

## МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА ЕКСТРАКТ ОТ *SAMBUCUS NIGRA* (ЧЕРЕН БЪЗ) – ИМУНОМОДУЛАТОРНО, АНТИВИРУСНО И АНТИОКСИДАНТНО

Ш. Халил<sup>1</sup>, Е. Георгиева<sup>2</sup> и Н. Бояджиева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Студент V курс, МУ – София

<sup>2</sup>Катедра по социална медицина, ФОЗ, МУ – София

<sup>3</sup>Катедра по фармакология и токсикология, МУ – София

**Резюме.** Екстрактът от бъз е вещество с висока биологична стойност, изолирано от растението *Sambucus nigra* (черен бъз). Дрогата има различни ефекти в организма. Сред най-важните от тях са: антивирусните, антихерпесните, имуномодулаторните и антиоксидантните свойства. Целта на обзора е да се опишат антивирусните, антиоксидантните и имуномодулаторните свойства на екстракт от черен бъз (*Sambucus nigra*), като се използват данни от последните проучвания по темата.

**Ключови думи:** екстракт от бъз, имуномодулаторни свойства, антивирусни свойства, антиоксидантни свойства, HIV, грип

## ELDERBERRY EXTRACT – IMMUNOMODULATORY, ANTIVIRAL, AND ANTIOXIDANT EFFECTS

Sh. Halil, E. Gueorgieva, N. Boyadzieva

<sup>1</sup>Medical University of Sofia

<sup>2</sup>Social Medicine Department, MU – Sofia

<sup>3</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, MU – Sofia

**Summary.** Elderberry extract is a substance with a high biological value, isolated from the plant *Sambucus nigra* (elderberry). Drugs are with different effects in the body. Among the most important are: antiviral, immunomodulatory and antioxidant effects. The purpose of next article is to describe antiviral, antioxidant and immunomodulatory properties of the extract of black elderberry (*Sambucus Nigra*), using data from the latest available research on the topic.

**Key words:** Elderberry's extract, immunomodulation, antiviral, antioxidant, HIV, influenza

## Описание и разпространение

Черният бъз (лат. *Sambucus nigra*) е широколистен храст или малко дърво, което достига до 6 метра на височина. Листата му са дълги между 10 и 20 cm, срещуположно разположени, сложни нечифтоперести с 3-7 продълговато яйцевидни, заострени и наъбени листчета, а плодчетата са малки, кръгли и тъмновиолетови на цвят. Цветовете са жълтеникавобели, събрани в много-

цветни щитовидни съцветия, достигащи до 20 cm в диаметър. Чашката и венчето са 5-делни. Плодът е сферична, сочна, черно-виолетова ягода, 5-6 mm в диаметър, най-често с 3 продълговати семена [1]. Черният бъз е установен в цяла България и в Европа, Западна Сирия, Северен Ирак, Западен Иран [3].

#### **Употребяеми части**

Цвят от черен бъз – *Flos Sambuci nigri*

Плод от черен бъз – *Fructus Sambuci nigri* (фиг. 1)

Лист от черен бъз – *Folium Sambuci nigri*.



Фиг. 1. Плод черен бъз (*Sambucus nigra*)

#### **Време и начин на бране**

*Цвят от черен бъз* – в края на пролетта и началото на лятото, когато започва цъфтежът. Да не се изчаква пълното разцъфтяване, защото венчето на голяма част от цветовете опадва при брането на съцветието. Брането се извършва в сухо време. Отрязват се целите съцветия с овощарска ножица [4].

*Плод от черен бъз* – в края на лятото и началото на есента (август-септември) при пълното узряване на плодовете, когато са черновиолетови отвън и тъмночервени отвътре. Ако плодовете се събират по-рано, много от тях са неузрели и понижават качеството на билката. Плодовете се събират, като се отрязват с нож или ножица заедно с общата дръжка. Набраните плодове се поставят в кошници или касети [4].

*Листа от черен бъз* – събират се през лятото (юни-юли), когато са напълно развити. Отрязва се целият лист с нож или ножица и от дръжка се откъсват съставните листчета [4].

