

2018 | Том / Volume VI

№ 5

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции

Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника

Pharmacognosy, Botany

Фармацевтическая технология и биотехнология

Pharmaceutical Technology
and Biotechnology

Фармацевтическая и токсикологическая химия

Pharmaceutical and Toxicological
Chemistry

Фармакология и клиническая фармакология

Pharmacology and Clinical
Pharmacology

Информационные технологии в фармации

Information Technologies in Pharmacy

Организация и экономика фармацевтического дела

Organization and Economy
of Pharmacy

Экономика и менеджмент медицины

Economy and Management
of Medicine

Фармацевтическое образование

Pharmaceutical Education

Краткие сообщения

Brief Reports

Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии

Discussions, Referee Reports,
Anniversaries, Schools
of Thought, History
of Pharmacy and
Pharmacology



ПМФИ
Филиал ВолгГМУ

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал
Периодичность 6 номеров в год
Том 6, Выпуск № 5, 2018

Свидетельство регистрации СМИ: ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016 г.

Главный редактор

Петров Владимир Иванович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместитель главного редактора

Озеров Александр Александрович доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Редакционная коллегия

Фармакогнозия, ботаника

Куркин Владимир Александрович доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия.

Зилфикаров Ифрат Назимович профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Фармацевтическая технология и биотехнология

Саканян Елена Ивановна доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Информационные технологии в фармации

Вавер Илона PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Фармакология и клиническая фармакология

Ханферьян Роман Авакович доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия.

Буске Паскаль MD, профессор, г. Страсбург, Франция

Кампизи Коррадино профессор, MD, PhD, г. Генуя, Италия

Организация и экономика фармацевтического дела / Экономика и менеджмент медицины

Наркевич Игорь Анатольевич доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Сомасундарам Субраманиан MD, Россия/Индия

Статьи, представленные в разделы **Обзоры, лекции / Фармацевтическое образование / Краткие сообщения / Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии** могут быть рассмотрены любыми членами редакционной коллегии.

Ответственный секретарь: Корянова Ксения Николаевна, кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Корректор: Нигарян Сируш Артуровна, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Давыденко Любовь Григорьевна, кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко Марина Александровна, г. Пятигорск, Россия

Адрес редакции: 357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11.

Пятигорский медико-фармацевтический институт –

филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз.

Журнал «Фармация и фармакология» включен в РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, Киберленинка, Соционет, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Амирит», 410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 88.

© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2018
© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 2018
© Авторы, 2018

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Periodicity is 6 issues a year

Volume VI, Issue N 5, 2018

The mass media registration certificate: ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016

Editor-in-Chief

Petrov Vladimir Ivanovich Academician RAS, PhD (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ozerov Aleksandr Aleksandrovich PhD (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Editorial Board

Pharmacognosy, Botany

Kurkin Vladimir Aleksandrovich PhD (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Zilfikarov Ifrat Nazimovich PhD (Pharmacy), Professor of the RAS, Moscow, Russia

Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Sakanyan Elena Ivanovna PhD (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Pharmaceutical and Toxicological Chemistry / Information Technologies in Pharmacy

Iwona Wawer PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Pharmacology and Clinical Pharmacology

Khanfer`yan Roman Avakovich PhD (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet MD, PhD Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino Professor, MD, PhD, Genoa, Italy

Organization and Economy of Pharmacy / Economy and Management of Medicine

Narkevich Igor Anatolyevich PhD (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Somasundaram Subramanian MD, Russia/India

Manuscripts presented in sections **Reviews, Lectures / Pharmaceutical Education / Brief Reports / Discussions, Referee Reports, Anniversaries, School of Thought, History of Pharmacy and Pharmacology** can be considered by any members of the editorial board.

Executive Editor: Koryanova Ksenia Nikolaevna, PhD (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Proofreader: Nigaryan Sirush Arturovna, Pyatigorsk, Russia

Translator: Davydenko Lubov Grigoryevna, PhD (Philology), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

Technical editor: Dotsenko Marina Aleksandrovna, Pyatigorsk, Russia

Editors office address: 357532, Pyatigorsk, Kalinina, 11.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

*Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru
www.pharmpharm.ru*

*Union catalogue. Russian Press/ Newspapers and journals. Code 94183
A4 size, 1000 issues circulation.*

Journal “Pharmacy & Pharmacology” is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Russian citation database, eLibrary, ARISTI

(All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library),

CyberLeninka, Socionet, Directory of Open Access Journals (DOAJ),

EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich’sWeb, Google Scholar,

Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),

Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE,

University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC “Amirit” in accord with provided materials, 410004, Saratov, 88, Chernishevsky Str.

**ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241**

© Volgograd State Medical University, 2018
© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2018
©Authors, 2018

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

Обзоры, лекции / Reviews, Lectures

<i>Д.А. Коновалов, А.А. Хамилонов, О.М. Шевчук, Л.А. Логвиненко</i>	<i>D.A. Konovalov, A.A. Khamilonov, O.M. Shevchuk, L.A. Logvinenko</i>
ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АРТЕМИЗИНИНА402	A REVIEW OF CLINICAL STUDIES OF ANTICANCER ACTIVITY OF ARTEMISININ DERIVATIVE.....402
<i>С.Г. Марданлы, В.В. Помазанов, В.А. Киселева, Я.Б. Нескородов</i>	<i>S.G. Mardanly, V.V. Pomazanov, V.A. Kiseleva, Ya.B. Neskorodov</i>
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ ПЧЕЛИНОГО МАТОЧНОГО МОЛОЧКА И ПЧЕЛИНОГО ЯДА419	BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE COMPONENTS OF ROYAL JELLY AND BEE VENOM.....419
<i>О.Л. Орлова, Л.Л. Николаева, Л.А. Король, М.В. Дмитриева, А.П. Полозкова, А.В. Ланцова, И.Д. Гулякин, Н.А. Оборотова</i>	<i>O.L. Orlova, L.L. Nikolaeva, L.A. Korol, M.V. Dmitrieva, A.P. Polozkova, A.V. Lantsova, I.D. Gulyakin, N.A. Oborotova</i>
СОВРЕМЕННЫЕ ОНКОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ440	MODERN ONCO DRUG FOR INTERNAL USE440

Фармакогнозия, ботаника / Pharmacognosy, Botany

<i>Ф.К. Серебряная, Г. Зайер</i>	<i>F.K. Serebryanaya, Ghazy Zayer</i>
МИКРОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ MARRUBIUM ALYSSON L. ФЛОРЫ ТУНИСА462	MICROMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE AERIAN ORGANS OF MARRUBIUM ALYSSON L. FROM FLORA OF TUNISIA.....462

Фармацевтическая технология и биотехнология / Pharmaceutical Technology and Biotechnology

<i>Е.Т. Жиликова, З.Е. Цветкова, Д.И. Писарев, Н.Н. Бойко, Е.Ю. Тимошенко</i>	<i>E.T. Zhilyakova, Z.E. Tsvetkova, D.I. Pisarev, N.N. Boyko, E.Yu. Tymoshenko</i>
ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКИ СЫРЬЯ475	INTENSIFICATION OF PRODUCTION PROCESS OF THICK EXTRACT OF MILK THISTLE FRUITS BY ULTRASONIC PROCESSING OF RAW MATERIALS.....475

Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology

<i>А.В. Воронков, А.С. Лысенко</i>	<i>A.V. Voronkov, A.S. Lysenko</i>
МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРХНЕГО ПРЕДЕЛА АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС.....488	METHOD FOR DETERMINING THE UPPER LIMIT OF CEREBRAL AUTOREGULATION IN RATS488

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АРТЕМИЗИНИНА

Д.А. Коновалов¹, А.А. Хамилонов¹, О.М. Шевчук², Л.А. Логвиненко²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России

E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Ордена Трудового Красного Знамени

Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН»

пгт. Никита, Республика Крым

E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru

Артемизинин – сесквитерпеновый лактон, выделенный из надземной части полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) в 70-х годах XX века. На основе его производных созданы и широко используются самые эффективные лекарственные средства для лечения малярии. За последние два десятилетия проведены многочисленные *in vitro* и *in vivo* исследования, показавшие противораковую активность этих препаратов в отношении некоторых линий раковых клеток. **Целью исследования** являлся обзор научной информации по изучению клинических случаев и результатов осуществлённых клинических испытаний с использованием лекарственных средств на основе производных артемизинина. **Материалы и методы.** Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle,) и библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninka), а также приложения ResearchGate для семантического поиска. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что наибольшее количество известных клинических случаев и выполненных клинических исследований связано с изучением противораковой активности одного из производных артемизинина – артезуната. Данные, полученные различными исследовательскими группами пока не позволяют говорить о ярко выраженной активности последнего. Однако установлены факты продления жизни больных, улучшения её качества, повышения контроля над заболеванием. **Заключение.** Опубликованные данные клинических случаев и клинических исследований, проведённых за период с 2001 г. по 2016 г., вселяют сдержанный оптимизм по поводу перспективы использования препаратов на основе некоторых производных артемизинина в онкологии.

Ключевые слова: сесквитерпеновые лактоны, артемизинин, артезунат, артеэтер, артеметер, раковые заболевания

A REVIEW OF CLINICAL STUDIES OF ANTICANCER ACTIVITY OF ARTEMISININ DERIVATIVE

D.A. Konovalev¹, A.A. Khamilonov¹, O.M. Shevchuk², L.A. Logvinenko²

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State

Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia

E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru

²Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea

E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru

Artemisinin is a sesquiterpene lactone isolated from the aerial part of sweet wormwood (*Artemisia annua* L.) in the 1970s. Based on its derivatives, the most effective medicines for the treatment of malaria have been created and are widely used. Over the past two decades, numerous *in vitro* and *in vivo* studies have been performed. They have

Для цитирования:

Д.А. Коновалов, А.А. Хамилонов, О.М. Шевчук, Л.А. Логвиненко

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТИ

ПРОИЗВОДНЫХ АРТЕМИЗИНИНА
Фармация и фармакология. 2018;6(5):402-418.

DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-402-418

© Д.А. Коновалов, А.А. Хамилонов, О.М. Шевчук, Л.А. Логвиненко, 2018

For citation:

D.A. Konovalev, A.A. Khamilonov, O.M. Shevchuk, L.A. Logvinenko

A REVIEW OF CLINICAL STUDIES OF ANTICANCER ACTIVITY OF ARTEMISININ DERIVATIVE.

Pharmacy & Pharmacology. 2018; 6(5): 402-418 (In Russ)

DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-402-418

shown the anticancer activity of these drugs in relation to certain cancer cell lines. **The aim** of the study is the review the scientific information on the clinical cases and the results of clinical trials carried out using drugs based on artemisinin derivatives. **Material and methods.** The study was conducted with the use of information search (PubMed, ScholarGoogle,) and library databases (Cochrane, eLibrary, Cyberleninka), as well as ResearchGate application for semantic search. **Results and discussion.** It has been established that the largest number of known clinical cases and completed clinical studies is associated with the study of the anticancer activity of one of the artemisinin derivatives - artesunate. The data obtained by various research groups do not yet allow us to speak of a pronounced activity of the latter. However, the facts of prolonging the life of patients, improving its quality, increasing control over the disease have been established. **Conclusion.** The published data of clinical cases and clinical studies performed for the period from 2001 to 2016, instill restrained optimism about the prospect of using drugs based on some artemisinin derivatives in oncology.

Keywords: sesquiterpene lactones, artemisinin, artesunate, arteether, artemether, cancers

ВВЕДЕНИЕ. Рак является ведущей причиной смертности во всем мире. В 2018 году ожидается 9,6 миллиона смертей от этого заболевания. Глобально одна из 6 смертей обусловлена раком [1]. В течение ближайших двух десятилетий ожидается увеличение числа заболевших раком примерно на 70%. Наиболее распространенными онкологическими заболеваниями являются: рак легких (1,76 миллиона смертей), рак печени (782 000 смертей), колоректальный рак (862 000 смертей), рак желудка (783 000 смертей) и рак молочной железы (627 000 смертей).

Природные соединения применяются в химиотерапии рака более 50 лет [2–6]. Из 175 низкомолекулярных противоопухолевых препаратов, введенных в терапию в западных странах в течение последних 70 лет, около 49% были получены непосредственно из природных соединений либо производных на их основе [7].

В последние годы проведено большое количество исследований по изучению *in vitro* и *in vivo* противоопухолевой активности артемизинина и его производных, на основе которых созданы лекарственные препараты [8–14].

Артемизинины проявляют сильный противоопухолевый эффект в отношении разных линий раковых клеток человека. Однако механизм этой активности до конца не понят [15, 16].

Артемизинин – природный сесквитерпеновый лактон с 1,2,4-триоксановой системой колец. Разрушение эндопероксидного фрагмента в его структуре и, как следствие, образование свободных радикалов обуславливают не только его противомаларийное действие, но и противоопухолевую активность [17]. Цитотоксический эффект артемизинина включает его связь с ионами железа. А поскольку большинство раковых клеток (в сравнении с нормальными) имеют более высокую концентрацию рецепторов трансферрина на своей поверхности, то именно это взаимодействие исследователи характеризуют как важный компонент его механизма противоопухолевого действия [18].

Существенным недостатком артемизинина, как фармацевтической субстанции, является его плохая растворимость в воде и липофильных средах [19].

Артесунат, артеметер и другие производные артемизинина обладают лучшей растворимостью и, как

следствие, лучшей биодоступностью в системах *in vitro* и *in vivo* [20].

Несмотря на многочисленные исследования противоопухолевой активности артемизининов, до настоящего времени сообщалось лишь о небольшом количестве клинических испытаний и отдельных клинических случаях (таблица 1).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – обзор научной информации по изучению клинических случаев и результатов осуществлённых клинических испытаний с использованием лекарственных средств на основе производных артемизинина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle,) и библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninka), а также приложения ResearchGate для семантического поиска.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Частота возникновения рака гортани составляет примерно 45% от известных видов карциномы головы и шеи [21]. Без лечения больные раком гортани умирают в среднем в течение 12 месяцев. Лечение пациентов страдающих плоскоклеточной карциномой гортани – это первый описанный случай клинического применения артесуната, водорастворимого производного артемизинина [22].

Инъекции раствором артесуната с последующим применением его таблетированной формы в течение девяти месяцев существенно уменьшили размер опухоли у 75-летнего мужчины с длительной историей жевания и курения табака. Клиническое обследование показало, что после назначения препарата шейные лимфатические узлы уменьшились. Лечение артесунатом продлило время и улучшило качество жизни больного. Пациент прожил почти один год и восемь месяцев (до его смерти из-за пневмонии), хотя лечение было прекращено через девять месяцев после начала.

Никаких видимых неблагоприятных побочных эффектов не наблюдалось, свидетельствуя о том, что артесунат может быть эффективным экономичным альтернативным препаратом для лечения рака, особенно в случаях позднего его выявления, когда доступные методы лечения ограничены [22].

Злокачественные меланомы составляют 1–3% всех злокачественных опухолей, но мировая тенден-

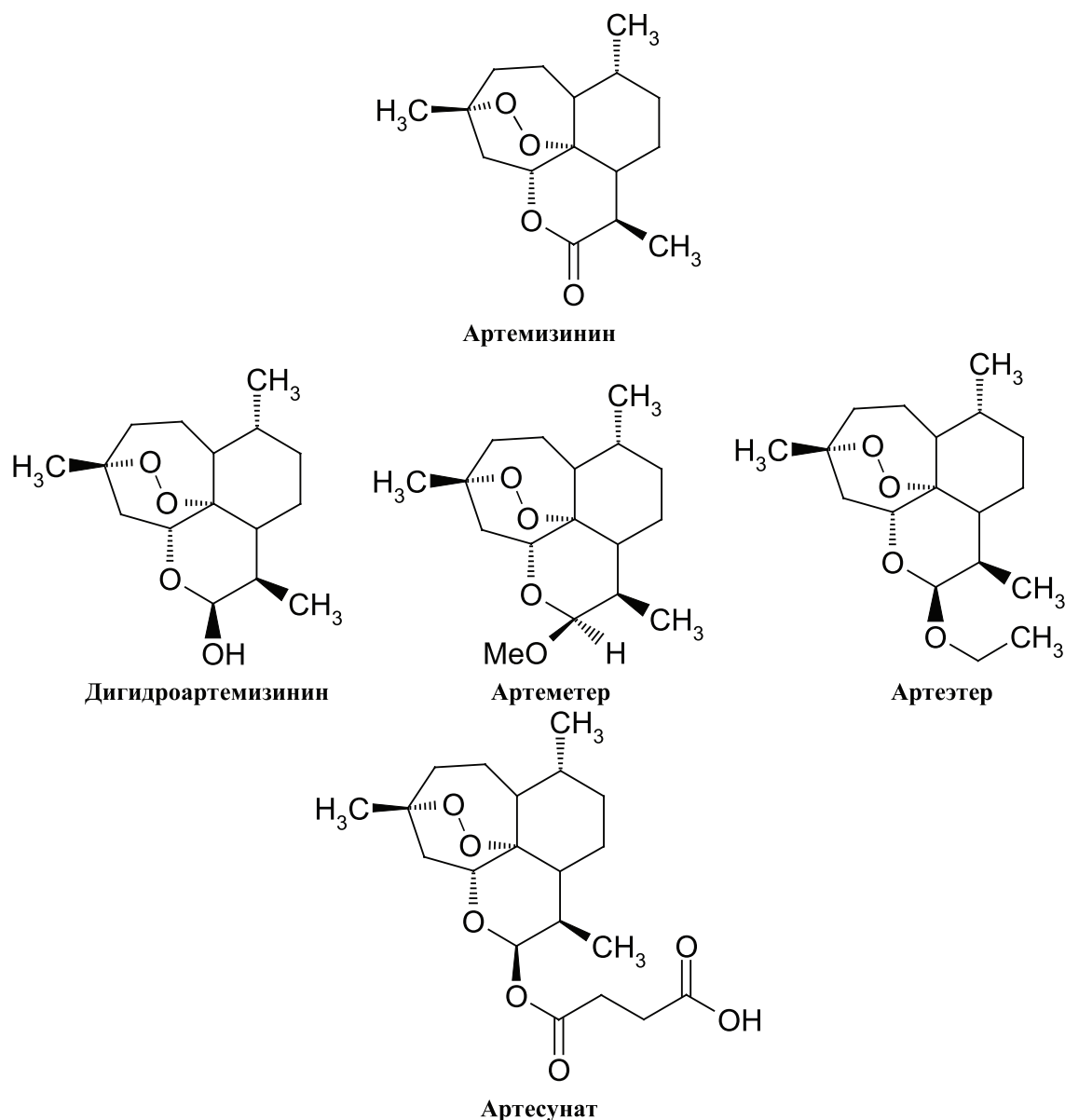


Рисунок 1 – Химические структуры артемизинина и его производных

ция заболеваемости этим видом рака свидетельствует о резком росте этой патологии до 6–7% в год. Заболеваемость меланомой продолжает расти быстрее, чем любым другим видом рака, особенно у мужчин старше 50 лет [23].

T.G. Berger с коллегами [24] использовали артесунат совместно с другими химиотерапевтическими средствами для лечения двух пациентов в поздней стадии увеальной меланомы. Лечение хорошо переносилось пациентами, не обнаруживая побочных эффектов. После лечения один пациент прожил в течение 24 месяцев, второй – в течение 47 месяцев.

Аденомы гипофиза – доброкачественные новообразования. Хотя смертность от таких опухолей низка (аденомы гипофиза обычно медленно растут и не метастазируют), они могут вызывать вторичные патологии ввиду давления или сжатия жизненно важных структур головного мозга, например, зрительных нервов.

Артемизинин в течение 12 месяцев использовался для лечения 75-летнего мужчины с макроаденомой гипофиза. Симптомы и размеры опухоли оставались без изменений, но её плотность уменьшилась. Лечение артемизинином было полезным и с точки зрения улучшения качества жизни пациента.

Артемизинин был выбран для лечения, потому что он легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и имеет длительный период выведения из организма [25]. Авторы сделали вывод о том, что эта многообещающая новая терапия может стать безопасной и эффективной альтернативой применяемым в настоящее время методам лечения макроаденомы гипофиза и других видов рака.

Наиболее распространенными причинами смерти от рака у мужчин являются раковые заболевания легких, предстательной железы и прямой кишки; у женщин – рак легких, груди (молочной железы) и прямой кишки. Эти 4 типа рака обуславливают 46% всех смертей онкологических больных [22].

