal_plants_and_plant_compounds/links/0fcfd450870c3fde107000000/Cytotoxicity-of-some-Russian-ethnomedicinal-plants-and-plant-compounds.pdf?origin=publication_detail
16. Piwowarski J.P., Bobrowska-Korczak B., Stanislawski I. et al. Evaluation of the Effect of *Epilobium angustifolium* Aqueous Extract on LNCaP Cell Proliferation in In Vitro and In Vivo Models. Planta Med. 2017 Apr 28. doi: 10.1055/s-0043-109372. [Epub ahead of print] <http://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0043-109372>
17. Baert Nicolas et al. Effects of oligomeric ellagitannins on ruminal fermentation in vitro: Bigger is not always better. Conference Paper in Joint Natural Products Conference 2016, At Copenhagen https://www.researchgate.net/publication/311656197_Effects_of_oligomeric_ellagitannins_on_ruminal_fermentation_in_vitro_Bigger_is_not_always_better

² *Per os* (лат.)- перорально, внутрь (о приеме лекарственного средства). – прим. ред.