#### **Първична преработка**

*Цвят от черен бъз* – суши се на слънце върху рамки или други постелки. Не трябва да се оставя през нощта на открито, защото от нощната влага и сутрешната роса дрогата потъмнява.

По-добре се суши в сушилня при температура не повече от 45° С. Съцветията са добре изсушени, когато цветните дръжки в най-дебелите части при огъване се чупят, а цветовете при стриване се разпрашават.

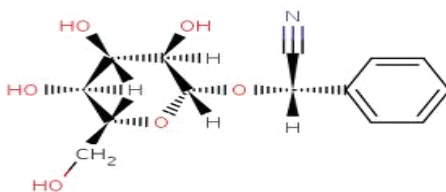
*Плод от черен бяз* – плодовете се разстилат за сушене на тънък пласт върху чисти площадки или в проветриви помещения върху застлан под или на рамки. Плодовете са добре изсушени, когато при стриване между пръстите не багрят.

*Лист от черен бяз* – събраните листа се разстилат за сушене на сянка в проветриви помещения, върху рамки и други постелки или на застлан с хартия под. В началото на сушенето се разбъркват и обръщат. Листата са добре изсушени, когато при прегъване се чупят.

### Съдържание

Цветовете съдържат **флавоноловите гликозиди рутин, хиперозид и изокверцитрин**.

Плодът на *Sambucus nigra* съдържа няколко съставки, отговорни за фармакологичната активност. Сред тях са флавоноидите кверцетин и рутин, антоцианини, определени като цианидин-3-глюкозид и цианидин-3-самбобиозид [17], хемаглутинин протеин *Sambucus Nigra* аглутинин III (SNS-III) [39], цианогенни гликозиди, включително sambunigrin (фиг. 2) [14, 26], и витамини А и В2 [21]. Плодовете съдържат *антоцианови гликозиди, производни на цианидина, органични киселини, смоли, захари, витамините В1, В2 и С, каротеноиди, пектини и минерални соли, кафеева киселина*. В зелените плодове се открива цианогенният гликозид *самбунигрин*, който при узряването се разпада. В 100 г плод от бяз се съдържат 73 cal, 0,66 г белтъчини, 18,4 г въглехидрати, 0,5 г мазнини.



Фиг. 2. S-sambunigrin, химична структура

В плодовете и в листата се откриват още кверцетин (до 3%), рутин, hyperoside [36] и антоцианини [18], както и етерични масла (отговорни за мускатовия аромат, характерен за възрастните цветя) [28], слюзни вещества, танини (3%), органични киселини, гликозид (0.042% от теглото), пластоцианин [8], и sambunigrin (0.042% от теглото).

Кората съдържа  $\alpha$ -amyrenone,  $\alpha$ -амирин, бетулин, олеанолова киселина, бета-sitosterol, както и nigrin, лектин, подобен на ричин, и друг тип рибозомни дезактивиращи протеини (RIP), които са по-малко токсични за клетките и животните. В много малки количества се откриват N-фенилпропеноил-L-аминокиселинни амиди в цветовете на *Sambucus nigra* [24].

В листата са установени танини, флавоноиди и др.

#### **Фармакокинетика**

Поради лимитираните изследвания фармакокинетиката на много съставки на *Sambucus nigra* не е напълно изяснена. Проучванията са фокусирани върху абсорбцията и екскрецията с урината на антоцианин и съставки. Исторически, изследователите не са сигурни дали антоцианините се абсорбират, освен ако първо се хидролизират в стомашно-чревния тракт. Наскоро обаче няколко малки фармакокинетични проучвания на екстракт от бъз при здрави доброволци показват, че антоцианини се абсорбират и отделят в непокътнат вид. В рамките на четири часа се усвояват 12 g екстракт от черен бъз, съдържащ 720 mg общо антоцианини. Двете най-големи антоцианинни концентрации в екстракт от бъз са идентифицирани в урината на четири възрастни жени [31]. Второто подобно проучване, включващо 16 здрави доброволци, потвърждава присъствието на едни и същи количества антоциани в урината след перорално приложение на екстракт от бъз [6]. В друго проучване, включващо шест здрави доброволци, единична перорална доза от 30 ml екстракт от черен бъз (147,3 mg общо антоциани), е довела до бързо отделяне на непокътнати антоцианини [38]. В изследване на усвояването на бъз – антоцианини, при един мъж, след прием на 25 g екстракт от бъз (1,5 g общо антоцианини), с високоефективна течна хроматография (HPLC) са открити два антоцианинови върха в плазмата, събрани 30 min след приема [16]. Друго проучване открива антоцианини от бъз в гликозидна форма в плазмата и урината четири часа след приема [33].