Таблица 1 – Результаты клинических случаев и исследований противораковой активности препаратов на основе артемизинина и его производных

Субстанция / препарат	Заболевание	Дозы / способы введения и особенности применения	Число пациентов	Возраст пациентов (в годах)	Длительность лечения	Время начала и окончания исследования	Результаты	Ссылки
Артесунат	Плоскоклеточный рак горла, II стадия	60 мг/день (первые 15 дней) / 50 мг/день (с 16 дня и далее) / внутримышечно, per os	1	72	9 месяцев	2001.01. – 2002.11.	Через 2 месяца опухоль уменьшилась на 70%. Длительность жизни увеличилась на 8 месяцев.	[22]
Артесунат	Метастазирующая меланома, IV стадии	50 мг один раз и далее 2×50 мг в день/per os в сочетании с химиотерапией	2	70 и 78	9 курсов лечения	2002.02. – 2004.11.	Длительность жизни увеличилась на 11 и 47 месяцев	[24]
Артеметер	Макродемома гипофиза	40 мг (приблизительно 0,5 мг/кг) ежедневно в течение 29 дней. Затем доза артеметера снижалась. Препарат вводили через день в течение последующих 30 дней. Затем – два раза в неделю в течение 10 месяцев (per os) в сочетании с лучевой терапией	1	75	12 месяцев	2004.04. – 2005.11.	Симптомы и размер опухоли остались без изменений, но её плотность снизилась. Лечение артеметером улучшило качество жизни пациента.	[25]
Артесунат	Рецидивирующий мелко-клеточный рак легкого	120 мг в день / внутривенно в сочетании с химиотерапией	120	–	42 дня	2003.03. – 2005.12.	Увеличилась степень контроля заболевания	[27]
Артемимол-R (дигидроартемизинина сукцинат)	Цервикальный рак (стадии III и IV)	100 мг/день в течение 1 недели и 200 мг/день (per os) в течение трёх последующих недель	10	39–70	28 дней	2008.08. – 2010.08.	Лечение артемимолом-R вызвало клиническую ремиссию. Продолжительность жизни увеличилась на 12 месяцев. Экспрессия p53, рецептора эпидермального фактора роста и антигена Ki-67 уменьшилась, а экспрессия трансферрина 1 возросла.	[29]

Продолжение таблицы 1

Субстанция / препарат	Заболевание	Дозы / способы введения и особенности применения	Число пациентов	Возраст пациентов (в годах)	Длительность лечения	Время начала и окончания исследования	Результаты	Ссылки
Артесуна	Метастазирующий рак груди	100, 150, 200 мг в день (per os)	23	39–73	8–12 недель	2008.10. – 2011.09.	Результаты показывают, что непрерывное потребление артезуната в течение 4 недель в дозах до 200 мг (2,2–3,9 мг/кг) в день хорошо переносилось и было безопасно. Поэтому для испытаний фазы II / III авторы рекомендуют эту дозу. Мониторинг безопасности должен включать ретикулоциты, натрийуретический пептид В-типа, а также аудиологические и неврологические исследования.	[32–34]
Artemisia annua капсулы	Карцинома простаты (3,5 см в диаметре) и множественные метастазы	2 × 50 мг дважды в день (23 дня); затем в течение 10 месяцев 5×50 мг в день (капсулы per os)	1	80	11 месяцев	2014.03. – 2015.01.	МРТ-анализ выявил уменьшение размера первичной опухоли в предстательной железе на 50%, а также значительно уменьшенные метастазы в области таза. Уровень ПСА снизился с 580,3 до 0,98 мкг/л.	[35]
Бикалитумид		–			2 недели			
Артесуна		2 × 150 мг два раза в неделю / внутривенно			< 4 месяцев		Уровни ПСА и остаток повышались до 1245 мкг / л и 434 ед / л соответственно. МРТ выявил прогрессирующие скелетные метастазы, указывая на то, что опухоль приобрела резистентность.	

Продолжение таблицы 1

Субстанция / препарат	Заболевание	Дозы / способы введения и особенности применения	Число пациентов	Возраст пациентов (в годах)	Длительность лечения	Время начала и окончания исследования	Результаты	Ссылки
Артесунат	Аденокарцинома толстого кишечника	200 мг/день (per os)	23 (12 пациентов употребляли артесунат, а 11 – плацебо)	21–90	14 дней	2009.03. – 2012.10.	Апоптоз более 7% раковых клеток наблюдался у 67% и 55% пациентов в группах, получавших артесунат и плацебо, соответственно. В результате лечения артесунатом снижение Ki67 и увеличение экспрессии CD31 составило 0,89 и 0,79 соответственно. В течение 42 месяцев рецидивы аденокарциномы толстого кишечника наблюдались у 1 пациента в группе артесуната и у 6 пациентов в группе плацебо.	[36]
Артесунат	Солидная опухоль	8, 12, 18, 25, 34,45 мг / кг (внутривенно)	19	58 лет	3 недели	2015.01 – 2016.12.	Максимально допустимая (переносимая) дозировка – 18 мг/кг. Отсутствие выраженных клинических эффектов, связанное с низкой дозировкой препарата	[37]
Артемизинин	Солидная опухоль	20 мг	21 (первая группа)	-	16 недель	2014.10. – 2016.10.	Исследование продолжается	NCT02263950
		определяется в соответствии с результатами в первой группе / сублингвальный спрей	66 (вторая группа)		28 дней			
Артесунат	Гепатоцеллюлярная карцинома	200–400 мг/день (per os)	15	-	14 дней	2014.11. – 2017.06.	Исследование закончено	NCT02304289
Артесунат	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, II–III стадия	50 мг/день (5 дней), 200 мг / день (5 дней) / суппозитории	30	-	28 недель	2015.02. – 2018.02.	Продолжающееся исследование	NCT02354534

Клиническое исследование Z. Y. Zhang с соавторами ставило одной из целей сравнение эффективности и токсичности химиотерапий с использованием артезуната в сочетании с винорелбином и цисплатином в лечении прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого [26]. Сто двадцать пациентов с немелкоклеточным раком легких случайным образом разделили на две группы. Одна из групп (контрольная, 60 пациентов) получала обычную химиотерапию, вторая (исследуемая группа, 60 пациентов) – комбинированную с использованием артезуната.

Пациентов в контрольной группе лечили винорелбином (внутривенная инъекция) и цисплатином (внутривенно, капельно). Пациентов в исследуемой группе – с использованием базовой терапии (идентичной контрольной группе) и артезуната (120 мг в день, однократная внутривенная инъекция). Было проведено два 21-дневных курса лечения.

Авторы статьи в заключение сообщили, что не было существенных различий в краткосрочной, среднесрочной выживаемости и выживаемости в течение 1 года между исследуемой и контрольной группами. Показатели уровня контроля заболевания (88,2%) и времени его ремиссии (24 недели) в исследуемой группе были выше, чем в контрольной (72,7%, 20 недель) ($p < 0,05$). Не было обнаружено существенной разницы в токсичности (миелосупрессия и реакции со стороны системы пищеварения) используемых двумя группами лекарственных средств ($p > 0,05$).

Таким образом, авторы исследования сделали вывод, что артезунат может использоваться для лечения немелкоклеточного рака легкого. Этот препарат вместе с химиотерапевтическими средствами может повысить краткосрочную выживаемость больных и продлить время ремиссии без дополнительных побочных эффектов.

Артенимол-Р (дигидроартемизинина сукцинат) представляет собой липофильное производное артемизинина. В рамках реализации Developmental Therapeutics Program (Программа развития терапии) Национального института рака (США) установлено, что это соединение проявляет высокую цитотоксичность в отношении всех исследованных линий раковых клеток человека [27].

28-дневное лечение артенимолем-Р приводило к клинической ремиссии длительностью около 6 месяцев у всех пациентов. Шесть из 10 пациентов с поздней стадией заболевания прожили более 2 лет [28].

Авторы пришли к выводу, что очевидный эффект исчезновения симптомов и увеличение выживаемости больных требуют больших рандомизированных контролируемых исследований с использованием продолжительного и, возможно, непрерывного периода введения лекарственного средства.

Рак груди (молочной железы), безусловно, является наиболее частым онкозаболеванием среди женщин и составляет примерно 25% всех новых случаев рака, зарегистрированных во всем мире [29].

Поскольку эффективность лечения больных ра-

ком молочной железы, получающих химиотерапию, составляет только 50–70%, актуален поиск новых лекарственных средств [30].

Исследование Th. Ericsson и его коллег [31] своей целью определяло возможность охарактеризовать популяционную фармакокинетику артезуната (по продукту его метаболизма – дигидроартемизинину) во время длительного лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы и оценить потенциальную зависимость фармакокинетических параметров от времени. Эти данные были получены при лечении 23 пациентов, получавших артезунат (100, 150 или 200 мг per os). Первая группа пациентов (6 пациентов) принимала 100 мг артезуната. Две другие группы получали либо 150 мг (7 пациентов), либо 200 мг (10 пациентов) артезуната один раз в день.

В результате, после длительного (> 3 недель) ежедневного перорального введения артезуната у больных наблюдалось увеличение (на 24,9%) элиминации дигидроартемизинина, что, по мнению авторов исследования, указывало на потенциал аутоиндукции метаболизма. Был также сделан вывод о том, что наблюдаемая корреляция между концентрациями дигидроартемизинина в слюне и в плазме предполагает возможное использование отбора слюны при фармакокинетических исследованиях [31].

Для исследования безопасности артезуната (влияния на слух) в этом исследовании проводилась аудиологическая оценка каждого пациента до приема артезуната и после 4 недель терапии [32, 33]. Необходимость этого изучения была вызвана тем, что на этапе тестирования у четырех пациентов отмечались проблемы со слухом, возможно, связанные с применением артезуната. Однако ни один из этих фактов не был классифицирован как тяжелое неблагоприятное событие и не требовал прерывания лечения. У четырех пациентов были отмечены побочные явления, связанные с вестибулярной системой, одно из которых было классифицировано как тяжелое неблагоприятное событие. При этом оно было полностью устранено после прекращения введения артезуната.

Таким образом, ни один из больных после четырехнедельной терапии артезунатом не характеризовался симптомами какой-либо дозозависимой токсичности на орган слуха. Тем не менее, авторы пришли к выводу, что достоверный мониторинг при дальнейших клинических исследованиях с длительным пероральным применением артезуната в дозах до 200 мг ежедневно оправдан [32].

Fr.-W. Michaelson с соавторами [34] сообщил о пациенте 80 лет, страдающем прогрессирующей опухолью предстательной железы, что подтверждено радиологическими и иммуногистохимическими методами. Пациент был госпитализирован ввиду острой задержки мочи.

Уровень простат-специфического антигена (ПСА) повышался до > 800 мкг/л. Пациент получал 50 мг (суточная доза) бикалутамида 14 дней. Опухоль была охарактеризована как стадия pT3bN1M1 со

значением 8 по шкале Gleason. Анализ показал расширенный костный метастаз.

Пациенту назначили прием концентрата *Artemisia annua* (капсулы по 50 мг) два раза в день, затем лечение продолжали, увеличив дозу до пяти капсул в день (таблица 1). Снижение показателя ПСА и регрессия опухоли, как было установлено с помощью магнитно-резонансной томографии, наблюдались в процессе лечения, а затем ещё в течение нескольких месяцев.

Тем не менее, полная регрессия опухоли не была достигнута. Семь месяцев спустя уровень ПСА и остеолиз увеличились, что указывало на рецидив опухоли и метастазы в скелет. Заменяв приём капсул с *Artemisia annua* инъекциями артезуната (2×150 мг два раза в неделю внутривенно), прекратить рецидив опухоли не удалось. Тем не менее, авторы исследования сделали вывод, что данная терапия позволила снизить уровень метастазирования опухоли и повысить контроль над эффективностью лечения.

S. Krishna и коллеги продемонстрировали результаты одноцентрового, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования со сбалансированной рандомизацией пациентов (1:1), проведенного в Лондонском университете Св. Георгия, Великобритании и St. George's Healthcare NHS Trust.

Пациенты, принимающие таблетки с артезунатом в дополнение к стандартной терапии, имели преимущество в выживании [35].

Первичной характеристикой эффективности лечения была доля опухолевых клеток, подвергшихся апоптозу. Вторичные иммуногистохимические результаты оценивали по опухолевым маркерам: VEGF, EGFR, c-MYC, CD31, Ki67 и p53 и клиническим результатам.

Артезунат не снижал апоптоз опухолевых клеток в этом исследовании, а скорее уменьшал экспрессию Ki67 – важного маркера прогноза при колоректальном раке.

Эти данные согласуются с наблюдениями, сделанными при лечении больных, страдающих раком шейки матки [28]. Авторы исследования обнаружили меньшую вероятность рецидивов данного вида опухоли через 42 месяца после лечения артезунатом.

Первое исследование на солидной опухоли было проведено J.F. Deeken с соавторами [36]. Авторы указывают, что среди возможных механизмов противораковой активности производного артемизинина – артезуната рассматривались повреждение ДНК, ингибирование ангиогенеза, TRAIL-опосредованный апоптоз и ингибирование сигнальных путей. Было выполнено исследование фазы I для определения максимальной переносимой дозы и дозозависимой токсичности артезуната при внутривенном введении.

Пациенты получали разные дозы препарата (8, 12, 18, 25, 34 и 45 мг/кг) в течение 21-дневного цикла. Из 19 пациентов, участвовавших в исследовании, результаты 18 были проанализированы на токсичность, а 15 – на эффективность. Дозозависимая токсичность определялась при вводимых дозах 12 мг/кг (1 из 6 пациентов), 18 мг/кг (1 из 6), 25 мг/кг (2 из 2) и проявлялась в нейтропенической лихорадке, реакции гиперчувствительности, нарушении функции печени и тошноте. Максимально допустимая (переносимая) дозировка была определена как 18 мг/кг. Фармакокинетические параметры артезуната и его активного метаболита дигидроартемизинина коррелировали с дозой. При этом наблюдалась умеренная клиническая активность, т.е. заболевания находилось в стабильном контролируемом состоянии. Отсутствие более значительных эффектов на введение препарата было разочаровывающим, с точки зрения исследовательской группы, особенно с учетом надежных результатов двух предыдущих десятилетий доклинических исследований. Искользованные дозировки артезуната не позволили достичь той концентрации препарата в крови пациентов, которые сравнимы с эффективными дозами при исследованиях *in vivo*. Поэтому авторы считают, что дальнейшие клинические исследования этого соединения с использованием альтернативных графиков дозирования оправданы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. За последние два десятилетия описан ряд клинических случаев и проведены клинические исследования препаратов на основе производных артемизинина, использовавшихся при лечении больных разными видами рака.

Установлено, что наибольшее количество опубликованных данных характеризует результаты изучения противораковой активности водорастворимого производного артемизинина – артезуната. Данные, полученные различными исследовательскими группами, пока не позволяют говорить о ярко выраженной активности последнего. Однако установлены факты продления жизни больных, улучшения её качества, повышения контроля над заболеванием.

С точки зрения некоторых исследователей комбинация артезуната с классическими химиотерапевтическими средствами особенно перспективна, так как артезунат обеспечивает независимый механизм, усиливающий противораковую активность без повышения токсичности.

Комбинационная терапия с использованием известных химиотерапевтических средств в сочетании с некоторыми производными артемизинина, может способствовать разработке более эффективной, менее токсичной и недорогой химиотерапии некоторых онкологических заболеваний.

INTRODUCTION. Cancer is the leading cause of death globally. 9.6 million deaths from this disease are expected in 2018. Globally, nearly 1 in 6 deaths is due to cancer [1]. The number of new cases is expected to rise by about 70% over the next 2 decades. The most common

causes of cancer death are cancers of: lung (1.76 million deaths), colorectal (862 000 deaths), stomach (783 000 deaths), liver (782 000 deaths), breast (627 000 deaths).

Natural products have played a major beneficial role in cancer chemotherapy for over 50 years [2–6]. Thus,

out of a total of 175 small-molecule anticancer drugs introduced into therapy in Western countries over an approximately 70-year period, about 49% have been either obtained from natural compounds directly or derived from natural products [7].

Last years, a great many of researches were carried out on studying anticancer activity *in vitro* and *in vivo* of an artemisinin and its derivatives [8–14].

Artemisinins exhibit a strong antitumor effect on different lines of human cancer cells. However, the mechanism of this activity is not fully understood [15–16].

Artemisinin is a natural sesquiterpene lactone with 1,2,4-trioxane system of rings. The destruction of the endoperoxide fragment in its structure and, as a consequence, the formation of free radicals cause not only its antimalarial effect, but also antitumor activity [17]. The cytotoxic effect of artemisinin includes its bond with iron ions. Since the majority of cancer cells (compared to normal) have a higher concentration of transferrin receptors on their surface, the researchers characterize this interaction as an important component of its mechanism of antitumor action [18].

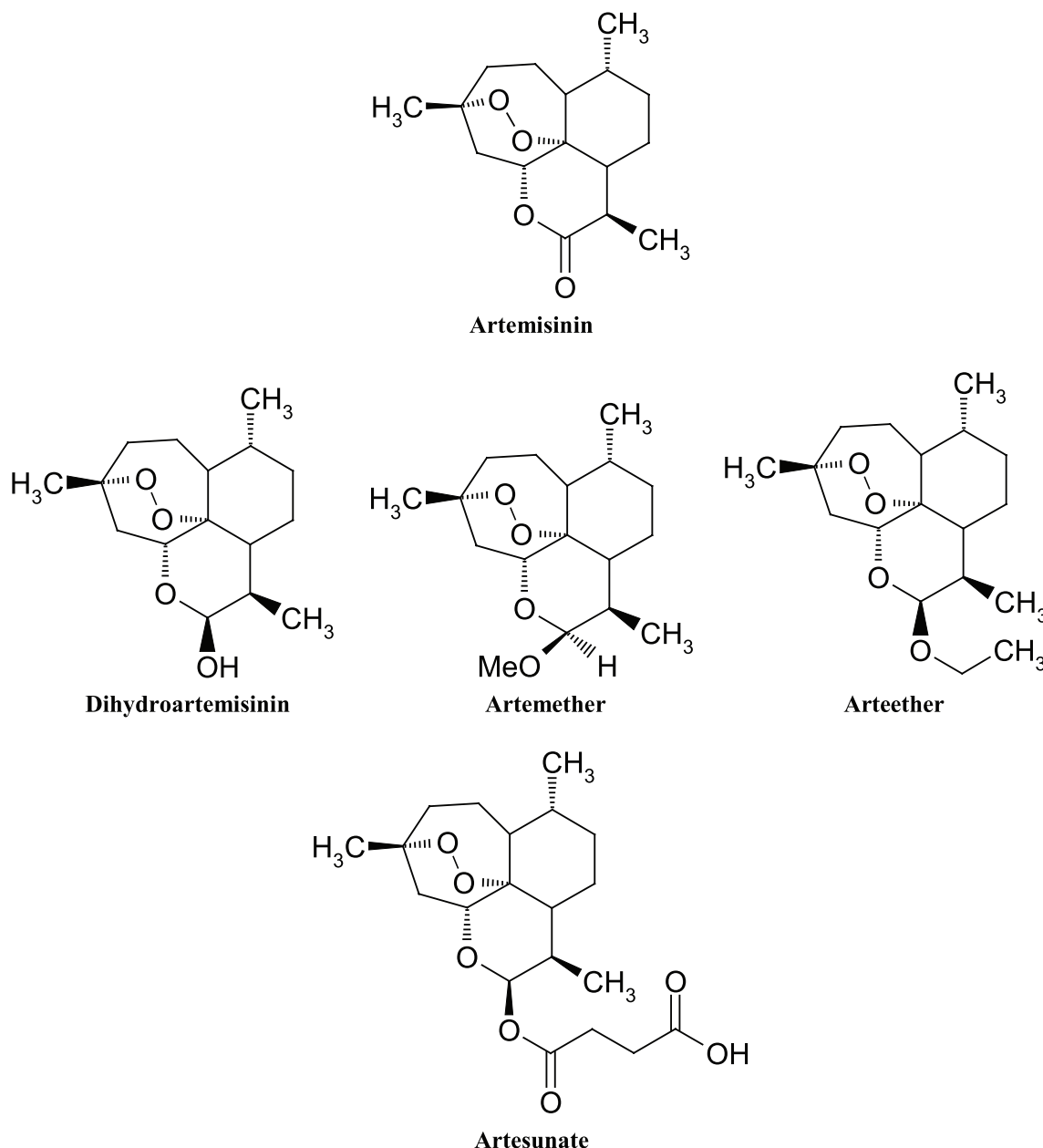


Figure 1 – Chemical structures of artemisinin and its derivatives

A significant drawback of artemisinin as a pharmaceutical substance is its poor solubility in water and lipophilic mediums [19].

The artesunate, artemether and other derivative artemisinins have the best solubility and, as consequence, the

best bioavailability *in vitro* and *in vivo* systems [20]. Despite numerous *in vitro* and *in vivo* studies of the antitumor activity of artemisinins, to date, only a small number of clinical trials and individual clinical cases have been reported (Table 1).

Table 1 – Results of clinical cases and studies of the anticancer activity of drugs based on artemisinin and its derivatives

Substance/ drug	Cancer	Dose / method of application	Number of patients	Age (year)	Duration of treatment	Start and End of Study	Results	References
Artesunate	Laryngeal squamous cell carcinoma, II stage	60 mg / day (first 15 days) 50 mg / day (from day 16 on- wards) / intramuscularly, per os	1	72	9 months	2001.01. – 2002.11.	After 2 months, the tumor has de- creased by 70%. The duration of life increased by 8 months.	[22]
Artesunate	Metastatic uveal mela- noma, IV stage	50 mg once and then 2 × 50 mg per day / per os in combination with chemotherapy	2	70 и 78	9 courses of treatment	2002.02. – 2004.11.	The duration of life increased by 11 and 47 months.	[24]
Artemether	Pituitary macroadenoma	40 mg (approximately 0.5 mg / kg) daily for 29 days. Then artemether dose was reduced. The drug was administered every other day for the next 30 days. Then, twice a week for 10 months (per os) in combina- tion with radiation therapy.	1	75	12 months	2004.04. – 2005.11.	Symptoms and the size of a tumour remained without changes, but its density has decreased. The artemether treatment was ben- eficial in improving the patient's quality of life.	[25]
Artesunate	Advanced non-small cell lung cancer	120 mg per day / intravenous in combination with chemotherapy	120	-	42 days	2003.03. – 2005.12.	Disease control increased	[27]
Arteminol-R (dihydroar- temisinin succinate)	Cervical cancer (stage III and IV)	100 mg/day for one weeks and 200 mg/day for three weeks of treatment / per os	10	39–70	28 days	2008.08. – 2010.08.	Arteminol-R treatment induced clin- ical remission. The duration of life increased by 12 months. The expres- sion of p53, Epidermal growth factor receptor, and antigen Ki-67 de- creased, and the expression of trans- ferrin receptor protein 1 increased.	[29]
Artesunate	Metastatic breast can- cer	100, 150, 200 mg/day (per os)	23	39–73	8–12 months	2008.10. – 2011.09.	Results show that the continuous in- take of ART for 4 weeks in doses up to 200 mg daily was well tolerated concerning neuro-audiological func- tion at all doses tested in patients with metastatic or locally advanced breast cancer.	[32–34]

Table 1 continued

Substance/ drug	Cancer	Dose / method of application	Number of patients	Age (year)	Duration of treatment	Start and End of Study	Results	References
Artemisia annua cap- sules	Prostate carcinoma (3.5 cm diameter) and extended ubiquitous skeletal metastases	2 × 50 mg twice daily (23 days); then continued with 5 × 50 mg capsules per day (10 months) / per os	1	80	11 months	2014.03. – 2015.01.	MRT analysis revealed a decrease of the size of the primary tumor in the prostate by 50% as well as consid- erably decreased skeletal metastases in the pelvis area. PSA level dropped down from 580.3 to 0.98 µg/l.	[35]
		–			2 weeks			
		2 × 150 mg twice weekly / intra- venous infusion			< 4 months		PSA and ostase levels rose to 1245 µg/l and 434 U/l, respectively, and MRT revealed progressive skeletal metastases, indicating that the tu- mor acquired resistance.	
Artesunate	Colorectal adenocarci- noma	200 mg/day / per os	23 (12 patients in artesanate group, and 11 – in placebo group)	21–90	14 days	2009.03. – 2012.10.	Apoptosis in >7% of cells was seen in 67% and 55% of patients in artesanate and placebo groups, re- spectively. As a result of artesunate treatment, the decrease in Ki67 and the increase in CD31 expression were 0.89 and 0.79, respectively. During a median follow up of 42 months 1 patient in the artesunate and 6 patients in the placebo group developed recurrent colorectal ade- nocarcinoma.	[36]
Artesunate	Solid tumour	8, 12, 18, 25, 34,45 mg / kg / intravenously	19	58	3 weeks	2015.01 – 2016.12.	The maximum allowable (tolerable) dosage is 18 mg/kg. The lack of pronounced clinical effects associat- ed with low dosage of the drug	[37]
Artemether	Solid tumour	20 mg	21 (first group)	–	16 weeks	2014.10. – 2016.10.	Research continues	NCT02263950
		determined according to the results in the first group / sublingual spray	66 (second group)		28 days			
Artesunate	Hepatocellular carcinoma	200–400 mg/day (per os)	15	–	14 days	2014.11. – 2017.06.	Research continues	NCT02304289
Artesunate	Cervical intraepithelial neoplasia, stage II–III	50 mg/day (5 days), 200 mg / day (5 days) / suppositories	30	–	28 weeks	2015.02. – 2018.02.	Research continues	NCT02354534

THE AIM of study is to review the scientific information on the clinical cases and the results of clinical trials carried out using drugs based on artemisinin derivatives.

MATERIAL AND METHODS. The study was conducted with the use of information search (PubMed, ScholarGoogle,) and library databases (Cochrane, eLibrary, Cyberleninca), as well as ResearchGate application for semantic search.

RESULTS AND DISCUSSION. The incidence of laryngeal cancer is approximately 45% of the known types of head and neck carcinomas [21]. Without treatment, laryngeal cancer patients die within an average of 12 months. The treatment of a laryngeal squamous cell carcinoma patient with a water-soluble artemisinin analog, artesunate, is the first report on the use of a daily dose of artesunate for cancer treatment [22].

Injections with artesunate solution followed by the use of its tablet form for nine months significantly reduced the size of the tumor in a 72-year-old man with a long history of chewing and smoking tobacco. Clinical examination showed that after the appointment of the drug, the cervical lymph nodes decreased. Artesunate treatment extended the time and improved the patient's quality of life. The patient lived for almost one year and eight months (before his death due to pneumonia), although the treatment was discontinued nine months after the start.

No visible adverse side effects were observed, suggesting that artesunate can be an effective, cost-effective alternative for cancer treatment, especially in cases of late detection, when available treatment methods are limited [22].

Malignant melanomas constitute 1–3% of all malignant tumors, but the global incidence is rising dramatically at the rate of 6–7% per year. The incidence of melanoma continues to grow faster than any other type of cancer, especially in men older than 50 years [23].

T.G. Berger et al. used artesunate together with other chemotherapeutic agents to treat two patients in the late stage of uveal melanoma. The treatment was well tolerated by patients without detecting side effects. After the treatment, one patient lived for 24 months, the second for 47 months.

Pituitary adenomas are benign neoplasms. Although the mortality from such tumors is low (pituitary adenomas usually grow slowly and do not metastasize), they can cause secondary pathologies due to pressure or contraction of vital brain structures, such as the optic nerves.

The artemether within 12 months was used for treatment of a male 75-year-old patient with a pituitary macroadenoma. The symptoms and the size of a tumour remained without changes, but its density decreased. The artemether treatment was beneficial in improving the patient's quality of life.

The artemether has been chosen for treatment because it easily crosses a hematoencephalic barrier and has a longer half-life [25]. The authors have drawn a conclusion that this promising new artemether therapy may

provide a safe and effective alternative to currently used treatments for pituitary and other cancers.

The most common causes of cancer death are cancers of the lung and bronchus, prostate and colorectum in men and lung and bronchus, breast and colorectum in women. These 4 cancers account for 46% of all cancer deaths [26].

The clinical study of Z.Y. Zhang et al. was designed to compare the efficacy and toxicity of artesunate combined with chemotherapy by vinorelbine and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [27]. One hundred and twenty cases of advanced non-small cell lung cancer were randomly divided into simple chemotherapy group (control group, 60 patients) and combined artesunate with chemotherapy group (trial group, 60 patients).

The patients in the control group were treated with vinorelbine (intravenous injection) and cisplatin (intravenous drip). The patients in the trial group were treated with the background therapy (identical to the control group) and artesunate (120 mg, once-a-day, intravenous injection). Two 21-day-cycles of the treatment were performed.

In the conclusion the authors of the article informed that there had not been any significant differences in the short-term, medium-term survival rate mean, and a 1-year survival rate between the trial group and the control group. The disease controlled rate of the trial group (88.2%) was significantly higher than that of the control group (72.7%) ($P < 0.05$), and the trial group's time to progression (24 weeks) was significantly longer than that of the control group (20 weeks) ($P < 0.05$). No significant difference was found in toxicity between the two groups, such as myelosuppression and digestion reaction ($P > 0.05$).

Thus, the artesunate can be used in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Artesunate combined with chemotherapeutic agents can elevate a short-term survival rate and prolong the time to progression of patients with advanced non-small cell lung cancer without extra side effects [27].

Artenimol-R (succinate ester of arteminol) is a low-molecular lipophilic compound of plant origin. This molecule has been shown to display high cytotoxicity against all human tumor cell lines of the Developmental Therapeutics Program of the National Cancer Institute (USA) [28].

A 28-day treatment of arteminol-R led to clinical remission of about 6 months in all patients treated. Six of the 10 late-stage patients survived after 2 years [29].

The authors have concluded that the apparent effect of the symptom disappearance and a prolonged survival warrant larger randomized controlled trials using a prolonged and possibly continuous period of drug administration.

Breast cancer is by far the most frequent cancer among women, accounting for approximately 25% of all new female cancers reported worldwide [30]. Since the effectiveness of the treatment of breast cancer patients

receiving chemotherapy is only 50-70%, the search for new medicines is actual [31].

The study of Th. Ericsson et al. [32] aimed at the possibility to characterize the population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin during a longterm daily artesunate administration in patients with metastatic breast cancer and to evaluate potential time dependency in pharmacokinetic parameters. Drug concentration-time data from 23 patients, receiving artesunate (100, 150, or 200 mg per os), was analyzed. The first group of patients (6 patients) took on 100 mg artesunate. Two other groups received either 150 mg (7 patients) or 200 mg (10 patients) artesunate once daily.

Thus, a 24.9% increase in apparent elimination clearance of dihydroartemisinin was observed after a long-term (>3 weeks) daily treatment with oral artesunate, suggesting a potential for autoinduction of metabolism. The authors have also drawn a conclusion that the observed correlation between salivary and plasma dihydroartemisinin concentrations suggests a possible use of saliva sampling in pharmacokinetic investigations [32].

To exclude the ototoxic effect of artesunate and confirm its safety for hearing, the audiological assessment was performed with each patient before the intake of artesunate and after 4 weeks of therapy [33, 34]. During the test phase, four patients had adverse events of the auditory system possibly related to the intake of artesunate. However, none of these adverse events was classified as severe, and they did not require treatment interruption. Four patients had adverse events concerning the vestibular system during the test phase, one of which was classified as a severe adverse event. However, that event was fully reversible after discontinuation of artesunate.

Thus, none of the audiological results after 4 weeks of therapy with artesunate showed any dose-limiting auditory toxicity. However, the authors have concluded that audiological monitoring in further clinical studies with prolonged use of oral artesunate in doses up to 200 mg daily is warranted [33].

Fr.-W. Michaelsen et al. [35] have reported about the patient of 80 years old, suffering of a progressing tumour of a prostate, which has been confirmed by radiological and immunohistochemical methods. The patient has been hospitalized because of an acute urine failure. The prostate specific antigen (PSA) level was elevated to >800 µg/l. The patient obtained 50 mg (daily dose) bicalutamide for 14 days. The tumor was staged as pT3bN1M1 and graded with Gleason score 8. The analysis showed extended bone metastasis.

Then the patient obtained capsules with *Artemisia annua* concentrate (50 mg) twice per day, later the treatment was continued with five capsules per day (Table 1). He decrease of the tumor marker and the regression of tumor as analyzed by magnetic resonance tomography (MRT) was observed upon *Artemisia annua* treatment followed by a several months. However, the tumor regression was not reached by treatment with *Artemisia*

annua alone. Seven months later, PSA and ostease levels increased, indicating tumor recurrence and skeletal metastases. Substituting *Artemisia annua* capsules by artesunate injections (2 × 150 mg twice weekly intravenously) did not prohibit tumor recurrence. Nevertheless, the authors of the study concluded that this therapy allowed to reduce the level of tumor metastasis and to increase control over the effectiveness of the treatment.

S. Krishna et al. demonstrated the results of a single-centre, double-blind, placebo-controlled trial with balanced randomisation of patients (1:1) conducted at St. George's University of London, UK and St. George's Healthcare NHS Trust.

The patients taking artesunate tablets in addition to standard therapy had a survival advantage [36]. The primary outcome measure was the proportion of tumour cells undergoing apoptosis. Secondary immunohistochemical outcomes assessed these tumour markers: VEGF, EGFR, c-MYC, CD31, Ki67 and p53, and clinical responses. Artesunate does not decreased apoptosis in tumour cells in our study, but rather reduced the expression of a Ki67, an important marker of prognosis in colorectal cancer. These data are consistent with uncontrolled observations made in cervical cancer [29]. The authors of the research found a trend to higher recurrence-free survival probability at 42 months of follow-up after artesunate treatment.

The first study of the anticancer activity of artemisinin derivatives on a solid tumor was conducted by J.F. Deeken et al. [37]. The authors indicate that among the possible mechanisms of anticancer activity of artemisinin derivative, artesunate, DNA damage, angiogenesis inhibition, TRAIL-mediated apoptosis and inhibition of signaling pathways were considered. A study of Phase I was performed to determine the maximum tolerated dose and the dose-dependent toxicity of artesunate when administered intravenously. The patients received different doses of the drug (8, 12, 18, 25, 34 and 45 mg/kg) during the 21-day cycle. 18 patients of 19 who participated in the study, were analyzed for toxicity, and 15 for effectiveness. The dose-dependent toxicity was determined with injected doses of 12 mg/kg (1 of 6 patients), 18 mg / kg (1 of 6), 25 mg/kg (2 of 2) and manifested in neutropenic fever, hypersensitivity reactions, abnormal liver function and nausea. The maximum allowable dosage was 18 mg/kg. The pharmacokinetic parameters of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin correlated with the dose. At the same time, moderate clinical activity was observed, i.e. the disease was in a stable, controlled state. The lack of more significant effects after the drug administration was disappointing in terms of the research team. The lack of more significant effects after drug administration was disappointing in terms of the research team, especially after the reliable results of the two previous decades of preclinical research. The used dosages of artesunate did not allow to achieve the concentration of the drug in the blood of patients that are comparable with the effective doses in vivo studies. Therefore, the authors believe that fur-

ther clinical studies of this compound using alternative dosing schedules are justified.

CONCLUSION. Over the past two decades, a number of clinical cases have been described and clinical studies have been carried out on artemisinin derivatives used in the treatment of patients with various types of cancer.

It has been established that the largest amount of the published data characterizes the results of studying the anticancer activity of a water-soluble artemisinin derivative – artesunate. The data obtained by various research groups do not yet allow us to speak about its pronounced anti-cancer activity. However, the facts of prolonging the

life of patients, improving its quality, increasing control over the disease have been established.

From the point of view of some researchers, the combination of artesunate with classical chemotherapeutic agents is particularly promising, since artesunate provides an independent mechanism that enhances anticancer activity without increasing toxicity.

Combination therapy using known chemotherapeutic agents in combination with some artemisinin derivatives may contribute to the development of more effective, less toxic and inexpensive chemotherapy for some oncological diseases.

Библиографический список

1. Cancer – World Health Organization // WHO media centre: cancer, fact sheet, 12 September 2018. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. (accessed: 03.08.2018).
2. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 // J. Nat. Prod. – 2016. – Vol. 79. – P. 629–661. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
3. Kinghorn A.D., de Blanco E.J.C., Lucas D.M., Rakotondraibe H.L., Orjala J., Soejarto D.D., Oberlies N.H., Pearce C.J., Wani M.C., Stockwell B.R., Burdette J.E., Swanson S.M., Fuchs J.R., Phelps M.A., Xu L., Zhang X., Shen Y.Y. Discovery of Anticancer Agents of Diverse Natural Origin // Anticancer Res. – 2016. – Vol. 36, №11. – P. 5623–5637. DOI: 10.21873/anticancer.11146.
4. Tariq A., Sadia S., Pan K., Ullah I., Mussarat S., Sun F., Xiong Q. A systematic review on ethnomedicines of anticancer plants // Phytotherapy Research. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 202–264. DOI: 10.1002/ptr.575.
5. Akhtar M.S., Swamy M.K. Anticancer Plants: Clinical Trials and Nanotechnology. 2018.
6. Akhtar M.S., Swamy M.K. Anticancer Plants: Natural Products and Biotechnological Implements. 2018.
7. Butler M.S., Robinson A.A.B., Cooper M.A. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials // Nat. Prod. Rep. – 2014. – Vol. 31, №11. – P. 1612–1661. DOI: 10.1039/c4np00064a.
8. Crespo-Ortiz M.P., Wei M.Q. Antitumor Activity of Artemisinin and Its Derivatives: From a Well-Known Antimalarial Agent to a Potential Anticancer Drug // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2012. – Vol. 2012, – P. 18. DOI:10.1155/2012/247597.
9. Efferth Th. Artemisinin – Second Career as Anticancer Drug? // World J. Tradit. Chin. Med. – 2015. – Vol. 1, №4. – P. 2–25. DOI: 10.1016/j.tips.2008.07.004.
10. Ren Y., Yu J., Kinghorn A.D. Development of Anticancer Agents from Plant-Derived Sesquiterpene Lactones // Current Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 23, № 23. – P. 2397–2420.
11. Bhaw-Luximon A., Jhurry D. Artemisinin and its derivatives in cancer therapy: status of progress, mechanism of action, and future perspectives // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2017. – Vol. 79, № 3. – P. 451–466. DOI: 10.1007/s00280-017-3251-7.
12. Efferth T. Cancer combination therapies with artemisinin-type drugs // Biochemical pharmacology. – 2017. – Vol.139. – P. 56–70. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.03.019.
13. Konstat-Korzenny E., Ascencio-Aragón J., Niezen-Lugo S., Vázquez-López R. Artemisinin and its synthetic derivatives as a possible therapy for cancer // Medical Sciences. – 2018. – Vol. 6, – №1. – P. 19–28. DOI: 10.3390/medsci6010019.
14. Abba M.L., Patil N., Leupold J.H., Saeed M.E., Efferth T., Allgayer H. Prevention of carcinogenesis and metastasis by Artemisinin-type drugs // Cancer letters. – 2018. – Vol. 429. – P. 11–18. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.05.008.
15. O'Neill P.M., Barton V.E., Ward St.A. The Molecular Mechanism of Action of Artemisinin. The Debate Continues // Molecules. – 2010. – Vol. 15. – P. 1705–1721. DOI: 10.3390/molecules15031705.
16. Wong Y.K., Xu C., Kalesh K.A., He Y., Lin Q., Wong W.F., Wang, J. Artemisinin as an anticancer drug: recent advances in target profiling and mechanisms of action // Medicinal research reviews. – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 1492–1517. DOI: 10.4103/2141-9248.153609.
17. Tu Y. From Artemisia Annua L. to Artemisinins: The Discovery and Development of Artemisinins and Antimalarial Agents. – Academic Press, Cambridge 2017. 468 pp. DOI: 10.1002/cmdc.201700632.
18. Nakase I., Lai H., Singh N.P., Sasaki T. Anticancer properties of artemisinin derivatives and their targeted delivery by transferrin conjugation // International Journal of Pharmaceutics. – 2008 Apr 16; – Vol. 354. №1–2. – P. 28–33.
19. Li Q, Weina PJ, Milhous WK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of rapidacting artemisinins in the antimalarial therapy // Curr Drug Ther. – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 210–223. DOI: 10.2174/157488507781695649.
20. Aftab T., Ferreira J.F.S., Khan M.M.A., Naeem M. Artemisia annua – Pharmacology and Biotechnology. Springer Verlag Berlin Heidelberg. 2014.
21. Belafsky P.C. Laryngeal Cancer. San Diego Center for Voice and Swallowing Disorders. Режим доступа:<http://www.sandiegovoice.org/larynxca.html>.

22. Singh N.P., Verma K.B. Case report of a laryngeal squamous cell carcinoma treated with artesunate. // Arch Oncol. – 2002. – Vol.10, – №4. – P.279–280.
23. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics // CA Cancer J Clin. – 2018 Jan; – Vol. 68, №1 – P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
24. Berger T.G., Dieckmann D., Efferth T., Schultz E.S., Funk J.O., Baur A., Schuler G. Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma – first experiences. // Oncol Rep. – 2005. – Vol. 14, № 6. – P. 1599–1603.
25. Singh N.P., Panwar V.K. Case report of a pituitary macroadenoma treated with artemether. Integr Cancer Ther. – 2006. – Vol. 5, № 4. – P. 391–394.
26. Zhang Z.Y., Yu S.Q., Miao L.Y., Huang X.Y., Zhang X.P., Zhu Y.P., Xia X.H., Li D.Q. Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer: A randomized controlled trial // J Chin Integr Med / Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 134–138.
27. Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, Miyachi H and Chitambar CR. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. // Int J. Oncol. – 2001. – Vol. 18, №4. – P. 767–773.
28. Jansen F.H., Adoubi I., KC J.C., Cnodder D.E.T., Jansen N., Tschulakow A., Efferth T. First study of oral Arteminol-R in advanced cervical cancer: clinical benefit, tolerability and tumor markers. Anticancer Res. – 2011. – Vol. 31, № 12, – P. 4417–4422.
29. GLOBOCAN (2012). Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization (WHO).
30. Mao H., Gu H., Qu X., Sun J., Song B., Gao W., Liu J., Shao Q. Involvement of the mitochondrial pathway and Bim/Bcl-2 balance in dihydroartemisinin-induced apoptosis in human breast cancer in vitro // Int. J. Mol. Med. – 2013. – Vol. 31, № 1, – P. 213–218. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1176.
31. Ericsson Th., Blank A., von Hagens C., Ashton M., Äbelö A. Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin during long-term oral administration of artesunate to patients with metastatic breast cancer // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2014. – Vol. 70. P. 1453–1463. DOI: 10.1007/s00228-014-1754-2.
32. König M., von Hagens C., Hoth S., Baumann I., Walter-Sack I., Edler L., Sertel S. Investigation of ototoxicity of artesunate as add-on therapy in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: new audiological results from a prospective, open, uncontrolled, monocentric phase I study // Cancer Chemother Pharmacol. – 2016. – Vol. 77, №2. – P. 413–427. DOI: 10.1007/s00280-016-2960-7.
33. Hagens C., Walter-Sack I., Goeckenjan M., Osburg J., Storch-Hagenlocher B., Sertel S., Efferth T. Prospective open uncontrolled phase I study to define a well-tolerated dose of oral artesunate as add-on therapy in patients with metastatic breast cancer (ARTIC M33/2). Breast cancer research and treatment. – 2017. – Vol. 164, № 2, – P. 359–369. DOI: 10.1007/s10549-017-4261-1.
34. Michaelsen Fr.W., Saeed M.E.M., Schwarzkopf J., Efferth Th. Activity of Artemisia annua and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma // Phytomedicine. – 2015. Dec 15; – Vol. 22, №14. – P. 1223–31. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.11.001.
35. Krishna S., Ganapathi S., Ster I.C., Saeed M.E., Cowan M., Finlayson C., Kovacevics H., Jansen H., Kremsner P.G., Efferth T., Kumar D. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer // EBioMed. – 2015 Jan; – Vol. 2, №1. – P. 82–90. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.11.010.
36. Deeken J.F., Wang H., Hartley M., Cheema A.K., Smaglo B., Hwang, J.J., Liu S. (2018). A phase I study of intravenous artesunate in patients with advanced solid tumor malignancies // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2018. – Vol. 81, № 3. – P. 587–596.