### **Дозиране**

Плодовите сиропи от бъз са често стандартизирани до 30-38% бъз. Прахообразните екстракти са дозирани на 500 mg (капсула) 2-3 пъти дневно в продължение на 3-4 дни или в течна форма, дозирана в една супена лъжица (15 ml) три пъти дневно. В случай на остри вирусни инфекции, курсът на лечение обикновено е най-малко три дни [29]. В България се приготвят екстракти с 50% концентрат на плодове и 50% захар, които се приемат по 1 с. л. сутрин на гладно.

### **Механизми на действие** **Антивирусни свойства**

Има няколко механизма, отговорни за благоприятното въздействие на *Sambucus nigra* и на екстрактите от неговите плодове. Може би най-важни и най-добре проучени са антивирусните им ефекти. Митсооглу, израелски вирусолог, е първият, който открива, че съставките на бъза неутрализират активността на хемаглутининните шипове, намерени по повърхността на някои вируси. Когато тези хемаглутининни шипове са деактивирани, вирусите вече не могат да преминават през клетъчните стени или да навлизат в клетката – не могат и да се реплицират [22]. Въз основа на тези констатации е разработен Sambucol®, сироп, съдържащ 38% стандартизиран екстракт от черен бъз. Многобройни изследвания с използване на Sambucol препарат показват, че хемаглутининните шипове се неутрализират, водещо до намаляване инфекциозността на грипните вируси А и В [7, 34], HIV щамове и клинични изолати, херпес симплекс вирус тип 1 (HSV-1) щамове. Той вероятно осъществява това по същия начин, както с грипните вируси, като чрез неутрализиране на вируса води до намалена инфекциозност.

### **Имунна модулация чрез производство на цитокини**

Бъзът и екстрактите му имат имуномодулираща активност при здрави лица, както и при хора с вирусни инфекции или други заболявания, характеризиращи се с имunosупресия. Производството на определени цитокини води до активиране на фагоцитите и улеснява движението им към възпалените тъкани [9]. Две проучвания чрез кръвни моноцити, извлечени от здрави донори, демонстрират способността на няколко екстракта Sambucol за значително увеличава-

не на производството на цитокини. Тестваните цитокини са тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлевкини (IL)-1 $\beta$ , -6 и -8 [37]. Второ подобно изследване също измерва производството на IL-10 от моноцитите, когато са изложени на различни Sambucol препарати, и потвърждава резултатите на първото проучване. В сравнение с контролата се наблюдава от 1,3 до 6,2-кратно увеличение на продукцията на цитокини. Наблюдавано е също и 2,3-кратно увеличение на IL-10 [10]. Sambucus nigra се отчита за модулиране на възпалителните цитокини IL-1 и TNF-alpha [4,26]; увеличаване на човешки базофили секрецията на IL-4, IL-13, и хистамин [27]; променя функцията на човешките неутрофили и инхибира освобождаването на проинфламаторни цитокини от макрофагите.

#### ***Антиоксидантни свойства***

Плодовете от бъз съдържат няколко флавоноида – антоцианинови, за които е известно, че притежават значителни антиоксидантни свойства. Изследвания са доказали, че ниско ниво концентрации (4  $\mu\text{g/ml}$ ) на антоцианини в бъза могат ефективно да регенерират алфа-токоферол от алфа-токофероксил радикали в модели на медно-медирана LDL оксидация [11]. Тъй като е установено, че антоцианинови гликозиди наистина се абсорбират при хора [15, 23, 35] е вероятно, че допълването с екстракти от бъз, съдържащи антоцианини, ще има значителна полза за антиоксидативния ефект.

#### ***Диуретични ефекти***

При изследване върху плъхове, диуретичен ефект и екскреция на натрий са свързани с екстракт от S. Nigra, цветовете. Тоест бъзът има благоприятен ефект върху отделителната система [17].

#### ***Дихателни реакции***

Комбинираният билков продукт Sinupret®, който съдържа бъз, е проучен за неговото въздействие върху бронхит. Липсват надеждни данни за оценяване на монотерапията за лечение на бронхит поради неясния механизъм на действие.

#### ***Клинично влияние върху вируси***

##### ***Грипен вирус***

Две рандомизирани, плацебо-контролирани, двойнослепи проучвания показват, че екстракт от черен бъз, Sambucol, ефек-

тивно инхибира грипни щамове А и В, като се приема перорално от пациентите в първите 48 часа от симптомите на грипа. В ранно проучване, на 27 лица с типичните симптоми на грип са дадени Sambucol или плацебо дневно, в продължение на три дни – 2 супени лъжици (за деца) или четири супени лъжици (за възрастни). Пациентите са проследявани в продължение на шест дни и са наблюдавани симптомите. Серум от всички субекти се анализира за антитела срещу грип А и Б на началната доза и по време на възстановителната фаза. В групата на лекуваните, значително подобрене в симптомите на грип се наблюдава при 93,3% от пациентите в рамките на два дни след първоначалното дозиране, а 91,7% от контролната група показват подобрене след шест дни. Пълна резолюция се постига в групата на лечение при 90% от пациентите след 2-3 дни, докато групата на плацебо дава подобни резултати след шест дни. От тези 27 пациенти, 23-ма имат лабораторно потвърждение за грип В [30].

Във второ проучване, на 60 пациенти (на възраст 18-54 год.), с ранни симптоми на грип са дадени 15 ml Sambucol или плацебо сироп четири пъти дневно в продължение на пет дни. Симптомите се наблюдават в продължение на осем дни. В групата на лекуваните по-голяма част от пациентите съобщават за "ясно изразено подобрене" след средно 3-4 дни, докато при групата на плацебо се изискват 7-8 дни, за да се постигне същият успех [35].

#### ***Херпес симплекс (HSV-1)***

Mumcuoglu изследва ефектите на Sambucol срещу HSV-1 в човешки диплоидни фибробласти. Четири щамове на HSV-1 са били използвани – референтен щам, два ацикловир-резистентни щамове и щам, изолиран от пациент. Вирусната репликация е напълно инхибирана в четирите щамове, като клетките са предварително инкубирани с екстракт, едновременно се инкубират с екстракт или екстракт се добавя 30 min след вирусна адсорбция на клетки [23]. Също е намерено формула на Sambucus nigra (екстракт от цветето) в комбинация с жълт кантарион и Saponaria officinalis да инхибира репликацията на HSV-1 in vitro [12, 13].

#### ***HIV***

Sambucol е изследван за потенциала за инхибиране инфекциозността на HIV изолати в клетъчни линии на CD4<sup>+</sup>, в перифер-

ните кръвни лимфоцити и в лабораторни щамове на HIV. Екстракт от бяз в две различни разреждания се инкубира предварително с HIV вирус преди добавянето на клетките. Значително намаление се наблюдава в инфекциозността на всички щамове на HIV. В изолати от пациенти, лекувани с екстракта, не-HIV антигени са открити пет-девет дни след инкубацията [19].

### **Екстракт от бяз и диабет**

В народната медицина цветовете на *Sambucus nigra* традиционно се използват като средство за лечение на диабет [20]. Изследователи в Северна Ирландия провеждат *in vitro* проучване, за да оценят ефекта на екстракт от черен бяз върху кръвната захар. Екстрактът от бяз значително увеличава консумацията на глюкоза, глюкозното окисляване и глюкогенезата в коремните мускули на плъхове. Екстракт от цветовете, инкубиран с панкреасни клетки на плъх, също има доза-зависим стимулиращ ефект върху секрецията на инсулин. Бязът съдържа водоразтворими съставки, способни на директна стимулация на секрецията на инсулин и глюкозния метаболизъм [5, 32]. Екстрактът от бяз може да се препоръчва за употреба при диабет.