References

1. Cancer – World Health Organization. WHO media centre: cancer, fact sheet, 12 September 2018 Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. (accessed 03.08.2018).
2. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. J. Nat. Prod. 2016; 79:629–61. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
3. Kinghorn AD, de Blanco E.C, Lucas DM, Rakotondraibe HL, Orjala J, Soejarto DD, Oberlies NH, Pearce CJ, Wani MC, Stockwell BR, Burdette JE, Swanson SM, Fuchs JR, Phelps MA, Xu L, Zhang X, Shen YY. Discovery of Anti-cancer Agents of Diverse Natural Origin. Anticancer Res. 2016; 36(11):5623–37. DOI: 10.21873/anticancer.11146.
4. Tariq A, Sadia S, Pan K, Ullah I, Mussarat S, Sun F, Xiong Q. A systematic review on ethnomedicines of anticancer plants. Phytotherapy Research. 2017; 31(20):202–264. DOI: 10.1002/ptr.5751.
5. Akhtar MS, Swamy MK. Anticancer Plants: Clinical Trials and Nanotechnology. 2018.
6. Akhtar MS, Swamy MK. Anticancer Plants: Natural Products and Biotechnological Implements. 2018.
7. Butler MS, Robinson AAB, Cooper MA. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials. Nat. Prod. Rep. 2014; 31:1612–61. DOI: 10.1039/c4np00064a.
8. Crespo-Ortiz MP, Wei MQ. Antitumor Activity of Artemisinin and Its Derivatives: From a Well-Known Antimalarial Agent to a Potential Anticancer Drug. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2012; 2012, Article ID 247597, 18 p. DOI:10.1155/2012/247597.

9. Efferth Th. Artemisinin – Second Career as Anticancer Drug? *World J Tradit Chin Med* 2015; 1(4): 2–25. DOI: 10.1016/j.tips.2008.07.004.
10. Ren Y, Yu J, Kinghorn AD. Development of Anticancer Agents from Plant-Derived Sesquiterpene Lactones. *Curr Med Chem*. 2016; 23(23):2397–420.
11. Bhaw-Luximon A, Jhurry D. Artemisinin and its derivatives in cancer therapy: status of progress, mechanism of action, and future perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Mar; 79(3):451–66. DOI: 10.1007/s00280-017-3251-7.
12. Efferth T. Cancer combination therapies with artemisinin-type drugs. *Biochem Pharmacol*. 2017 Sep 1; 139:56–70. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.03.019.
13. Konstat-Korzenny E., Ascencio-Aragón J, Niezen-Lugo S, Vázquez-López R. Artemisinin and its synthetic derivatives as a possible therapy for cancer. *Medical Sciences*. 2018; 6(1):19–28. DOI: 10.3390/medsci6010019.
14. Abba ML, Patil N, Leupold JH, Saeed ME, Efferth T, Allgayer H. Prevention of carcinogenesis and metastasis by Artemisinin-type drugs. *Cancer Lett*. 2018 Aug 10; 429:11–18. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.05.008.
15. O'Neill PM, Barton VE, Ward StA. The Molecular Mechanism of Action of Artemisinin – The Debate Continues. *Molecules*. 2010 Mar 12;15(3):1705–21. DOI: 10.3390/molecules15031705.
16. Wong YK, Xu C, Kalesh KA, He Y, Lin Q, Wong WF, Wang J. Artemisinin as an anticancer drug: recent advances in target profiling and mechanisms of action. *Medicinal research reviews*. 2017 Nov; 37(6):1492–517. DOI: 10.4103/2141–9248.153609.
17. Tu Y. From *Artemisia Annu L.* to Artemisinins: The Discovery and Development of Artemisinins and Antimalarial Agents. Academic Press, 2017; 13(1):468. DOI: 10.1002/cmdc.201700632.
18. Nakase I, Lai H, Singh NP, Sasaki T. Anticancer properties of artemisinin derivatives and their targeted delivery by transferrin conjugation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008 Apr 16; 354(1-2):28–33. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.09.003.
19. Li Q, Weina PJ, Milhous WK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of rapidacting artemisinins in the antimalarial therapy. *Curr Drug Ther*. 2007; 2(3):210–23. DOI: 10.2174/157488507781695649.
20. Aftab T, Ferreira JFS, Khan MMA, Naeem M. *Artemisia annua – Pharmacology and Biotechnology*. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
21. Belafsky PC. Laryngeal Cancer. San Diego Center for Voice and Swallowing Disorders. Available from: <http://www.sandiegovoice.org/larynxca.html>.
22. Singh NP, Verma KB. Case report of a laryngeal squamous cell carcinoma treated with artesunate. *Arch Oncol* 2002; 10(4):279–80.
23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66:7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
24. Berger TG, Dieckmann D, Efferth T, Schultz ES, Funk JO, Baur A, Schuler G. Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma – first experiences. *Oncol Rep*. 2005; 14(6):1599–1603.
25. Singh NP, Panwar VK. Case report of a pituitary macroadenoma treated with artemether. *Integrative cancer therapies*. 2006; 5(4):391–394. DOI: <https://doi.org/10.1177/1534735406295311>.
26. Zhang ZY, Yu SQ, Miao LY, Huang XY, Zhang XP, Zhu YP, Xia XH, Li DQ. Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer: A randomized controlled trial. *J Chin Integr Med / Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2008; 6(2): 134–138.
27. Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, Miyachi H and Chitambar CR. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. *Int J Oncol*. 2001 Apr; 18(4):767–73.
28. Jansen FH, Adoubi I, KC JC, Cnodder DET, Jansen N, Tschulakow A, Efferth T. First study of oral Artemin-mol-R in advanced cervical cancer: clinical benefit, tolerability and tumor markers. *Anticancer Res*. 2011 Dec; 31(12):4417–22.
29. GLOBOCAN (2012). Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization (WHO).
30. Mao H, Gu H, Qu X, Sun J, Song B, Gao W, Liu J, Shao Q. Involvement of the mitochondrial pathway and Bim/Bcl-2 balance in dihydroartemisinin-induced apoptosis in human breast cancer in vitro. *Int. J. Mol. Med*. 2013; 31(1):213–218. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1176
31. Ericsson Th, Blank A, von Hagens C, Ashton M, Äbelö A. Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin during long-term oral administration of artesunate to patients with metastatic breast cancer. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2014; 70(12):1453–63. DOI: 10.1007/s00228-014-1754-2.
32. König M, von Hagens C, Hoth S, Baumann I, Walter-Sack I, Edler L, Sertel S. Investigation of ototoxicity of artesunate as add-on therapy in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: new audiological results from a prospective, open, uncontrolled, monocentric phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 77(2):413–27. DOI: 10.1007/s00280-016-2960-7.
33. Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M, Osburg J, Storch-Hagenlocher B, Sertel S, Efferth T (2017). Prospective open uncontrolled phase I study to define a well-tolerated dose of oral artesunate as add-on therapy in patients

- with metastatic breast cancer (ARTIC M33/2). *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul; 164(2):359–69. DOI: 10.1007/s10549-017-4261-1.
34. Michaelsen FrW, Saeed MEM, Schwarzkopf J, Efferth Th. Activity of *Artemisia annua* and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma. *Phytomedicine.* 2015 Dec 15; 22(14):1223–31. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.11.001.
35. Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, Saeed ME, Cowan M, Finlayson C, Kovacsevics H, Jansen H, Kremsner PG, Efferth T, Kumar D. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer. *EBioMedicine.* 2015 Nov 15; 2(1):82–90. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.11.010.
36. Deeken JF, Wang H, Hartley M, Cheema AK, Smaglo B, Hwang JJ, Liu S. (2018). A phase I study of intravenous artesunate in patients with advanced solid tumor malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018 Mar; 81(3):587–596. DOI: 10.1007/s00280-018-3533-8.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Дмитрий Алексеевич Коновалов – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, фармакогнозия, сесквитерпеновые лактоны, полиацетиленовые соединения. E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru.

Артур Александрович Хамилон – аспирант кафедры фармакогнозии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, фармакогнозия. E-mail: spartan400@yandex.ru.

Оксана Михайловна Шевчук – доктор биологических наук, заведующий лабораторией ароматических и лекарственных растений ФГБУН «Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН», пгт. Никита, Республика Крым. Область научных интересов: интродукция и селекция лекарственных растений. E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru.

Логвиненко Лидия Алексеевна – научный сотрудник лаборатории ароматических и лекарственных растений ФГБУН «Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН», пгт. Никита, Республика Крым. Область научных интересов: интродукция и селекция лекарственных растений, куратор коллекции лекарственных растений.

Authors

Konovalev Dmitry Alexeevich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Area of expertise: phytochemistry, pharmacognosy, sesquiterpenic lactones, polyacetylene compounds. E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru

Khamilonov Artur Aleksandrovich – postgraduate student of the Chair of Pharmacognosy at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Area of expertise: phytochemistry, pharmacognosy. E-mail: spartan400@yandex.ru

Shevchuk Oksana Mikhailovna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Aromatic and Medicinal Plants in Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea. Area of expertise: introduction and selection of medicinal plants. E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru

Logvinenko Lidiya Alekseevna – scientific worker of the laboratory of aromatic medicinal plants in Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea. Area of expertise: introduction and selection of medicinal plants, supervisor of the medicinal plants collection.

Поступила в редакцию: 10.09.2018

Принята к печати: 15.10.2018

Received: 10.09.2018

Accepted for publication: 15.10.2018

УДК 615.324



БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ ПЧЕЛИНОГО МАТОЧНОГО МОЛОЧКА И ПЧЕЛИНОГО ЯДА

С.Г. Марданлы^{1,2}, В.В. Помазанов^{1,2}, В.А. Киселева¹, Я.Б. Нескородов²

¹ ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет»,
142600 Московская обл., г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22.

² ЗАО «ЭКОлаб». 142530. Московская обл., Электрогорск, ул. Будённого, д. 1.
E-mail: NeskorodovYB@gmail.com

Как сами продукты пчеловодства, так и их комбинации, широко представлены на отечественном фармацевтическом рынке, однако, современных экспериментальных исследований биологической активности этих соединений мало, а во многих имеющихся публикациях авторы описывают чрезвычайно широкий и противоречивый спектр терапевтических эффектов. **Цель исследования** – провести анализ экспериментальных работ по исследованию биологической активности продуктов пчеловодства. **Материалы и методы.** Исследование проводилось с использованием поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных (Российская государственная библиотека, Центральная научная сельскохозяйственная библиотека). В обозначенных базах данных проводился поиск публикаций по таким терминам как «биологическая активность», «пчелиное маточное молочко» и т.д. Глубина поиска не ограничивалась. **Результаты и обсуждение.** Анализ опубликованных работ показывает, что экспериментально подтверждённой биологической активностью обладают такие субстанции, как пчелиный яд и пчелиное маточное молочко. Как в одном, так и другом случае были описаны действующие вещества и проведён обзор их известной биологической активности. Авторы предполагают, что при отработке метода лабораторного синтеза деценовых кислот, станет возможным их масштабное доклиническое исследование, которое может стать основой в создании какого-либо лекарственного средства с избирательным действием.

Ключевые слова: биологическая активность, яд пчелиный, пчелиное маточное молочко, деценовые кислоты

BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE COMPONENTS OF ROYAL JELLY AND BEE VENOM

SS.G. Mardanly^{1,2}, V.V. Pomazanov^{1,2}, V.A. Kiseleva¹, Ya.B. Neskorodov²

¹ State University of Humanities and Technology,
22, Zelenaya Str., Orekhovo-Zuyevo, Moscow region, Russia, 142600

² CJSC "Ecolab". 1, Budenny Str, Elektrogorsk, Moscow region, Russia, 142530
E-mail: NeskorodovYB@gmail.com

Both bee products themselves and their combinations are widely represented in the domestic pharmaceutical market, however, modern experimental studies of the biological activity of these compounds are few, and in many of the existing publications the authors describe an extremely wide and controversial range of therapeutic effects. **The aim** of the study is to analyze the experimental works on the study of biological activity of bee products. **Materials and methods.** The study was conducted using search and information (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) and library databases (Russian State Library, Central Scientific Agricultural Library). In the designated databases, publications were searched by such terms as "biological activity", "royal jelly", etc. The depth of the search was not limited. **Results and discussion.** The analysis of the published works shows that such substances as bee venom and royal jelly have experimentally confirmed their biological activity. In both cases, the active substances have been

Для цитирования:

С.Г. Марданлы, В.В. Помазанов, В.А. Киселева,
Я.Б. Нескородов
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ
ПЧЕЛИНОГО МАТОЧНОГО МОЛОЧКА
И ПЧЕЛИНОГО ЯДА
Фармация и фармакология. 2018;6(5):419-439
DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-419-439
© С.Г. Марданлы, В.В. Помазанов, В.А. Киселева,
Я.Б. Нескородов, 2018

For citation:

S.G. Mardanly, V.V. Pomazanov, V.A. Kiseleva,
Ya.B. Neskorodov
BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE COMPONENTS
OF ROYAL JELLY AND BEE VENOM. REVIEW.
Pharmacy & Pharmacology. 2018; 6(5): 419-439 (In Russ)
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-419-439

described and a review of their detected biological activity has been carried out. **Conclusion.** The authors suggest that when developing the method of laboratory synthesis of decene acids, it can be possible to carry out their large-scale preclinical research, which may become the basis for the creation of a drug with a selective effect.

Keywords: biological activity, bee venom, royal jelly, decene acids

ВВЕДЕНИЕ. Поиск и анализ биологически активных веществ является важной и сложной задачей. Существует множество подходов к её реализации, которые базируются на использовании отдельных молекулярных компонентов клеток, самих клеток различного типа и взрослых организмов [1].

Эффективность такого поиска при простом переборе остаётся очень низкой [2]. Накопленный опыт эмпирической медицины (*Medicina gentilitia*) может быть хорошим ориентиром при проведении подобного рода исследований, позволяя значительно сузить спектр первоначальной выборки молекул. В этом контексте чрезвычайно интересными выглядят апипрепараты, производители которых информируют население о том, что их препараты обладают антимикробной активностью, способны снижать кровяное давление, расширять кровеносные сосуды, повышать устойчивость организма к инфекциям, повышать иммунитет и т.п. [3], однако, в подавляющем большинстве случаев остаются неясными источники данных об описываемых эффектах. Более того, при чтении современных отечественных публикаций по данной тематике, обращает на себя внимание максимальная размытость описанных биологических эффектов и отсутствие в них негативного спектра, что может указывать на недостаточность экспериментальных исследований в этой области.

Список продуктов пчеловодства достаточно обширен и включает в себя такие сложные смеси веществ, как воск, маточное молочко, мёд, перга, пчелиная обножка, прополис, пчелиный подмор, пчелиный яд, личиночный гомогенат и т.д. Практически все продукты пчеловодства пользуются высоким доверием у населения, которое наделяет их различными терапевтическими свойствами. С одной стороны, такое отношение базируется на традиции, а с другой – поддерживается рекламными компаниями, в рамках которых продукты пчеловодства позиционируются исключительно с положительной стороны.

Из всего спектра продуктов пчеловодства наиболее изученными являются пчелиный яд и маточное молочко (маточное молочко зарегистрировано в России как фармацевтическая субстанция (апилак лиофилизированный) и выпускается в лиофилизированном виде с 1973 года).

ЦЕЛЬЮ настоящего обзора является анализ опубликованных экспериментальных данных, описывающих биологическую активность компонентов пчелиного маточного молочка и пчелиного яда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось с использованием поисково-информационных систем (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных (Российская государственная библиотека, Центральная научная сельскохозяйственная библиотека). В обозна-

ченных базах данных проводился поиск публикаций по таким терминам как «биологическая активность», «пчелиное маточное молочко» и т.д. Глубина поиска не ограничивалась: авторы планировали охватить максимальное количество работ по данной тематике. При проведении анализа биологической активности какой-либо группы веществ учитывалось, что в определённых условиях такую активность могут демонстрировать даже благородные газы [4], что создаёт необходимость учитывать условия, при которых осуществлялось изучение воздействия того или иного вещества. При отборе статей для настоящего обзора авторы учитывали этот факт, и использовали только те статьи, в которых были описаны методики экспериментальной работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Биологическая активность пчелиного маточного молочка (ПММ) была описана достаточно давно [5], но экспериментально эти наблюдения были подтверждены значительно позднее [6, 7]. Маточное молочко пчёл имеет сложный многокомпонентный состав, который изменяется при хранении [8, 9] и его фракции обладают различной биологической активностью.

Антибактериальная активность

Антибактериальная активность маточного молочка была экспериментально подтверждена ещё в 1939 году – оно ингибировало рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, однако, в отношении грамположительных бактерий воздействие оказалось эффективнее в два раза [10]. Установлено также, что антибактериальная активность маточного молочка уменьшается пропорционально времени его хранения [11].

Впервые предположение о том, что именно жирные кислоты могут отвечать за наличие антибактериальных свойств маточного молочка, было высказано в работе 1945 года [12], в которой авторы описали ингибирующее действие этих соединений на рост стрептококков и стафилококков в концентрации 1/1000. Предположительно, дальнейшее исследование антибактериальных компонентов продуктов маточного молочка позволит в будущем разработать новые консерванты для пищевых продуктов.

Другой группой исследователей в 1959 году было доказано, что антибактериальным эффектом обладает 10-гидрокси- Δ^2 -деценовая кислота [13], которая является основным компонентом жировой фракции маточного молочка. Эксперимент показал, что это вещество в четыре раза уступает пенициллину по активности в отношении *Micrococcus pyogenes* и в пять раз слабее, чем хлортетрациклин при воздействии на *Escherichia coli* [14]. Авторы установили, что 10-гидрокси- Δ^2 -деценовая кислота замедляет рост гриба *Neurospora sitophila*, при этом отмечено, что соли

этой кислоты обладают пониженной активностью в сравнении с самим веществом.

В 1957 году исследователи А. Butenandt и Н. Rembold описали жирную кислоту (Таблица 1, №1) и подтвердили её антибактериальные свойства [15]. В 1959 году описана структура этого соедине-

ния [16]. Авторы отметили, что антибактериальные свойства проявляют и другие жирные кислоты [17]: капроновая ($C_6H_{11}COOH$) [18], каприловая ($C_7H_{15}COOH$) [19], каприновая ($C_9H_{19}COOH$) [20], причём капроновая кислота оказывает наиболее выраженное воздействие на *Salmonella enterica*.

Таблица 1 – Биологически активные кислоты пчелиного маточного молочка

№	Название соединения	Ссылка
1	10-гидрокси-Δ ² -деценовая кислота [21]	[14, 15, 25]
2	10-гидрокси-деценовая кислота [22]	[8]
3	9-оксо-2Е-деценовой кислоты [23]	[20]
4	9-карбоксо-2Е- нониленовая кислота	[8]
5	3,10-дигидроксидекановая кислота [51]	[8, 24]
6	3,12-дигидроксидекановая кислота [25]	[8]
7	3-гидроксидекановая кислота [26]	[8]
8	Себациновая кислота [27]	[8]

Выявлена противомикробная активность 9-оксо-2Е-деценовой кислоты (Таблица 1). В качестве экспериментальной модели авторы работы выбрали мастит коров, исходя из данных о том, что 80% маститов имеют микробную этиологию [28]. Результаты работы показали, что в паренхимном молоке происходит динамическое снижение концентрации *Streptococcus agalactiae* по сравнению с исходными данными. В процессе эксперимента проводили сравнение действия 0,3%-ной мази 9-оксо-2Е-деценовой кислоты с такими препаратами как эритромицин [29] и Мастаэрозоль (суспензия антибиотиков: бензилпенициллина натриевая соль [30], стрептомицина сульфат [31], норсульфазол [32]). Из результатов исследования следует, что через пять дней лечения с применением 0,3%-ной мази 9-оксо-2Е-деценовой кислоты наблюдалось снижение количества *Streptococcus agalactiae* как на мясо-пептонном агаре, так и в мазках из паренхимного молока, а уже через десять дней данный микроорганизм перестал выделяться. Эритромицин и Мастаэрозоль не показали такого результата и через 30 дней применения.

Противоопухолевая активность

В 1959 году были опубликованы результаты исследования биологической активности маточного молочка в условиях экспериментальной лейкемии и асцитических опухолей [33, 34]. В работе были использованы такие клеточные линии, как 6С3НЕД (линия клеток лимфосаркомы), ТА3 (линия клеток опухоли молочной железы), линия клеток карциномы Эрлиха. Популяции изолированных клеток смешивали с маточным молочком и вводили подкожно мышам породы АКР. В эксперименте использовали различные фракции маточного молочка, а в качестве контроля были использованы растворы лимонной кислоты и стандартный фосфатный буфер. В качестве критерия эффективности в данном эксперименте учитывалась выживаемость животных: контрольные мыши гибли от опухолей через 14 дней. Мышей экспериментальной серии наблюдали ещё 90 дней после гибели контрольных животных, затем умертвляли и

проводили некропсию. Результаты эксперимента достоверно показали наличие ингибирующего эффекта, который оказывало маточное молочко на популяцию опухолевых клеток в концентрации 30 и 40 мг/мл. Аналогичным по эффективности ингибирующим эффектом обладала фракция эфирорастворимых кислот. Авторы исследования отметили, что ингибирующим действием на популяции опухолевых клеток обладала 10-гидрокси-2-деценовая кислота (Таблица 1) при низких значениях pH (5,6–4,2). Интересно, что при нейтральном pH 10,2 ГДК, даже при двукратном повышении концентрации, совершенно не проявляла ингибирующий эффект.

В контрольные группы клеточных суспензий не добавляли 10,2 ГДК, но понижали pH до низких уровней. Такая процедура не влияла на клеточные культуры, и их инъекция приводила к гибели животных через 14 дней. Это исследование позволило сделать заключение о том, что только недиссоциированная 10-гидрокси-2-деценовая кислота проявляет описанную активность. Устойчивое ингибирующее действие 10-гидрокси-2-деценовой кислоты (10,2 ГДК) наблюдалось при концентрации 1 мг/мл. Механизм действия 10-гидрокси-2-деценовой кислоты на популяцию опухолевых клеток в настоящее время не известен. Было показано, что период воздействия 10-гидрокси-2-деценовой кислоты занимает от 3 до 6 минут. Промывание ингибированных клеток буферным раствором с нейтральным pH не восстанавливает пролиферативную активность клеток. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что либо кислота проникает внутрь клетки, либо чрезвычайно прочно связывается с её поверхностью, однако, методов для более детального исследования в тот момент не было [34].

Несколько позже, в продолжение противоопухолевой активности компонентов пчелиного маточного молочка авторы [35] предприняли попытку выяснить взаимосвязь между структурой жирных кислот и их противоопухолевой активностью. С этой целью были отобраны эфиры ряда моно- и дикарбоновых кислот,

а также соединения, структурно похожие на 10-гидрокси-2-деценую кислоту. В эксперименте были использованы клетки лейкемии мышей. Результаты работы показали, что наибольшей активностью в отношении клеток лейкемии мышей обладают эфиры дикарбоновых кислот, содержащих от 9 до 11 атомов углерода, а эфиры монокарбоновых кислот проявляли максимальную активность при наличии в их структуре углеродной цепи от 8 до 10 атомов углерода.

При исследовании родственных 10-гидрокси-2-деценовой кислоте соединений было показано, что введение в структуру молекулы кето- или амидной группы либо значительно уменьшает, либо полностью устраняет противоопухолевую активность. Авторы особо отмечают тот факт, что этиловый эфир 9-оксидеценной кислоты не проявляет активности. Это может быть важным наблюдением в свете того, что 9-оксидеценная кислота (Таблица 1) является основным компонентом, секретируемым пчелиной маткой. Результаты работы позволили сделать вывод о том, что такие малотоксичные соединения, как карбоновые кислоты способны подавлять рост суспензии клеток лейкемии мышей в концентрациях 0,1 мг на мл [35].

Позже, в условиях *in vitro*, была показана противоопухолевая активность десяти жирных ненасыщенных кислот, которые были способны полностью ингибировать рост клеток опухоли Эрлиха при pH 4.0. Авторы выделили следующие соединения: сорбиновая, 2-ноненая, 2-деценая, 9-деценая, 10-ундеценая, линолевая и линоленовая кислоты. Аналогичные результаты были получены при использовании клеток лимфосаркомы Гарднера и ТА3 [36]. Результаты эксперимента показали зависимость эффективности воздействия кислоты на клетки от концентрации веществ и pH среды.

Гормоноподобный эффект пчелиного маточного молочка

Пчелиное маточное молочко способно оказывать гормоноподобное воздействие на организм млекопитающих. В настоящее время этот эффект до конца ещё не ясен и активно изучается различными научными группами. Эффект воздействия маточного молочка или его компонентов зависит от пола животного. Добавление маточного молочка (в дозе 200, 400 или 800 мг на один килограмм массы тела животного) в рацион кроликов, вызвало повышение уровня тестостерона у самцов, увеличило размер семенников и подвижность сперматозоидов [37]. В то же время, при введении маточного молочка в рацион крыс-самок с удалёнными яичниками была показана его эстрогенная активность [38].

Зависимость от концентрации маточного молочка в рационе животных и уровня свободного тестостерона была показана экспериментально в условиях длительного кормления (12 недель). Результаты работы показали, что введение в рацион ПММ ингибирует возрастные изменения функций семенников [39].

Позже результаты длительного воздействия ма-

точного молочка на организм млекопитающих были изучены подробнее [40]. Необходимость такого исследования авторы работы объяснили тем, что информации о возможном негативном влиянии этого продукта на репродуктивную систему млекопитающих чрезвычайно мало, в то время как экзогенные эстрогены способны вызывать такие осложнения, как крипторхизм и структурные аномалии в семенниках [38].

Было обнаружено, что в группе крыс, получавших большое количество маточного молочка, произошло изменение взвешивающих коэффициентов для тканей и органов, а именно: значительно снизился коэффициент для таких органов как гипофиз и семенники. Также было отмечено, что у этих животных снижалась концентрация сперматозоидов в семенной жидкости. Уровень лютропина и фоллитропина в сыворотке крови экспериментальной группы значительно уменьшился в сравнении с контрольной группой, однако концентрация эстрадиола выросла и зависела от дозы вводимого пчелиного маточного молочка.

Применяя метод оценки количества сперматозоидов, являющийся одним из самых чувствительных при изучении факторов, влияющих на сперматогенез, были проведены исследования по выявлению характера воздействия маточного молочка на организм мышей [41]. На количественные показатели этого метода существенным образом влияют синтетические анаболические стероиды. В рамках предложенной экспериментальной модели, мыши были разделены на группы: первая группа – это контрольные мыши, которым в течение 30 дней внутрь через желудочный зонд вводили 0,1 мл физиологического раствора; вторая группа – животные, получающие только оксиметалон в дозе 5 мг/кг в течение 30 дней; третья группа получала только маточное молочко перорально в дозе 100 мг/кг в течение 30 дней. Четвёртая группа – мыши, которым в течение 30 дней вводили оксиметалон и маточное молочко в дозе 5 мг/кг и 100 мг/кг соответственно.

Оксиметалон [42] является синтетическим производным тестостерона и способен достоверно снижать интенсивность сперматогенеза у крыс [43]. В данном эксперименте было показано, что количество сперматозоидов значительно уменьшилось в группе, которая получала оксиметалон и немного увеличилось в группе, которая получала маточное молочко и оксиметалон. Различий в жизнеспособности сперматозоидов между двумя этими группами выявлено не было.

Такой важный показатель, как подвижность сперматозоидов, был выше в группе мышей, которая получала оксиметалон и маточное молочко, однако группа, которая получала только маточное молочко практически не отличалась по этому параметру от контрольной.

Показатель медленного прогрессивного движения вперёд не отличался между контрольной группой и группой, получающей маточное молочко, однако,

группа, получающая оксиметалон, показала более высокие значения в сравнении с контрольной группой. Интересно, что группа, получавшая оксиметалон и маточное молочко, была хуже всех остальных по данному показателю.

Показатель остаточного движения был практически одинаков у всех групп, но группа, получавшая оксиметалон и маточное молочко, незначительно превосходила по данному параметру все остальные группы, включая контрольную.

Показатель неподвижности сперматозоидов был практически одинаков в группах, получавших только оксиметалон и у животных, получавших оксиметалон с маточным молочком. Показатель обеих этих групп был выше, чем в контрольной группе и в группе, получавшей исключительно маточное молочко.

Уровень тестостерона снизился в группе, получавшей оксиметалон по сравнению с контрольной группой, однако в группе, получавшей маточное молочко, уровень тестостерона превосходил показатели контрольной группы.

Оксиметалон обладает способностью значительно увеличивать у животных долю остановившихся в развитии эмбрионов. В другом исследовании было показано антагонистическое действие маточного молочка к данному препарату [44]. Авторы показали, что внутримышечное или пероральное введение маточного молочка активировало реакции эструса и увеличило частоту наступления беременности.

Анализируя результаты экспериментов с оксиметалоном можно предположить, что маточное молочко должно обладать выраженным эстрогеноподобным эффектом, однако дополнительные эксперименты не подтверждают эту гипотезу. В 2004 году группа исследователей изучала данный вопрос, используя в качестве вещества сравнения бисфенол А [45]. Это соединение активно используется в химической промышленности и даже при низких концентрациях способно проявлять выраженную эстрогеноподобную активность, провоцируя развитие заболеваний яичников и другие отклонения [46]. Бисфенол А способен вызывать пролиферацию клеток MCF-7 (клетки рака молочной железы) и влияет на эти клетки дозозависимо: т.е. при увеличении концентрации Бисфенола А происходит увеличение пролиферации клеток [47]. Авторы исследования предположили, что эффект воздействия маточного молочка на клетки линии MCF-7 будет сходен с тем, какой оказывает Бисфенол А. Однако, результаты эксперимента показали, что маточное молочко незначительно ингибирует пролиферацию клеток MCF-7. Наблюдаемый эффект авторы объяснили вариативностью состава маточного молочка, являющегося природным сырьём. Отмечено, что при совместном внесении маточного молочка и Бисфенола А в питательную среду клеток MCF-7 происходит выраженное ингибирование пролиферации. Эффект ингибирования наблюдался даже в том случае, если маточное молочко предварительно подвергалось нагреву с целью разрушения термоза-

висимых компонентов смеси. Это позволило сделать вывод о термостабильности ингибирующего компонента, а причиной ингибирования пролиферации клеток является наличие в маточном молочке 10-гидрокси-2-деценовой кислоты, однако эта идея была опровергнута экспериментально.

Показано, что 10-гидрокси-2-деценовая кислота способна ингибировать активность матриксных металлопротеиназ: коллагеназы 1 и стромелизина 1 [48]. Высказано мнение, что наблюдаемое ингибирование может быть связано со структурной схожестью некоторых участков 10-гидрокси-2-деценовой кислоты с молекулами эстрогенов. После применения 9-оксидеценовой кислоты во всех опытных группах животных отмечалось увеличение концентрации сперматозоидов в 1 мл ($P>0,05$) [49, 50].

Интересные данные были получены при исследовании влияния пчелиного маточного молочка на крыс с индуцированным сахарным диабетом. Известно, что масса семенников, количество спермы и подвижность сперматозоидов значительно снижается у пациентов с сахарным диабетом [51, 52]. Также происходит снижение уровня тестостерона и отмечается вакуолизация в сперматогониях и сперматоцитах. Происходит увеличение толщины стенки семенных канальцев, истощение зародышевых клеток. При сахарном диабете биопсия показывает наличие вакуолизации клеток Сертоли яичек как у человека [53], так и у больных сахарным диабетом крыс [54].

В описываемой работе исследователи индуцировали сахарный диабет у крыс с помощью стрептозоцина [55], который вводили внутрибрюшинно в концентрации 60 мг/кг веса животного [56]. Согласно экспериментальному плану, крысы мужского пола были случайным образом разделены на 3 группы: первая группа была контролем, вторая группа – крысы с индуцированным стрептозоцином сахарным диабетом, а в третью вошли крысы, которые в дополнение к стрептозоцину ежедневно получали с пищей пчелиное маточное молочко в концентрации 400 мг/кг веса животного. Установлено, что при отмеченном снижении веса животных во второй и третьей группах, в третьей группе, где животные получали пчелиное маточное молочко, снижение веса было достоверно ниже.

При анализе гистологических срезов выявлено, что у крыс с индуцированным диабетом отмечалась дегенерация семенных канальцев. У животных второй и третьей группы отмечалось уменьшение числа Йонсена [57], однако, у крыс, получающих пчелиное маточное молочко, число Йонсена было выше. Уровень тестостерона в экспериментальных группах был ниже, чем в контрольной группе. Если в контрольной группе концентрация тестостерона составила $2,39 \pm 0,4$ нг/мл, то в экспериментальной группе – $0,036 \pm 0,01$ нг/мл, а в группе животных, получавших пчелиное маточное молочко – $0,046 \pm 0,01$ нг/мл.

Уровень апоптоза в семенных канальцах определяли через подсчёт каспазы-3-позитивных клеток.

Исследователи показали, что уровень апоптоза был значительно выше в группах с индуцированным диабетом, однако при сравнении третьей и второй группы между собой удалось выявить то, что в группе крыс, которые получали пчелиное маточное молочко, уровень апоптоза был ниже, чем в группе с экспериментальным сахарным диабетом.

Уровень пролиферации клеток в семенных канальцах был значительно ниже у групп с индуцированным диабетом в сравнении с контрольной группой. Однако у группы крыс, получавших пчелиное маточное молочко, уровень пролиферации был выше, чем у экспериментальной группы без этой добавки.

Авторы, исследуя крыс с удалёнными яичниками, обратили внимание на то, что изменение массы тела и органов животных, получающих маточное молочко, происходит по другой схеме, чем это наблюдается при обычной овариэктомии. Так, если в стандартном варианте операция вызывала увеличение общей массы животных, происходила атрофия матки и развивался остеопороз, то при введении в рацион маточного молочка происходило ингибирование потери костной массы [58]. Дополнительные исследования *in vitro* показали, что маточное молочко способствует накоплению кальция в костной ткани.

Изучение молекулярных механизмов эстрогеноподобного воздействия нескольких жирных кислот 10,2 ГДК, себациновой кислоты и 3,10-дигидроксидекановой кислоты [59] из ПММ [60]. Показано, что анализируемые жирные кислоты способны вступать во взаимодействие как с α , так и с β -рецептором эстрогена, оказывая воздействие на систему регуляции генов, вовлечённых в процесс ответа при воздействии эстрадиола.

Сопоставляя полученные экспериментальные данные и результаты моделирования взаимодействия исследованных веществ *in silico*, авторы выдвинули предположение о том, что перечисленные жирные кислоты маточного молочка способны к связыванию с карманом лиганда, конкурируя с эстрадиолом. Рассчитанные энергии взаимодействия между лигандами и рецептором показали, что анализируемые вещества удачно контактируют с рецептором эстрогена, располагаясь в кармане лиганда.

Антиоксидантная активность маточного молочка

Для изучения антиоксидантной активности маточного молочка применяли экспериментальную модель, в рамках которой животных (самцы крыс альбиносов Wistar) подвергали гамма-облучению. Для оценки воздействия маточного молочка на организм животных проводили гематологическое, биохимическое и гистологическое исследования. Установлено, что маточное молочко положительно влияет на многие показатели в условиях гамма-облучения. Так, например, в опытной группе, получавшей маточное молочко, происходило заметное снижение концентрации соединений тиобарбитуровой группы, которые являются индикаторами перекисного окисления

липидов [61]. При сравнении облучённых крыс и крыс, которые получали маточное молочко в условиях γ -облучения, установлено, что на фоне приёма маточного молочка происходит заметное улучшение всех гематологических показателей. Также было показано, что у группы, получавшей маточное молочко, происходит улучшение в структуре сердечной мышцы и нормализация функций капилляров эндотелия. Авторы сделали заключение о том, что наблюдаемый эффект был связан с антиоксидантной активностью маточного молочка [62].

Биологическая активность яда пчелы

Яд пчелы представляет собой сложную смесь белков и пептидов, которая оказывает разноплановое воздействие на организм. Основным компонентом пчелиного яда является мелиттин [63], который при высоких концентрациях вызывает лизис клеточных мембран, а при сублитических – образует ионные каналы в липидном бислое клетки, демонстрируя каналоформерную активность [64]. Другими компонентами пчелиного яда являются апамин (PubChem Compound Database; CID=90684471) [65], мастопаран (PubChem Compound Database; CID=6324633) [66] и фосфолипаза A2.

Перечисленные компоненты обладают выраженной фармакологической активностью: показана способность тина снижать количество маркеров повреждения печени при экспериментальном холангите и билиарном фиброзе [67], а внутрибрюшинное введение фосфолипазы A2 (КФ 3.1.1.4) способно снижать тепловую и механическую аллодинию у крыс в условиях экспериментального введения оксалиплатина [68]. Авторы работы считают, что механизм воздействия фосфолипазы A2 базируется на активации норадренергической системы регуляции.

В условиях экспериментального фиброза почек у мышей было показано, что при внутрибрюшинном введении пчелиного яда наблюдалось снижение количества белка TNF- α и интерлейкина 1, которые являются маркерами развития индуцированного фиброза почек после односторонней обструкции мочеточника [69]. Установлено также, что у экспериментальных мышей происходит значительное ингибирование экспрессии TGF- β 1 и фибронектина. Авторы исследования сделали заключение о том, что инъекции пчелиного яда способны снижать интенсивность развития фиброза почек.

Современному пониманию механизмов противовоспалительных свойств пчелиного яда и его компонентов при лечении фиброза печени, атеросклероза и болезней кожи посвящён обзор литературы, опубликованный группой авторов из университетов Тэгу и Сиднея [70].

В обзоре, посвящённом возможности применения пчелиного и осинового ядов для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний, группа авторов рассмотрела подходы применения пчелиного яда к возможности лечения таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия.

лепсия, рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз [71]. Отмечено, что возможность использования яда пчёл для лечения этих заболеваний только начинает изучаться, однако предварительные результаты позволяют им испытывать осторожный оптимизм.

Опубликован обзор о терапевтических эффектах и механизмах воздействия пчелиного яда при лечении иммунологических и неврологических заболеваний [72]. Авторы полагают, что пчелиный яд обладает сильными иммуномодулирующими свойствами, способен оказывать воздействие на глиальные клетки и нейроны центральной нервной системы, при этом отмечают, что многие механизмы воздействия ещё только предстоит установить. Отдельно отмечается тот факт, что пчелиный яд является «обоюдоострым оружием», который проявляет как ноцицептивные, так и анти-ноцицептивные свойства и, в тоже время, является сильным аллергеном.

Выраженная биологическая активность пчелиного яда чрезвычайно привлекательна и является причиной многочисленных попыток его использования в медицине и ветеринарии. Например, была предложена стратегия повышения иммунитета свиней в условиях экспериментального заражения вирусом репродуктивно-респираторного синдрома [73].

Несмотря на то, что экспериментально была выявлена способность пчелиного яда снижать кровяное давление [74], путем воздействия на интерорецепторы сердца и сосудов [75], повышением проницаемости их стенок и вызывать гистаминергический эффект [76], лечение этим продуктом не является устоявшимся в медицинской практике. Главной причиной этому является неустойчивое и мало предсказуемое действие пчелиного яда на организм человека [75]. Например, в условиях недостаточности функции сердечнососудистой системы, введение пчелиного яда может приводить к подъёму артериального давления и увеличению сердечного выброса [77].

Такое положение дел позволяет более осторожно оценить перспективы в создании какого-либо препарата направленного действия на основе пчелиного яда. Ситуация осложняется тем, что состав этого продукта непостоянен и зависит от многих переменных [78], сбор пчелиного яда сложен, а ресурсная база ограничена и подвержена сокращению [79]. За десятилетия его исследований было открыто множество механизмов и процессов ответа организма на воздействие пчелиного яда, что, безусловно, положительным образом отразилось на общем понимании многих биологических закономерностей. Однако достаточно скромные достижения в области создания медицинских препаратов на его основе позволяют выдвинуть предположение о том, что и в дальнейшем пчелиный яд будет выступать в роли лабораторного стресс-теста, аналогичного гипербарической оксигенации, которая, кстати, также применяется в медицинской практике.

В сравнении с пчелиным ядом, перспективы раз-

работки препарата направленного действия на основе пчелиного маточного молочка выглядят более оптимистическими. Этому способствует то, что к настоящему моменту из ПММ уже были выделены соединения, обладающие выраженным фармакологическим действием.

Представленные в таблице 1 кислоты обладают относительно простой структурой, что позволило разработать технологию лабораторного синтеза некоторых из них [80–83]. Возможность химического производства активных компонентов пчелиного маточного молочка открывает путь к созданию лекарственного средства и избавляет производителя от необходимости ориентироваться на природные источники первоначальной субстанции. С этой точки зрения пчелиное маточное молочко выгодно отличается от пчелиного яда, у которого действующими компонентами являются ферменты со сложной трёхмерной структурой, синтез которых чрезвычайно сложен.

Несомненным преимуществом 10,2 ГДК и 9-оксо-2Е-деценовой кислоты (9-ОДК) является то, что к настоящему моменту уже существуют представления об их потенциальной мишени: α и β -рецепторы эстрогена. Ориентируясь на структуру этих кислот можно провести поиск лигандов, которые с максимальной эффективностью будут связываться с выбранными мишенями, а последующая химическая модификация этих молекул позволит отобрать тот тип структур, который наибольшим образом будет соответствовать поставленной задаче.

В своем обзоре мы оставили без внимания другие продукты пчеловодства (воск, мёд, пергу, пчелиную обножку, прополис, пчелиный подмор, личиночный гомогенат) и такому избирательному подходу есть причины.

Наличие биологической активности у сложных природных смесей (например, таких, как пчелиный яд) базируется на длительном эволюционном пути, который определяется их функциональностью. Это означает, что как пчелиное маточное молочко, так и пчелиный яд прошли множество стадии эволюционной модификации, результатом которых стала именно наблюдаемая биологическая активность, предназначенная в одном случае служить для защиты, а в другом – регулировать процесс личиночного морфогенеза [84, 85]. Как в первом, так и во втором варианте – это сложные биологические функции, выполнение которых не обеспечивается каким-то одним компонентом. В настоящем обзоре чрезвычайно мало было уделено внимания белковому составу пчелиного маточного молочка, некоторые компоненты которого обладают своей выраженной биологической активностью. Детально данный вопрос был рассмотрен в обзоре 2018 года [86].