### **Заклучение**

Екстрактът от бяз е с висока биологична стойност и намира широко приложение за профилактика и лечение на грип, с благоприятно въздействие е при диабет, имуностимулант е при много и различни патологични състояния.

Съдържащата се в бяза *кафеева киселина* предполага да се проучат и открият неговите антиракови свойства.

### **Библиография**

1. А с е н о в , Ив. и кол. Билкосъбиране. 1998.
2. Д е л и п а в л о в & кол. Определител на растенията в България. Пловдив, Аграрен университет, 2003.
3. М а р к о в а , М. – Във: Флора на Република България, том X, 1995.
4. А с е н о в & кол. Черен бяз – Българската флора онлайн. [http://www.bgflora.net/families/caprifoliaceae/sambucus/sambucus\\_nigra/sambucus\\_nigra.html](http://www.bgflora.net/families/caprifoliaceae/sambucus/sambucus_nigra/sambucus_nigra.html) 1998.
5. M u m s o g l u , M. Personal communication. January 25, 2005.
6. Z a k a y - R o n e s , Z., N. Varsano, M. Zlotnik et al. Inhibition of several strains of influenza virus *in vitro* and reduction of symptoms by an elderberry extract (*Sambucus nigra* L.) during an outbreak of influenza B Panama. – J. Altern. Complement Med., 1, 1995, 361-369.

7. Z a k a y - R o n e s, Z., E. Thom, T. Wollan et J. Wadstein. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. – J. Int. Med. Res., **32**, 2004, 132-140.
8. J a n e w a y, C. A. Jr., P. Travers, M. Walport et M. J. Shlomchik. *Immuno Biology 5. The Immune System in Health and Disease*. New York, Garland Publishing, 2001, 12-13.
9. B a r a k, V., T. Halperin et I. Kalickman. The effect of Sambucol®, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: I. Inflammatory cytokines. – Eur. Cytokine Netw., **12**, 2001, 290-296.
10. B a r a k, V., S. Birkenfeld, T. Halperin et I. Kalickman. The effect of herbal remedies on the production of human inflammatory and anti-inflammatory cytokines. – Isr. Med. Assoc. J., **4**, 2002, S919-S922.
11. A b u j a, P. M., M. Murkovic et W. Pfannhauser. Antioxidant and prooxidant activities of elderberry (*Sambucus nigra*) extract in low-density lipoprotein oxidation. – J. Agric. Food Chem., **46**, 1998, 4091-4096.
12. W u, X., G. Cao et R. L. Prior. Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry. – J. Nutr., **132**, 2002, 1865-1871.
13. M u l l e d e r, U., M. Murkovic et W. Pfannhauser. Urinary excretion of cyanidin glycosides. – J. Biochem. Biophys. Methods, **53**, 2002, 61-66.
14. B i t s c h, I., M. Janssen, M. Netzel et al. Bioavailability of anthocyanidin-3-glycosides following consumption of elderberry extract and blackcurrant juice. – Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **42**, 2004, 293-300.
15. C a o, G. et R. L. Prior. Anthocyanins are detected in human plasma after oral administration of an elderberry extract. – Clin. Chem., **45**, 1999, 574-576.
16. M i l b u r y, P. E., G. Cao, R. L. Prior et J. Blumberg. Bioavailability of elderberry anthocyanins. – Mech. Aging Dev., **123**, 2002, 997-1006.
17. W u, X., G. Cao et R. L. Prior. Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry. – J. Nutr., **132**, 2002, 1865-1871.
18. M a c h, L., W. Scherf, M. Ammann et al. Purification and partial characterization of a novel lectin from elder (*Sambucus nigra* L.) fruit. – Biochem. J., **278**, 1991, 667-671.
19. J e n s e n, S. R. et B. J. Nielsen. Cyanogenic glucosides in *Sambucus nigra* L. – Acta Chem. Scand., **27**, 1973, 2661-2662.
20. B u h r m e s t e r, R. A., J. E. Ebingerla et D. S. Seigler. Sambunigrin and cyanogenic variability in populations of *Sambucus canadensis* L. (Caprifoliaceae). – Biochem. Syst. Ecol., **28**, 2000, 689-695.
21. D u k e, J. A. *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1985.
22. W u, X., G. Cao et R. L. Prior. Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry. – J. Nutr., **132**, 2002, 1865-1871.
23. M u l l e d e r, U., M. Murkovic et W. Pfannhauser. Urinary excretion of cyanidin glycosides. – J. Biochem. Biophys. Methods, **53**, 2002, 61-66.
24. B i t s c h, I., M. Janssen, M. Netzel et al. Bioavailability of anthocyanidin-3-glycosides following consumption of elderberry extract and blackcurrant juice. – Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **42**, 2004, 293-300.
25. C a o, G. et R. L. Prior. Anthocyanins are detected in human plasma after oral administration of an elderberry extract. – Clin. Chem., **45**, 1999, 574-576.