Интересно отметить, что практически все продукты пчеловодства пользуются популярностью и доверием у населения (включая самих мёртвых насекомых – так называемый «пчелиный подмор»). Уровень этого положительного восприятия столь велик, что оно рас-

пространяется даже на смежные продукты. Например, в продаже можно увидеть экскременты большой восковой моли (*Galleria mellonella*), которые без всякого экспериментального обоснования также наделяются обширными фармакологическими свойствами. Подобное положение создаёт порочный круг, в котором производители препаратов эксплуатируют в коммерческих целях высокое доверие населения к продуктам пчеловодства, а население получает подтверждение наличия мнимых фармакологических свойств, опираясь в своих суждениях на рекламные послылы производителей. Такая ситуация серьёзным образом компрометирует всё направление апитерапии, создавая даже в научных кругах специфическую атмосферу восторженности продуктами пчеловодства.

Анализ публикаций по данной теме показывает, что подавляющее большинство исследователей не подвергают сомнению сам факт наличия фармакологических свойств у апипрепаратов. Более того, описание биологической активности продуктов пчеловодства ведётся с позиции их позитивного влияния и только изредка, и вскользь упоминаются негативные факты (наиболее часто – развитие аллергической реакции). Такой подход ставит под сомнение существования какой-либо определённой биологической активности, так как это сильно контрастирует с экспериментальными данными, полученными для других веществ. Например, если основываясь на публикациях, провести отбор продуктов пчеловодства, которые предлагается использовать в медицине (мед, пыльца, перга, прополис) и сравнить описание их ак-

тивности с такими природными биологически активными веществами, как, например, витамины А и С, то можно обнаружить, что для витаминов существует как минимальная, так максимальная допустимая доза, определены симптомы авитаминоза и гипервитаминоза как у животных, так и у людей, проведена возрастная градация допустимости суточной нормы и многое другое, что прямо следует из экспериментально определённой биологической активности этих веществ. Однако для таких продуктов как прополис, перга и т.д. таких работ проведено не было, хотя исследования в этом направлении проводятся уже многие годы и некоторые из этих веществ предлагаются для использования в медицинской практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведённого исследования показали, что дальнейшее изучение выявленных биологически активных компонентов (деценовых кислот) маточного молочка пчёл представляется чрезвычайно перспективным.

Деценовые кислоты демонстрируют выраженную биологическую активность сложного спектра: антибактериальную, антипролиферативную, гормоноподобную, антиоксидантную. Эти эффекты были показаны на различных животных моделях: мышах, крысах, кроликах и овцах.

Можно надеяться на то, что при отработке метода лабораторного синтеза этих соединений, станет возможным их масштабное доклиническое исследование, которое может стать основой при создании какого-либо лекарственного средства с избирательным действием.

INTRODUCTION. Search and analysis of biologically active substances is an important and challenging task. There are many approaches to its implementation, which are based on the use of individual molecular components of cells, the cells themselves of various types and adult organisms [1]. The efficiency of such a search on the basis of a simple search remains very low [2]. The accumulated experience of empirical medicine (*Medicina gentilitia*) can be a good reference point for conducting this kind of research, allowing us to significantly narrow the spectrum of the initial sample of molecules. In this context, as the manufacturers inform the public, the apipreparations having antimicrobial activity, can lower blood pressure, dilate blood vessels, increase the body's resistance to infections, improve immunity, etc., appear to be very interesting. [3]. However, in the overwhelming majority of cases, the sources of data on the described effects remain unclear. Moreover, when reading modern domestic publications on this subject, the attention is drawn to the maximum grey area of the described biological effects and the absence of a negative spectrum in them, which may indicate a lack of experimental research in this area.

The list of honey products is quite broad-gauge and includes such complex mixtures of substances as wax, royal jelly, honey, beebread, bee pollen, propolis, «pche-linyj podmor» (dead bees), bee venom, brood homoge-

nate, etc. Almost all bee products are highly trusted by the population, which endues them with various therapeutic properties. On the one hand, this attitude is based on tradition, and on the other hand, it is supported by advertising campaigns, in which bee products are positioned exclusively from the point of the silver lining.

From the whole spectrum of honey products, bee venom and royal jelly are the most studied. Royal jelly is registered in Russia as a pharmaceutical substance (apilak lyophilized) and has been produced in the lyophilized form since 1973.

THE AIM of this review is to analyze the published experimental data describing the biological activity of the components of royal jelly and bee venom.

MATERIALS AND METHODS. The study has been conducted using search and information systems (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) and library databases (Russian State Library, Central Scientific Agricultural Library). In the designated databases, publications were searched by such terms as “biological activity”, “bee royal jelly”, etc. The depth of the search was not limited: the authors planned to cover the maximum amount of works on this topic.

When analyzing the biological activity of any group of substances, it was taken into account that under certain conditions even noble gases can demonstrate such an activity [4], which makes it necessary to take into account

the conditions under which the effects of a particular substance were studied. When selecting articles for this review, the authors took this fact into account and used only the articles in which experimental work methods were described.

RESULTS AND DISCUSSION. The biological activity of royal jelly (RJ) was described quite long ago [5], but experimentally these observations were confirmed much later [6, 7]. Royal jelly has a complex multicomponent composition, which changes during storage [8, 9] and its fractions have different biological activity.

Antibacterial activity

The antibacterial activity of royal jelly was experimentally confirmed as far back as 1939 [10]: it inhibited the growth of both gram-positive and gram-negative bacteria, however, with respect to gram-positive bacteria, the effect was twice as effective. It was also established that the antibacterial activity of royal jelly decreases proportionally to its storage time [11].

For the first time the assumption that it is fatty acids that can be responsible for the presence of Royal jelly antibacterial properties, was made in 1945 [12]. Then the authors described the inhibitory effect of these compounds on the growth of streptococci and staphylococci in the

concentration of 1/1000. The authors suggested that further research of antibacterial components of Royal jelly products would make it possible to develop new preservatives for food products in the future.

In 1959 another group of researchers proved that the antibacterial effect is provided by 10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid [13], which is the main component of the fat fraction of royal jelly. The experiment showed that this substance is four times less effective than penicillin in activity against *Micrococcus pyogenes* and five times weaker than chlortetracycline when exposed to *Escherichia coli* [14]. The authors found out that 10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid slows down the growth of the fungus *Neurospora sitophila*, and hereby the authors note that the salts of this acid have a reduced activity compared to the substance itself.

In 1957, researchers A. Butenandt and H. Rembold described a fatty acid (Table 1, No 1) and confirmed its antibacterial properties [15]. In 1959, the structure of this compound was described [16]. The authors noted that other fatty acids also exhibit antibacterial properties [17]: caproic ($C_6H_{11}COOH$) [18], caprylic ($C_8H_{15}COOH$) [19], capric ($C_{10}H_{19}COOH$) ones [20], hereby caproic acid has the most pronounced effect on *Salmonella enterica*.

Table 1 – Biologically active acids of royal jelly

№	The name of compound	Link
1	10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid [21]	[14, 15, 25]
3	9-oxo-2E-decenoic acid [23]	[20]
4	9- carboxy-2E-nonylenic acid	[8]
5	3,10-dihydroxydecanoic acid [51]	[8, 24]
6	3,12-dihydroxydecanoic acid [25]	[8]
7	3-hydroxydecanoic acid [26]	[8]
8	Sebic acid [27]	[8]

The antimicrobial activity of 9-oxo-2E-decenoic acid was detected (Table 1). As an experimental model, the authors chose cow mastitis, based on the data that 80% of mastitis have a microbial etiology [28]. The results showed that in the parenchymal milk there is a dynamic decrease in the concentration of *Streptococcus agalactiae* in comparison with the initial data. During the experiment, the effect of 0.3% ointment of 9-oxo-2E-decenoic acid was compared with such drugs as erythromycin [29] and Mastaerosol (suspension of antibiotics: benzylpenicillin sodium salt [30], streptomycin sulfate [31], norsulfazole [32]).

From the results of the study it follows that after five days of treatment with the use of 0.3% ointment of 9-oxo-2E-decenoic acid, a decrease in the amount of *Streptococcus agalactiae* was observed both on meat-peptone agar and in smears from parenchymal milk, and after ten days this microorganism ceased to discharge. Erythromycin and Mastaerosol did not show such a result even after 30 days of use.

Antitumoral activity

In 1959, the results of the study of royal jelly biological activity under the conditions of experimental leuke-

mia and ascitic tumors were published [33, 34]. Such cell lines as 6C3HED (lymphosarcoma cell line), TA3 (breast tumor cell line), Ehrlich carcinoma cell line were used. Populations of the isolated cells were mixed with royal jelly and injected subcutaneously into AKR mice. Various fractions of royal jelly were used in the experiment, and citric acid solutions and standard phosphate buffer were used as controls. As a criterion of effectiveness, in this experiment the survival of animals was taken into account: control mice died from tumors after 14 days. Mice of the experimental series were observed for 90 more days after the death of the control animals, then they were killed and necropsy was performed. The experimental results reliably showed the presence of an inhibitory effect, which royal jelly had on the population of tumor cells at the concentration of 30 and 40 mg / ml. The fraction of ester-soluble acids had the same action on the inhibitory effect. The research authors noted that 10-hydroxy-2-decenoic acid had the inhibitory effect on tumor cell populations (Table 1) at low pH values pH (5.6–4.2). It is noteworthy that at neutral pH of 10.2, 10-hydroxy-2-decenoic acid even with a twofold increase in concentration, did not show an inhibitory effect at all.

No 10-hydroxy-2-decenoic acid was not added to the control groups of cell suspensions, but the pH was reduced to low levels. This procedure did not affect cell cultures, and their injection resulted in the death of animals after 14 days. This study led to the conclusion that only undissociated 10-hydroxy-2-decenoic acid exhibits the described activity. A sustained inhibitory effect of 10-hydroxy-2-decenoic acid (10.2 10-hydroxy-2-decenoic acid) was observed at the concentration of 1 mg/ml. Nowadays, the mechanism of 10-hydroxy-2-decenoic acid action on the population of tumor cells is not known. It was shown that the efficacy period of 10-hydroxy-2-decenoic acid takes from 3 to 6 minutes. Washing the inhibited cells with a neutral pH buffer solution does not restore the proliferative activity of the cells. This allowed the researchers to conclude that either the acid penetrates the cell or it is extremely tightly bound to its surface, however, there were no methods for a more detailed research at that time [34].

Somewhat later, in continuation of the antitumoral activity of the components of royal jelly, the authors [35] attempted to clarify the relationship between the structure of fatty acids and their antitumoral activity. For this purpose, esters of a number of mono- and dicarboxylic acids, as well as compounds structurally similar to 10-hydroxy-2-decenoic acid, were selected. In the experiment, mouse leukemia cells were used. The results showed that the esters of dicarboxylic acids containing from 9 to 11 carbon atoms have the highest activity against leukemia cells of mice, and the esters of monocarboxylic acids showed the highest activity when there is a carbon chain in their structure from 8 to 10 carbon atoms.

In the study of related 10-hydroxy-2-decenoic acid compounds it was shown that the introduction of a keto- or amide group into the structure of a molecule either significantly reduces or completely eliminates the antitumoral activity. The authors emphasize the fact that 9-oxydecenoic acid ethyl ester is not active. This can be an important observation in the light of the fact that 9-oxydecenoic acid (Table 1) is the main component secreted by the queen-bee. The results of the study led to the conclusion that low-toxic compounds such as carboxylic acids are capable of suppressing the growth of mouse leukemia cells at concentrations of 0.1 mg per ml of cell suspension.

Later, *in vitro*, the antitumoral activity of ten unsaturated fatty acids was shown. They were able to completely inhibit the growth of Ehrlich tumor cells [36] at pH 4.0. The authors identified the following compounds: sorbic, 2-nonenoic, 2-decenoic, 9-decenoic, 10-undecenoic, linoleic and linolenic acids. The similar results were obtained using Gardner's and TA3 lymphosarcoma cells. The experimental results showed the dependence of the effectiveness of the acid on the cells on the concentration of the substances and pH of the medium.

Hormone-like effect of royal jelly

Royal jelly is able to exert a hormone-like effect on the mammalian organism. At present, this effect is not yet completely clear and is being actively studied by various

scientific groups. The effect of royal jelly or its components depends on the gender of the animal. Adding royal jelly (at the dose of 200, 400 or 800 mg per kilogram of the animal body weight) to the diet of rabbits, caused an increase in testosterone levels in males, increased the size of the testes and sperm motility [37]. At the same time, with the introduction of royal jelly into the diet of female rats with ovaries removed, its estrogenic activity was shown [38].

The dependence on the concentration of royal jelly in the diet of animals and the level of free testosterone was shown experimentally under the conditions of prolonged feeding (12 weeks). The results showed that the introduction of RJ into the diet inhibited age-related changes in the functions of the testes [39].

Later, the results of the prolonged exposure of the mammalian organism to royal jelly were studied in more detail [40]. The need for such a study was attributed by the authors to the fact that there is very little information about the possible negative effect of this product on the reproductive system of mammals, while exogenous estrogens can cause complications such as cryptorchidism and structural anomalies in the testes [38].

It was found out that in the group of rats that received royal jelly in large quantities, there was a change in the weighting factors for tissues and organs, i.e.: the coefficient for such organs as the pituitary gland and testicles significantly decreased. It was also notified that the concentration of spermatozoa in seminal fluid decreased in these animals. The level of lutropin and follitropin in the blood serum of the experimental group significantly decreased in comparison with the control group; however, the concentration of estradiol increased and depended on the dose of injected royal jelly.

Using the method of estimating the number of spermatozoa, which is one of the most sensitive in the study of factors affecting spermatogenesis, the studies have been conducted to identify the effect of royal jelly on the organism of mice [41]. The quantitative indicators of this method are significantly affected by synthetic anabolic steroids. In the framework of the proposed experimental model, the mice were divided into groups: the first group was control mice, which were injected with oral saline within 30 days via a stomach tube; the second group were the animals receiving only oxymetolon at the dose of 5 mg/kg for 30 days; the third group received only royal jelly orally at the dose of 100 mg/kg for 30 days. The fourth group consisted of the mice, which were administered oxymetolon and royal jelly at the dose of 5 mg/kg and 100 mg/kg, respectively, for 30 days.

Oxymetolone [42] is a synthetic derivative of testosterone and is able to significantly reduce the intensity of spermatogenesis in rats [43]. In this experiment it was shown that the sperm count decreased significantly in the group that received oxymetolone and increased slightly in the group that received royal jelly and oxymetolone. The differences in the viability of sperm between these two groups have been identified.

Such an important indicator as sperm motility, was higher in the group of mice that received oxymetolon and

royal jelly, however, the group that received only royal jelly practically did not differ in this parameter from the control one.

The rate of a slow progressive advance did not differ between the control group and the group receiving royal jelly, however, the group receiving the oxymetolon showed higher values in comparison with the control group. It is noteworthy, that the group that received both oxymetolon and royal jelly was worse than all the others according to this indicator.

The rate of residual motion was practically the same in all the groups, but the group receiving oxymetolon and royal jelly significantly exceeded all other groups including the control one in this parameter.

The sperm immobility index was almost the same in the groups receiving only oxymetolon and in the animals receiving oxymetolon with royal jelly. The rate of the both groups was higher than in the control group and in the group that received exclusively royal jelly.

Testosterone levels decreased in the oxymetolon group compared with the control group; however, in the royal jelly group, testosterone levels exceeded those of the control group.

Oxymetolon has the ability to significantly increase the proportion of animals staying in the embryo development. In another study, an antagonistic effect of royal jelly on that drug was shown [44]. The authors showed that intramuscular or oral administration of royal jelly activated estrus reactions and increased the incidence of pregnancy.

Analyzing the results of the experiments with oxymetolon, we can assume that royal jelly should have a pronounced estrogen-like effect, however, additional experiments do not support this hypothesis. In 2004, a group of researchers studied this problem using bisphenol A as a comparison substance [45]. This compound is actively used in the chemical industry and even at low concentrations it is able to show a pronounced estrogen-like activity, causing the development of ovarian diseases and other abnormalities [46]. Bisphenol A is capable of causing proliferation of MCF-7 cells (breast cancer cells) and affects these cells in a dose-dependent manner, i.e. an increase in cell proliferation occurs with an increase in the concentration of Bisphenol A [47]. The authors of the study suggested that the effect of royal jelly on MCF-7 cells would be similar to that of Bisphenol A. However, the experimental results showed that royal jelly slightly inhibits the proliferation of MCF-7 cells. The authors explained the observed effect by the variability of the composition of royal jelly, which is a natural raw material. It is noted that the joint introduction of royal jelly and Bisphenol A into the nutrient medium of MCF-7 cells leads to a pronounced inhibition of proliferation. The effect of inhibition was observed even if the royal jelly had been previously heated to destroy the thermo-dependent components of the mixture. This led to the conclusion that the inhibitory component is thermally stable, and the reason for the inhibition of cell proliferation is the presence of 10-hydroxy-2-decenoic acid in royal jelly, but this idea was refuted experimentally.

It has been shown that 10-hydroxy-2-decenoic acid is able to inhibit the activity of matrix metalloproteinases: collagenase 1 and stromelysin 1 [48]. It has been suggested that the observed inhibition may be associated with the structural similarity of some sections of 10-hydroxy-2-decenoic acid with estrogen molecules. After the use of 9-oxydecenoic acid in all the experimental groups of animals, an increase in the concentration of spermatozoa in 1 ml ($P > 0.05$) was observed [49, 50].

Interesting data were obtained in the study of the effect of royal jelly on rats with induced diabetes. It is known that testicular mass, sperm count and sperm motility are significantly reduced in patients with diabetes mellitus [51, 52]. There is also a decrease in testosterone levels and vacuolation is observed in spermatogonia and spermatocytes. There is an increase in the wall thickness of the seminiferous tubules, the depletion of germ cells. In case of diabetes mellitus, a biopsy shows the presence of testicular Sertoli cells in vacuoles in both humans [53] and diabetic rats [54].

In this paper, researchers induced diabetes mellitus in rats using streptozocin [55], which was administered intraperitoneally at the concentration of 60 mg/kg animal weight [56]. According to the experimental plan, male rats were randomly divided into 3 groups: the first group was the control one, the second group was represented by rats with streptozocin-induced diabetes mellitus, and the third group included rats, which, in addition to streptozocin, received daily royal jelly in the concentration of 400 mg/kg of the animal weight. It was established that with a marked decrease in the weight of animals in the second and third groups, in the third group, where the animals received royal jelly, the weight reduction was significantly lower.

The analysis of histological sections revealed that degradation of the seminiferous tubules was observed in rats with induced diabetes. In animals of the second and third groups, there was a decrease in the number of Johnsen [57], however, in rats receiving bee royal jelly, the number of Johnsen was higher. Testosterone levels in the experimental groups were lower than in the control group. If in the control group, the concentration of testosterone was 2.39 ± 0.4 ng/ml, in the experimental group it was 0.036 ± 0.01 ng/ml, and in the group of animals that received royal jelly it was 0.046 ± 0.01 ng/ml.

The level of apoptosis in the seminiferous tubule was determined by counting caspase-3-positive cells. The researches showed that the level of apoptosis was significantly higher in the groups with induced diabetes, however, when comparing the third and the second groups, it was possible to reveal that in the group of rats that received royal jelly, the level of apoptosis was lower than in the group with experimental sugar diabetes.

The level of cell proliferation in the seminiferous tubules was significantly lower in the diabetes-induced groups compared with the control group. However, in the group of rats treated with royal jelly, the level of proliferation was higher than in the experimental group without this supplement.

The authors, exploring rats with ovaries removed, no-

ticed that the change in body weight and organs of the animals receiving royal jelly occurs according to a different pattern than is observed in normal ovariectomy. So, if in the standard version the operation caused an increase in the total weight of the animals, uterine atrophy occurred and osteoporosis developed, then bone loss was inhibited when royal jelly was introduced into their diet [58]. Additional *in vitro* studies have shown that royal jelly promotes the accumulation of calcium in the bone tissue.

The study of the molecular mechanisms of estrogen-like effects of several fatty acids – 10-hydroxy-2-decenoic acid, cebacic acid and 3,10-dihydroxidecanoic acid [59] from royal jelly [60] shows that the analyzed fatty acids are able to interact with both the α - and β -receptor of estrogen, affecting the system of regulation of genes involved in the response process when exposed to estradiol.

Comparing the obtained experimental data and the results of modeling the interaction of the studied substances *in silico*, the authors suggested that the listed fatty acids of royal jelly are capable of binding to the ligand pocket, competing with estradiol. The calculated interaction energies between the ligands and the receptor have shown that the analytes are successfully in contact with the estrogen receptor, located in the pocket of the ligand.

Antioxidant activity of royal jelly

To study the antioxidant activity of royal jelly, an experimental model was used in which animals (male Wistar albino rats) were subjected to gamma irradiation. To assess the impact of royal jelly on the animal organism, hematological, biochemical and histological studies were performed. It has been established that royal jelly has a positive effect on many indicators in terms of gamma irradiation. For example, in the experimental group receiving royal jelly, there was a noticeable decrease in the concentration of compounds of the thiobarbituric group, which are indicators of lipid peroxidation [61]. When comparing irradiated rats and rats that received royal jelly under γ -irradiation conditions, it was found out that, against the background of royal jelly, there is a noticeable improvement in all hematological parameters. It was also shown that the group that received royal jelly improves the structure of the heart muscle and normalizes the function of the endothelium capillaries. The authors concluded that the observed effect was associated with the antioxidant activity of royal jelly [62].

Biological activity of bee venom

Bee venom is a complex mixture of proteins and peptides, which has a diverse effect on the body. The main component of bee venom is melittin [63], which at high concentrations causes lysis of cell membranes, and at sublethal ones it forms ion channels in the lipid bilayer cells, demonstrating canal-former activity [64]. Other components of bee venom are apamin (PubChem Compound Database; CID = 90684471) [65], mastoparan (PubChem Compound Database; CID = 6324633) [66] and phospholipase A2.

These components have a pronounced pharmacological activity: melittin shows the ability of to reduce the number of markers of liver damage in experimental

cholangitis and biliary fibrosis [67], and intraperitoneal administration of phospholipase A2 (EC 3.1.1.4) can reduce thermal and mechanical allodynia in rats under conditions of experimental administration of oxaliplatin [68]. The authors believe that the mechanism of action of phospholipase A2 is based on the activation of the noradrenergic regulation system.

Under the conditions of experimental kidney fibrosis in mice it was shown that intraperitoneal administration of bee venom decreased the amount of TNF- α protein and interleukin 1, which are markers of the development of induced kidney fibrosis after unilateral obstruction of the ureter [69]. It was also found out that in the experimental mice, a significant inhibition of TGF- β 1 expression and fibronectin occurs. The authors of the study concluded that injections of bee venom can reduce the intensity of the development of kidney fibrosis.

A review of the literature published by a group of authors from the universities of Daegu and Sydney [70] is devoted to modern understanding of the mechanisms of anti-inflammatory properties of bee venom and its components in the treatment of liver fibrosis, atherosclerosis and skin diseases.

In the review on the possibility of using bee and wasp poisons for treating and preventing neurodegenerative diseases, the group of authors reviewed the approaches of using bee venom to the possibility of treating diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis [71]. It was noted that the possibility of using bee venom to treat these diseases is just beginning to be studied, however, preliminary results allow the authors to experience cautious optimism.

A review on the therapeutic effects and mechanisms of exposure to bee venom in the treatment of immunological and neurological diseases has been published [72]. The authors believe that bee venom has strong immunomodulatory properties, it is able to affect the glial cells and neurons of the central nervous system, while noting that many of the mechanisms of its action are to be established. The fact that bee venom is a "double-edged weapon", which exhibits both nociceptive and anti-nociceptive properties and, at the same time, is a strong allergen, has been noted separately.

The pronounced biological activity of bee venom is extremely attractive and is the cause of numerous attempts to use it in medicine and veterinary medicine. For example, a strategy was proposed to increase the immunity of pigs in conditions of experimental infection with the virus of the reproductive-respiratory syndrome [73].

Although the ability of bee venom to lower blood pressure [74] by acting on the interoreceptors of the heart and blood vessels [75] increasing the permeability of their walls and causing a histaminergic effect [76] was experimentally revealed, the treatment with this product has not been well established in medical practice. The main reason for this is the unstable and unpredictable effect of bee venom on the human body [75].

For example, in conditions of insufficiency of the cardiovascular system, the introduction of bee venom can lead to the increase of blood pressure and the increase in cardiac output [77].

This state of affairs makes it possible to more cautiously assess the prospects for creating a target drug based on bee venom. The situation is complicated by the fact that the composition of this product is not constant and depends on many variables [78], the collection of bee venom is complicated, and the resource base is limited and subjected to reduction [79]. Over the decades of its research, many mechanisms and processes of the body's response to the effects of bee venom have been discovered. It certainly has a positive effect on the general understanding of many biological laws. However, rather modest achievements in the field of creating medical preparations based on it allow us to put forward the assumption that in the future bee venom will act as a laboratory stress-test similar to hyperbaric oxygenation, which, by the way, is also used in medical practice.

In comparison with bee venom, the prospects for developing a target drug based on royal jelly look more optimistic. This is facilitated by the fact that, to date, the compounds with a pronounced pharmacological action have already been isolated from royal jelly.

The acids presented in Table 1 have a relatively simple structure, which made it possible to develop a technology for the laboratory synthesis of some of them [80-83]. The possibility of chemical production of royal jelly active components opens the way to the creation of a medicinal product and eliminates the manufacturer from having to focus on the natural sources of the original substance. From this point of view, royal jelly favorably differs from bee venom, in which the active components are enzymes with a complex three-dimensional structure, the synthesis of which is extremely complex.

The apparent advantage of 10-hydroxy-2-decenoic acid and 9-oxo-2E-decenoic acid is that by now there already exist ideas about their potential target: α - and β -estrogen receptors. Focusing on the structure of these acids, scientists can search for ligands that will be associated with the selected targets with maximum efficiency, and the subsequent chemical modification of these molecules will make it possible to select the type of structures that will fit the task best.

In our review, we ignored other bee products (wax, honey, beebread, bee pollen, propolis, bee subsurface, brood homogenate) and there are reasons for this selective approach.

The presence of biological activity in complex natural mixtures (for example, such as bee venom) is based on a long evolutionary path, which is determined by their functionality. This means that both royal jelly and bee venom have gone through many stages of evolutionary modification, the result of which was precisely observed biological activity, intended in one case to protect, and in another to regulate the process of larval morphogenesis [84, 85]. In the both versions, these are complex biological functions the execution of which is cannot be provided by a single component. In this review very little

attention was paid to the protein composition of royal jelly, some components of which have their pronounced biological activity. This problem was considered in detail in the 2018 survey [86].

It is interesting to note that almost all honey products are popular and trusted by the population (including the dead insects themselves – the so-called “pchelinyj podmor” (dead bees). The level of this positive perception is so great that it extends even to related products. For example, on sale you can see excrements of a greater wax moth (*Galleria mellonella*), which, without any experimental justification, is also endowed with extensive pharmacological properties. This state of affairs creates a vicious circle in which drug manufacturers exploit high public confidence in bee products for commercial purposes, and people receives confirmation of the presence of imaginary pharmacological properties, relying in their judgments on the advertising messages of manufacturers. Such a situation seriously compromises the entire sphere of apitherapy, creating a specific atmosphere of enthusiasm for beekeeping products even in scientific circles.

The analysis of publications on this topic shows that the vast majority of researchers do not question the very fact of the presence of pharmacological properties in apipreparations. Moreover, the description of the biological activity of bee products is carried out from the standpoint of their positive influence, and only occasionally negative facts are mentioned in passing (most often concerning the development of an allergic reaction).

Such an approach casts doubt on the existence of any particular biological activity, since it contrasts strongly with experimental data obtained for other substances. For example, if, basing on publications, to select bee products that are proposed for use in medicine (honey, pollen, beebread, propolis) and compare the description of their activity with such natural biologically active substances as, for example, vitamins A and C, you can find that for vitamins there is both a minimum and maximum permissible dose, the symptoms of avitaminosis and hypervitaminosis in both animals and humans are determined, the age gradation of the daily allowance is carried out and, much more that is right, follows from the experimentally determined biological activity of these substances.

CONCLUSION. The results of the study showed that further investigation of the identified biologically active components (decene acids) of royal jelly seems extremely promising.

Decenoic acids demonstrate a pronounced biological activity of a complex spectrum: antibacterial, antiproliferative, hormone-like, antioxidant. These effects have been shown in various animal models: mice, rats, rabbits and sheep.

One can hope that when developing the method of laboratory synthesis of these compounds, their large-scale preclinical research will be possible, which may become the basis for the creation of any drug with a selective effect.

Библиографический список

1. Drews J. Drug discovery: a historical perspective // *Science*. – 2000. – Vol. 287. № 5460. – P. 1960–1964. DOI: 10.1126/science.287.5460.1960.
2. Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества: Новые принципы поиска. – М.: Наука. 1986. – 362 с.
3. Уроженко О.А. Апитерапия – лечение продуктами пчеловодства. – М.: ДеЛи принт, 2003. – 6 с.
4. Рылова А.В., Лубнин А.Ю. Влияние анестезии ксеноном на кислородный статус и метаболизм головного мозга у нейрохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология*. – 2011. № 4. – С. 17–21.
5. Adolf von Planta A. Ueber den Futtersaft der Bienen // *Zeitschrift für physiologische Chemie*. – 1888. – Т. 12. № 4. – P. 327–354.
6. Johansson T.S.K. Royal jelly // *Bee World*. – 1955. – Vol. 36. № 2. – P. 21–32.
7. Townsend G.F., Lucas C.C. The chemical nature of royal jelly // *Biochemical Journal*. – 1940. – Vol. 34. № 8–9. – P. 1155.
8. Lercker G., Capella P., Conte L.S., Ruini F., Giordani G. Components of royal jelly: I. Identification of the organic acids // *Lipids*. – 1981. – Vol. 16. №12. – P. 912–919.
9. Noda N., Umabayashi K., Nakatani T., Miyahara K., Ishiyama K. Isolation and characterization of some hydroxy fatty and phosphoric acid esters of 10-hydroxy-2-decenoic acid from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*) // *Lipids*. – 2005. – Vol. 40. № 8. – P. 833–838. <https://doi.org/10.1007/s11745-005-1445-6>.
10. McCleskey C.S., Melampy R.M. Bactericidal properties of royal jelly of the honeybee // *Journal of Economic Entomology*. – 1939. – Vol. 32. – № 4. – P. 581–587.
11. Krasikova V.I. Bactericidal properties of brood food // *Pchelovodstvo*. – 1955. – Vol. 32. № 8. – С. 50–53.
12. Abbott O.D., French R.D. Chemical composition and physiological properties of royal jelly. Agricultural experiment station. Annual report. University of Florida. 1945 June 30; P. 69. <http://ufdc.ufl.edu/UF00027385/00031/1x>.
13. Blum M.S., Novak A.F., Taber S. 10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid, an antibiotic found in royal jelly // *Science*. – 1959. – Vol. 130. №3373. – P. 452–453.
14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5280963, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280963> (accessed Nov. 9, 2016).
15. Butenandt A., Rembold H. Über den Weiselzellenfuttersaft der Honigbiene I. Isolierung, Konstitutionsermittlung und Vorkommen der 10-Hydroxy- Δ^2 -decensäure // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*. – 1957. – Vol. 308, № 1. – P. 284–289.
16. Barker S.A., Foster A.B., Lamb D.C. Identification of 10-Hydroxy-Delta2-decenoic Acid in Royal Jelly // *Nature*. – 1959. – Vol. 183. – P. 996–997.
17. Immerseel F.V., Buck J.D., Boyen F., Bohez L., Pasmans F., Volf J., Sevcik M., Rychlik I., Haesebrouck F., Ducatelle R. Medium-chain fatty acids decrease colonization and invasion through hlaA suppression shortly after infection of chickens with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2004. – Vol. 70, № 6. – P. 3582–3587. DOI: 10.1128/AEM.70.6.3582-3587.2004.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=8892, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8892> (accessed Nov. 15, 2016).
19. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=379, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/379> (accessed Nov. 15, 2016).
20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2969, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2969> (accessed Nov. 15, 2016).
21. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5312738, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5312738> (accessed Nov. 14, 2016).
22. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=74300, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/74300> (accessed Nov. 25, 2016).
23. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1713086, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1713086> (accessed Nov. 14, 2016).
24. Kodai T., Nakatani T., Noda N. The absolute configurations of hydroxy fatty acids from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*) // *Lipids*. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 263–270. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3497-x>.
25. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=18408222, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18408222> (accessed Nov. 14, 2016).
26. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=26612, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26612> (accessed Nov. 14, 2016).
27. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5192, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5192> (accessed Nov. 14, 2016).
28. Белов А.Е., Исмаилова А.Ф. Эффективность применения 9-оксо-2Е-деценовой кислоты для лечения мастита у коров и получения молока высокого санитарного качества // *Вестник Башкирского государственного аграрного университета*. – 2012. – С. 20–21.

29. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=12560, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12560> (accessed Nov. 25, 2016).
30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5904, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5904> (accessed Nov. 25, 2016).
31. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5999, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5999> (accessed Nov. 25, 2016).
32. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5340, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5340> (accessed Nov. 25, 2016).
33. Townsend G.F., Morgan J.F., Hazlett B. Activity of 10-hydroxydecanoic acid from royal jelly against experimental leukaemia and ascitic tumours // *Nature*. – 1959. – Vol. 183, № 4670. – P. 1270–1271.
34. Townsend G.F., Morgan J.F., Tolnai S., Hazlett B., Morton H.J., Shuel R.W. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids I. 10-hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly // *Cancer research*. – 1960. – Vol. 20, № 4. – P. 503–510.
35. Townsend G.F., William H.B., Felauer E.E., Barbara H. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids: IV. The esters of acids closely related to 10-hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly against transplantable mouse leukemia // *Canadian journal of Biochemistry and Physiology*. – 1961. – Vol. 39, № 11. – P. 1765–1770.
36. Tolnai S., Morgan J. F. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids: v. Unsaturated acids // *Canadian journal of biochemistry and physiology*. – 1962. – Vol. 40, № 7. – P. 869–875.
37. Elnagar S. A. Royal jelly counteracts bucks' "summer infertility" // *Animal reproduction science*. – 2010. – Vol. 121, №1. – P. 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.05.008>.
38. Mishima S., Suzuki K.M., Isohama Y., Kuratsu N., Araki Y., Inoue M., Miyata T. Royal jelly has estrogenic effects *in vitro* and *in vivo* // *Journal of ethnopharmacology*. – 2005. – Vol. 101, №1. – P. 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.012>.
39. Kohguchi M., Inoue S., Ushio S., Kurimoto M. Effect of royal jelly diet on the testicular function of hamsters // *Food science and technology research*. – 2004. – Vol. 10. – № 4. – P. 420–423. <https://doi.org/10.3136/fstr.10.420>.
40. Yang A., Zhou M., Zhang L., Xie G., Chen H., Liu Z., Ma W. Influence of royal jelly on the reproductive function of puberty male rats // *Food and chemical toxicology*. – 2012. – Vol. 50. – № 6. – P. 1834–1840. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.098>.
41. Zahmatkesh E., Najafi G., Nejati V., Heidari R. Protective effect of royal jelly on the sperm parameters and testosterone level and lipid peroxidation in adult mice treated with oxymetholone // *Avicenna journal of phytomedicine*. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 43.
42. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5281034, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281034> (accessed Nov. 17, 2016).
43. Kind F.A., Maqueo M., Dorfman R.I. Influence of various steroids on testes and accessory sex organs in the rat // *Acta endocrinologica*. – 1965. – Vol. 49, № 1. – P. 145–154. DOI: <https://doi.org/10.1530/acta.0.0490145>.
44. Zahmatkesh E., Najafi G., Nejati V. Protective effect of royal jelly on *in vitro* fertilization (ivf) in male mice treated with oxymetholone // *Cell Journal (Yakhteh)*. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 569. doi:10.22074/cellj.2015.19.
45. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6623, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6623> (accessed Nov. 24, 2016).
46. Takeuchi T., Tsutsumi O., Ikezuki Y., Takai Y., Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction // *Endocrine journal*. – 2004. – Vol. 51, № 2. – P. 165–169. <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.165>.
47. Nakaya M., Onda H., Sasaki K., Yuki Yoshi A., Tachibana H., Yamada K. Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells // *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. – 2007. – Vol. 71, № 1. – P. 253–255. <https://doi.org/10.1271/bbb.60453>.
48. Yang X.Y., Yang D.S., Wei-Zhang, Wang J.M., Li C.Y., Hui-Ye, Lei K.F., Chen X.F., Shen N.H., Jin L.Q., Wang J.G. 10-Hydroxy-2-decenoic acid from Royal jelly: a potential medicine for RA // *Journal of ethnopharmacology*. – 2010. – Vol. 128, № 2. – P. 314–321. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.055>.
49. Исмаилова А.Ф., Белов А.Е. Влияние синтетического препарата 9-ОДК на качество спермы хряков // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2012. – С. 210.
50. Крылова Е.В., Потемкина Т.Е., Корягин А.С., Нестеров Г.Д. Профилактическое действие маточного молочка пчел на показатели сперматогенеза крыс при остром тепловом стрессе // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. – 2011. – Т. 6, – №1. – С. 138–142.
51. Kanter M., Aktas C., Erboga M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats // *Molecular nutrition & food research*. – 2013. – Vol. 57. – № 9. – P. 1578–1585.
52. Seethalakshmi L., Menon M., Diamond D. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat // *The Journal of urology*. – 1987. – Vol. 138. – № 1. – P. 190–194. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)43042-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)43042-4).

53. Cameron D.F., Murray F.T., Drylie D.D. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men // *The Anatomical Record*. – 1985. – Vol. 213. – № 1. – P. 53–62. <https://doi.org/10.1002/ar.1092130108>.
54. Sadik N.A.H., El-Seweidy M.M., Shaker O.G. The antiapoptotic effects of sulphurous mineral water and sodium hydrosulphide on diabetic rat testes // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2011. – Vol. 28. – № 5. – P. 887–898. <https://doi.org/10.1159/000335803>.
55. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=29327, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/29327> (accessed Nov. 18, 2016).
56. Karaca T., Demirtaş S., Karaboğa İ., Ayvazz S. Protective effects of royal jelly against testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats // *Turkish journal of medical sciences*. – 2015. – Vol. 45, – №1. – P. 27–32. doi:10.3906/sag-1311-103.
57. Johnsen S.G. Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males // *Hormone Research in Paediatrics*. – 1970. – Vol. 1, – №1. – P. 2–25. <https://doi.org/10.1159/000178170>.
58. S. Hidaka, Y. Okamoto, S. Uchiyama, A. Nakatsuma, K. Hashimoto, S.T. Ohnishi, M. Yamaguchi. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model // *Evidence-based complementary and alternative medicine*. – 2006. – Vol. 3, – № 3. – P. 339–348. <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nel019>.
59. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=9859090, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9859090> (accessed Nov. 14, 2016).
60. Moutsatsou P., Papoutsi Z., Kassi E., Heldring N., Zhao C., Tsiapara A., Melliou E., Chrousos G.P., Chinou I., Karshikoff A., Nilsson L., Dahlman-Wright K. Fatty acids derived from royal jelly are modulators of estrogen receptor functions // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, – № 12. – P. e15594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015594>.
61. Feldman E. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay // *AMDCC Protocols*, Version. – 2004. – Vol. 1. – P. 1–3.
62. Azab K.S., Bashandy M., Salem M., Osama A., Tawfik Z., Helal H. Royal jelly modulates oxidative stress and tissue injury in gamma irradiated male Wister Albino rats // *North American journal of medical sciences*. – 2011. – Vol. 3, – №6. – P. 268. doi:10.4297/najms.2011.3268.
63. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=16133648, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16133648> (accessed Dec 5, 2016).
64. Moreno M., Giralte E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: Melittin, apamin and mastoparan // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 4. – P. 1126–1150. doi:10.3390/toxins7041126.
65. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=90684471, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90684471> (accessed Dec 5, 2016).
66. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6324633, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6324633> (accessed Dec 5, 2016).
67. Kim K.H., Sung H.J., Lee W.R., An H.J., Kim J.Y., Pak S.C., Han S.M., Park K.K. Effects of melittin treatment in cholangitis and biliary fibrosis in a model of xenobiotic-induced cholestasis in mice // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 9. – P. 3372–3387. doi:10.3390/toxins7093372.
68. Li D., Lee Y., Kim W., Lee K., Bae H., Kim S.K. Analgesic effects of bee venom derived phospholipase A2 in a mouse model of oxaliplatin-induced neuropathic pain // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 7. – P. 2422–2434. <https://doi.org/10.3390/toxins7072422>.
69. Hyun J.A., Kyung H.K., Lee W.R., Kim J.Y., Lee S.J., Pak S.K., Han S.M., Park K.K. Anti-fibrotic effect of natural toxin bee venom on animal model of unilateral ureteral obstruction // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – №6. – P. 1917–1928. doi:10.3390/toxins7061917.
70. Lee W.R., Pak S.C., Park K.K. The protective effect of bee venom on fibrosis causing inflammatory diseases // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 11. – P. 4758–4772. doi:10.3390/toxins7114758.
71. Silva J., Monge-Fuentes V., Gomes F., Lopes K., Anjos L., Campos G., Arenas C., Biolchi A., Gonçalves J., Galante P., Campos L., Mortari M. Pharmacological alternatives for the treatment of neurodegenerative disorders: Wasp and bee venoms and their components as new neuroactive tools // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 8. – P. 3179–3209. doi:10.3390/toxins7083179.
72. Hwang D.S., Kim S.K., Bae H. Therapeutic effects of bee venom on immunological and neurological diseases // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 7. – P. 2413–2421. <https://doi.org/10.3390/toxins7072413>.
73. Lee J.A., Kim Y.M., Hyun P.M., Jeon J.W., Park J.K., Suh G.H., Jung B.G., Lee B.J. Honeybee (*Apis mellifera*) venom reinforces viral clearance during the early stage of infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus through the up-regulation of th1-specific immune responses // *Toxins*. – 2015. – Vol. 7, – № 5. – P. 1837–1853. doi:10.3390/toxins7051837.
74. Артемов Н.М., Зевеке А.В. Физиологический анализ гипотензивного действия пчелиного яда // *Уч. зап. Горьк. ун-та. Сер. биол. Горький*. – 1967. – № 82. – С. 25–47.