26. Milbury, P. E., G. Cao, R. L. Prior et J. Blumberg. Bioavailability of elderberry anthocyanins. – *Mech. Aging Dev.*, **123**, 2002, 997-1006.
27. Zakay-Rones, Z., N. Varsano, M. Zlotnik et al. Inhibition of several strains of influenza virus in vitro and reduction of symptoms by an elderberry extract (*Sambucus nigra* L.) during an outbreak of influenza B Panama. – *J. Altern. Complement Med.*, **1**, 1995, 361-369.
28. Zakay-Rones, Z., E. Thom, T. Wollan et J. Wadstein. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. – *J. Int. Med. Res.*, **32**, 2004, 132-140.
29. Sahpira-Nahor, O., Z. Zakay-Rones et M. Mumcuoglu. The effects of Sambucol® on HIV infection in vitro. *Ann. Israel Congress Microbiol* February 6-7, 1995.
30. Serkedjieva, J., N. Manolova, I. Zgorniak-Wowosielska et al. Antiviral activity of the infusion (SHS-174) from flowers of *Sambucus nigra* L., aerial parts of *Hypericum perforatum* L. and roots of *Saponaria officinalis* L. against influenza and herpes simplex viruses. – *Phytother. Res.*, **4**, 1990, 97-100.
31. Sahpira-Nahor, O., Z. Zakay-Rones et M. Mumcuoglu. The effects of Sambucol® on HIV infection in vitro. *Ann. Israel Congress Microbiol.*, February 6-7, 1995.
32. Anecdotal reports: elderberry extract plus chondroitin and glucosamine sulfate and Thy-mate reduces viral load to non-detectable levels in 10 days. – *Posit. Health News*, 1998, № 17, 7-11.
33. Dietary Supplement Information Bureau <http://content.nhiondemand.com/dse/consumer/monoAll-style.asp?objID=100055 & ctype=ds&mtyp=1>
34. Atkinson, M. *Herbs for Your Health*. New York, Dalesman Books, 1979.
35. Gray, A. M., Y. H. Abdel-Wahab et P. R. Flatt. The traditional plant treatment, *Sambucus nigra* (elder), exhibits insulin-like and insulin-releasing actions in vitro. – *J. Nutr.*, **130**, 2000, 15-20.
36. Davidek, J. Isolation of chromatographically pure rutin from flowers of elder. – *Nature*, **189**, 1961, № 4763, 487-488.
37. Muller, U., M. Murkovic et W. Pfannhauser. Urinary excretion of cyanidin glycosides. – *J. Biochem. Biophys. Methods*, **53**, 2002, № 1-3, 61-66.
38. Toulemonde, B. et H. M. Richard. Volatile constituents of dry elder (*Sambucus nigra* L.) flowers. – *J. Agric. Food Chem.*, **31**, 1983, № 2, 365-370.
39. Scawen, M. D., J. A. Ramshaw, R. H. Brown et D. Boulter. The amino-acid sequence of plastocyanin from *Sambucus nigra* L. (Elder). – *Eur. J. Biochem.*, **44**, 1974, № 1, 299-303.

☰ Адрес за кореспонденция:  
 Д-р Елиа Георгиева  
 Катедра по социална медицина  
 Факултет по обществено здраве  
 ул. „Бяло море“ № 8  
 1527 София,  
 ☎ 02 9432-456  
 e-mail: elia\_kg@abv.bg