75. Корнева Н.В. Физиологический анализ рефлекторного действия некоторых животных ядов. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук, Горький, 1970, 20 с.
76. Крылов В.Н. Физиологическое обоснование применения пчелиного яда в апитерапии // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского Серия Биология. – 1999. №1. – С. 66–71.
77. Сабурцев С.А., Бобылева О.А., Крылов В.Н. Анализ гипертензивного эффекта пчелиного яда // Вестник Нижегородского гос. университета. 1995. С. 12–14.
78. Крылов В.Н. Пчелиный яд. Свойства, получение, применение. – Н. Новгород: Изд. Нижегородского университета, 1995. – 134 с.
79. Лебедев В.И., Докукин Ю.В., Прокофьева Л.В. Состояние и перспективы отечественного пчеловодства // Пчеловодство. – 2015. – №5. – С. 3–5.
80. Ишмуратов Г.Ю., Выдрин В.А., Насибуллина Г.В., Толстиков Г.А. Синтез 9-оксо-2Е-деценной кислоты – многофункционального феромона медоносных пчел *Apis mellifera* L // Вестник Башкирского университета. – 2008. – Vol. 13, – № 3.
81. Ebert G.W. A Two-Step Synthesis of the “Queen Substance” of the Honey Bee // Synthetic communications. – 1991. – Vol. 21, – № 14. – P. 1527–1531. <https://doi.org/10.1080/00397919108016427>.
82. Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Botsman L.P., Ishmuratova N.M., Muslukhov R.R., Khambalova G.V., Tolstikov G.A. Synthesis of a multifunctional pheromone of the honeybee *Apis mellifera* via condensation of 7-oxooctanal with malonic acid // Chemistry of natural compounds. – 2003. – Vol. 39, – № 1. – P. 28–30. DOI <https://doi.org/10.1023/A:1024172327822>.
83. Heppell J.T., Boon W.C., Al-Rawi J.M.A. Synthesis of (E)-10-hydroxy-2-decenoic acid ethyl ester via a one-pot tandem oxidation-Wittig process // Organic Communications. – 2018. – Vol. 11, – № 3.
84. Pirk C. W. W. Honeybee Evolution: Royal Jelly Proteins Help Queen Larvae to Stay on Top // Current Biology. – 2018. – Vol. 28, – №8. – P. 350–351.
85. Tian W., Li M., Guo H., Peng W., Xue X., Hu Y., Chen Z. Architecture of the native major royal jelly protein 1 oligomer // Nature communications. – 2018. – Vol. 9, – № 1. – P. 3373.
86. Jayakumaran R.A., Ramanathana K.G., Nair A.J., Sugunan V.S. Review on Royal Jelly proteins and peptides // Journal of functional foods. – 2018. – Vol. 44, – P. 255–264.

References

1. Drews J. Drug discovery: a historical perspective. Science. 2000; 287(5460):1960–64. DOI: 10.1126/science.287.5460.1960.
2. Barenbojm GM, Malenkov AG. Biologicheski aktivnye veshchestva: Novye principy poiska. [Biologically active substances: New principles of search]. Moscow: Science; 1986. Russian.
3. Urozhenko OA. Aпитерапиya-lechenie produktami pchelovodstva. [Apitherapy – treatment with bee products]. Moscow: DeLi print; 2003. Russian.
4. Rylova AV, Lubnin AYU. Vliyaniye anestesii ksenonom na kislorodnyy status i metabolizm golovnoy mozga u neirohirurgicheskikh bol'nyh [Effect of xenon anesthesia on the oxygen status and brain metabolism in neurosurgical patients. Anesthesiology and Resuscitation.]. 2011; 61(4):17–21. Russian.
5. Adolf von Planta A. Ueber den Futtersaft der Bienen. Zeitschrift für physiologische Chemie. 1888; 12(4):327–54.
6. Johansson TSK. Royal jelly. Bee World. 1955; 36 (2):21–32.
7. Townsend GF, Lucas CC. The chemical nature of royal jelly. Biochemical Journal. 1940; 34(8–9): 1155.
8. Lercker G, Capella P, Conte LS, Ruini F, Giordani G. Components of royal jelly: I. Identification of the organic acids. Lipids. 1981; (12):912–19.
9. Noda N, Umebayashi K, Nakatani T, Miyahara K, Ishiyama K. Isolation and characterization of some hydroxy fatty and phosphoric acid esters of 10-hydroxy-2-decenoic acid from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*). Lipids. 2005; 40(8):833–38. <https://doi.org/10.1007/s11745-005-1445-6>.
10. McCleskey CS, Melampy R. M. Bactericidal properties of royal jelly of the honeybee. Journal of Economic Entomology. 1939; 32(4):581–87.
11. Krasikova VI. Bactericidal properties of brood food. Pchelovodstvo. 1955; 32(8):50–53. Russian.
12. Abbot OD, French RD. Chemical composition and physiological properties of royal jelly. Agricultural experiment station. Annual report. University of Florida. 1945 June 30; p. 69. <http://ufdc.ufl.edu/UF00027385/00031/1x>.
13. Blum MS, Novak AF, Taber S. 10-hydroxy-Δ²-decenoic acid, an antibiotic found in royal jelly. Science. 1959; 130(3373):452–53.
14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5280963, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280963> (accessed Nov. 9, 2016).
15. Butenandt A, Rembold H. Über den Weiselzellenfuttersaft der Honigbiene I. Isolierung, Konstitutionsermittlung und Vorkommen der 10-Hydroxy-Δ²-dezensäure. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie. 1957; 308(1):284–289.

16. Barker SA, Foster AB, Lamb DC. Identification of 10-Hydroxy-Delta²-decenoic Acid in Royal Jelly. *Nature*. 1959 Apr 4; 183(4666):996–7.
17. Immerseel FV, Buck JD, Boyen F, Bohez L, Pasmans F, Volf J, Sevcik M, Rychlik I, Haesebrouck F, Ducatelle R. Medium-chain fatty acids decrease colonization and invasion through hliA suppression shortly after infection of chickens with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004; 70 (6):3582–87. DOI: 10.1128/AEM.70.6.3582-3587.2004.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=8892, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8892> (accessed Nov. 15, 2016).
19. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=379, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/379> (accessed Nov. 15, 2016).
20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2969, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2969> (accessed Nov. 15, 2016).
21. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5312738, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5312738> (accessed Nov. 14, 2016).
22. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=74300, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/74300> (accessed Nov. 25, 2016).
23. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1713086, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1713086> (accessed Nov. 14, 2016).
24. Kodai T, Nakatani T, Noda N. The absolute configurations of hydroxy fatty acids from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Lipids*. 2011; 46 (3):263–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3497-x>.
25. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=18408222, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18408222> (accessed Nov. 14, 2016).
26. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=26612, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26612> (accessed Nov. 14, 2016).
27. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5192, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5192> (accessed Nov. 14, 2016).
28. Belov AE, Ismagilova AF. Effektivnost' primeneniya 9-okso-2E-decenovoj kisloty dlya lecheniya mastita u korov i polucheniya moloka vysokogo sanitarnogo kachestva [Efficiency of using 9-oxo-2E-decenoic acid for treating mastitis in cows and obtaining milk of high sanitary quality. Bashkir State Agrarian University]. 2012; 2012(2):20–21. Russian.
29. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=12560, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12560> (accessed Nov. 25, 2016).
30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5904, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5904> (accessed Nov. 25, 2016).
31. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5999, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5999> (accessed Nov. 25, 2016).
32. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5340, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5340> (accessed Nov. 25, 2016).
33. Townsend GF, Morgan JF, Hazlett B. Activity of 10-hydroxydecenoic acid from royal jelly against experimental leukaemia and ascitic tumours. *Nature*. 1959; 183 (4670):1270–71.
34. Townsend GF, Morgan JF, Tolnai S, Hazlett B, Morton HJ, Shuel RW. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids I. 10-hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly. *Cancer research*. 1960; 20(4):503–10.
35. Townsend GF, William HB, Felauer EE, Barbara H. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids: IV. The esters of acids closely related to 10-hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly against transplantable mouse leukemia. *Canadian journal of Biochemistry and Physiology*. 1961; 39 (11): 1765–70.
36. Tolnai S, Morgan JF. Studies on the *in vitro* antitumor activity of fatty acids: v. Unsaturated acids. *Canadian journal of biochemistry and physiology*. 1962; 40(7): 869–75.
37. Elnagar SA. Royal jelly counteracts bucks' "summer infertility". *Animal reproduction science*. 2010; 121(1): 174–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.05.008>.
38. Mishima S, Suzuki KM, Isohama Y, Kuratsu N, Araki Y, Inoue M, Miyata T. Royal jelly has estrogenic effects *in vitro* and *in vivo*. *Journal of ethnopharmacology*. 2005; 101(1):215–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.012>.
39. Kohguchi M, Inoue S, Ushio S, Kurimoto M. Effect of royal jelly diet on the testicular function of hamsters. *Food science and technology research*. 2004; 10(4):420–23. DOI: <https://doi.org/10.3136/fstr.10.420>.
40. Yang A, Zhou M, Zhang L, Xie G, Chen H, Liu Z, Ma W. Influence of royal jelly on the reproductive function of puberty male rats. *Food and chemical toxicology*. 2012; 50(6):1834–1840. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.098>.
41. Zahmatkesh E, Najafi G, Nejati V, Heidari R. Protective effect of royal jelly on the sperm parameters and testos-

- terone level and lipid peroxidation in adult mice treated with oxymetholone. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2014; 4(1): 43.
42. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5281034, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281034> (accessed Nov. 17, 2016).
 43. Kind FA, Maqueo M, Dorfman RI. Influence of various steroids on testes and accessory sex organs in the rat. *Acta endocrinologica*. 1965; 49(1):145–154. DOI: <https://doi.org/10.1530/acta.0.0490145>.
 44. Zahmatkesh E, Najafi G, Nejati V. Protective effect of royal jelly on *in vitro* fertilization (ivf) in male mice treated with oxymetholone. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2015; 17(3):569. DOI:10.22074/cellj.2015.19.
 45. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6623, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6623> (accessed Nov. 24, 2016).
 46. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*. 2004; 51(2): 165–69. <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.165>.
 47. Nakaya M, Onda H, Sasaki K, Yukiyoishi A, Tachibana H, Yamada K. Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2007; 71(1): 253–55. DOI: <https://doi.org/10.1271/bbb.60453>.
 48. Yang XY, Yang DS, Wei-Zhang, Wang JM, Li CY, Hui-Ye, Lei KF, Chen XF, Shen NH, Jin LQ, Wang JG. 10-Hydroxy-2-decenoic acid from Royal jelly: a potential medicine for RA. *Journal of ethnopharmacology*. 2010; 128(2): 314–321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.055>.
 49. Ismagilova AF, Belov AE. Vliyanie sinteticheskogo preparata 9-ODK na kachestvo spermy hryakov [Influence of the synthetic drug 9-ODK on the quality of boar semen]. *Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine Bauman*. 2012, p. 210. Russian.
 50. Krylova EV, Potemkina TE, Koryagin AS, Nesterov GD. Profilakticheskoe dejstvie matochnogo molochka pchel na pokazateli spermatogeneza krysa pri ostrom teplovom stresse [The prophylactic effect of royal jelly on the indicators of rat spermatogenesis under acute heat stress]. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University. NO Lobachevsky*. 2011; 6(1): 138–43. Russian.
 51. Kanter M, Aktas C, Erboga M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats. *Molecular nutrition & food research*. 2013; 57 (9):1578–85.
 52. Seethalakshmi L, Menon M, Diamond D. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat. *The Journal of urology*. 1987; 138(1): 190–94.
 53. Cameron DF, Murray FT, Drylie DD. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. *The Anatomical Record*. 1985; 213(1):53–62. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1092130108>.
 54. Sadik NA, El-Seweidy MM, Shaker OG. The antiapoptotic effects of sulphurous mineral water and sodium hydrosulphide on diabetic rat testes. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2011; 28(5): 887–98. DOI: <https://doi.org/10.1159/000335803>.
 55. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=29327, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/29327> (accessed Nov. 18, 2016).
 56. Karaca T, Demirtaş S, Karaboğa İ, Ayvazz S. Protective effects of royal jelly against testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turkish journal of medical sciences*. 2015; 45(1): 27–32. DOI: 10.3906/sag-1311–103.
 57. Johnsen SG. Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormone Research in Paediatrics*. 1970; 1(1): 2–25. DOI: <https://doi.org/10.1159/000178170>.
 58. Hidaka S, Okamoto Y, Uchiyama S, Nakatsuma A, Hashimoto K, Ohnishi ST, Yamaguchi M. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2006; 3(3):339–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nel019>.
 59. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=9859090, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9859090> (accessed Nov. 14, 2016).
 60. Moutsatsou P, Papoutsis Z, Kassi E, Heldring N, Zhao C, Tsiapara A, Melliou E, Chrousos GP, Chinou I, Karshikoff A, Nilsson L, Dahlman-Wright K. Fatty acids derived from royal jelly are modulators of estrogen receptor functions. *PLoS One*. 2010; 5(12):155–94. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015594>.
 61. Feldman E. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay. *AMDCC Protocols*, Version. 2004; (1):1–3.
 62. Azab KS, Bashandy M, Salem M, Ahmed O, Tawfik Z, Helal H. Royal jelly modulates oxidative stress and tissue injury in gamma irradiated male Wistar Albino rats. *North American journal of medical sciences*. 2011; 3(6):268. DOI:10.4297/najms.2011.3268.
 63. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=16133648, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16133648> (accessed Dec 5, 2016).
 64. Moreno M, Giralt E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: Melittin, apamin and mastoparan. *Toxins*. 2015; 7(4):1126–50. DOI:10.3390/toxins7041126.

65. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=90684471, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90684471> (accessed Dec 5, 2016).
66. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6324633, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6324633> (accessed Dec 5, 2016).
67. Kim KH, Sung HJ, Lee WR, An HJ, Kim JY, Pak SC, Han SM, Park KK. Effects of melittin treatment in cholangitis and biliary fibrosis in a model of xenobiotic-induced cholestasis in mice. *Toxins*. 2015; 7(9): 3372–87. DOI:10.3390/toxins7093372.
68. Li D, Lee Y, Kim W, Lee K, Bae H, Kim SK. Analgesic effects of bee venom derived phospholipase A2 in a mouse model of oxaliplatin-induced neuropathic pain. *Toxins*. 2015; 7(7):2422–34. DOI:<https://doi.org/10.3390/toxins7072422>.
69. Hyun JA, Kyung HK, Lee WR, Kim JY, Lee SJ, Pak SK, Han SM, Park KK. Anti-fibrotic effect of natural toxin bee venom on animal model of unilateral ureteral obstruction. *Toxins*. 2015; 7(6):1917–28. DOI:10.3390/toxins7061917.
70. Lee WR, Pak SC, Park KK. The protective effect of bee venom on fibrosis causing inflammatory diseases. *Toxins*. 2015; 7(11):4758–72. DOI:10.3390/toxins7114758.
71. Silva J, Monge-Fuentes V, Gomes F, Lopes K, Anjos L, Campos G, Arenas C, Biolchi A, Gonçalves J, Galante P, Campos L, Mortari M. Pharmacological alternatives for the treatment of neurodegenerative disorders: Wasp and bee venoms and their components as new neuroactive tools. *Toxins*. 2015; 7(8): 3179–3209. DOI:10.3390/toxins7083179.
72. Hwang DS, Kim SK, Bae H. Therapeutic effects of bee venom on immunological and neurological diseases. *Toxins*. 2015; 7(7):2413–21. DOI:<https://doi.org/10.3390/toxins7072413>.
73. Lee JA, Kim YM, Hyun PM, Jeon JW, Park JK, Suh GH, Jung BG, Lee BJ. Honeybee (*Apis mellifera*) venom reinforces viral clearance during the early stage of infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus through the up-regulation of th1-specific immune responses. *Toxins*. 2015; 7(5):1837–53. DOI:10.3390/toxins7051837.
74. Artemov NM, Zeveke AV. Fiziologicheskij analiz gipotenzivnogo dejstviya pchelinogo yada [Physiological analysis of the hypotensive effect of bee venom]. *Scient. not. Bitter un-that. Ser. biol. Bitter*. 1967; (82):25–47. Russian.
75. Korneva NV. Fiziologicheskij analiz reflektornogo dejstviya nekotoryh zhivotnyh yadov [Physiological analysis of the reflex action of some animal poisons]. *Gorky*. 1970; p. 20. Russian.
76. Krylov VN. Fiziologicheskoe obosnovanie primeneniya pchelinogo yada v apiterapii [Physiological substantiation of the use of bee venom in apitherapy]. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University. NO Lobachevsky Biology Series*. 1999; (1):66–71. Russian.
77. Saburcev SA, Bobyleva OA, Krylov VN. Analiz gipertenzivnogo effekta pchelinogo yada [Analysis of the hypertensive effect of bee venom]. *Bulletin of the Nizhny Novgorod State. University* 1995; p. 12–14. Russian.
78. Krylov VN. Pchelinyj yad. Svoystva, poluchenie, primeneniye [Bee sting. Properties, obtaining, application]. 1995. Russian.
79. Lebedev VI, Dokukin YuV, Prokof'eva LV. Sostoyanie i perspektivy otechestvennogo pchelovodstva [The state and prospects of domestic beekeeping]. *Beekeeping*. 2015; (5):3–5. Russian.
80. Ishmuratov GYu, Vydrina VA, Nasibullina GV, Tolstikov GA. Sintez 9-okso-2E-decenovoj kisloty-mnogofunkcional'nogo feromona medonosnyh pchel *Apis mellifera* L [Synthesis of 9-oxo-2E-decenoic acid-multifunctional pheromone of honey bees *Apis mellifera* L]. *Bulletin of Bashkir University*. 2008; 13 (3). Russian.
81. Ebert GW. A Two-Step Synthesis of the “Queen Substance” of the Honey Bee. *Synthetic communications*. 1991; 21(14):1527–31. DOI:<https://doi.org/10.1080/00397919108016427>.
82. Ishmuratov GYu, Yakovleva MP, Botsman LP, Ishmuratova NM, Muslukhov RR, Khambalova GV, Tolstikov GA. Synthesis of a multifunctional pheromone of the honeybee *Apis mellifera* via condensation of 7-oxooctanal with malonic acid. *Chemistry of natural compounds*. 2003; 39(1): 28–30. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1024172327822>. Russian.
83. Heppell JT, Boon WC, Al-Rawi JM. A. Synthesis of (E)-10-hydroxy-2-decenoic acid ethyl ester via a one-pot tandem oxidation-Wittig process. *Organic Communications*. 2018; 11(3):168–72. DOI: <http://doi.org/10.25135/acg.oc.48.18.06.106>
84. Pirk CWW. Honeybee Evolution: Royal Jelly Proteins Help Queen Larvae to Stay on Top. *Current Biology*. 2018; 28(8):350–51.
85. Tian W, Li M, Guo H, Peng W, Xue X, Hu Y, Chen Z. Architecture of the native major royal jelly protein 1 oligomer. *Nature communications*. 2018; 9(1): 3373.
86. Jayakumaran RA, KG Ramanathana, Nair AJ, Sugunan VS. Review on Royal Jelly proteins and peptides. *Journal of functional foods*. 2018; 44:255–64. DOI: 10.1016/j.jff.2018.03.008.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

10,2 ГДК – 10-гидрокси-2-деценная кислота,
9-ОДК – 9-оксо-2Е-деценная кислота,
ПММ – пчелиное маточное молочко.

List of abbreviations

10.2 HDA – 10-hydroxy-2-decenoic acid
9-OEDA – 9-oxo-2E-decenoic acid
RJ – royal jelly

Авторы

Марданлы Сейфаддин Гашимович – профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», доктор медицинских наук, Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации. Область научных интересов: разработка современных методов и форм химического образования специалистов медико-биологического и фармацевтического профиля. *orcid.org/0000-0002-4556-135X*, SPIN-код: 8284-0411, AuthorID: 772550. E-mail: *ekolab-president@mail.ru*

Помазанов Владимир Васильевич – доктор технических наук, профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет». Президент Ассоциации хроматографистов им. М.С.Цвета, специалист в области физико-химических методов анализа сложных смесей природного и искусственного происхождения. Область научных интересов: проблемы хромато-спектральной идентификации органических соединений, хемометрика. SPIN-код: 3200-2407, AuthorID: 603793. E-mail: *alliya2005@yandex.ru*

Кисилева Валентина Алексеевна – декан фармацевтического факультета, доцент кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», кандидат медицинских наук. Область научных интересов: разработка современных методов и форм химического образования специалистов медико-биологического и фармацевтического профиля. SPIN-код: 3412-2916, AuthorID: 342898. E-mail: *fammgogi@mail.ru*

Нескородов Ярослав Борисович – кандидат биологических наук. Научный сотрудник компании ЗАО «ЭКОлаб». Область научных интересов: биологическая активность, высокопродуктивный скрининг, биологический скрининг. SPIN-код: 4104-2520, AuthorID: 630791. E-mail: *neskorodovyb@gmail.com*

Authors

Mardanly Seyfaddin Gashimovich – Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Disciplines, State Humanitarian University of Technology, Doctor of Medicine, Honored Employee of Health of the Russian Federation. Research interests: the development of modern methods and forms of chemistry education of specialists in biomedical and pharmaceutical profile. E-mail: *ekolab-president@mail.ru*; ORCID.ORG/0000-0002-4556-135X, SPIN-code: 8284-0411, AuthorID: 772550

Pomazanov Vladimir Vasilyevich – Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Disciplines of the State Humanitarian-Technological University. President of the Association of chromatographers n.a. MS Tsvet, an expert in the field of physico-chemical methods for analyzing complex mixtures of natural and artificial origin. Research interests: problems of chromato-spectral identification of organic compounds, chemometrics. E-mail: *alliya2005@yandex.ru*; SPIN-code: 3200-2407, AuthorID: 603793

Kisileva Valentina Alekseevna – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Disciplines, State Educational Institution of Higher Education of the Moscow Region, State Humanitarian-Technological University, Dean of the Faculty of Pharmacy. Research interests: the development of modern methods and forms of chemical education of specialists in biomedical and pharmaceutical profile. E-mail: *fammgogi@mail.ru*; SPIN-code: 3412-2916, AuthorID: 342898

Borisovich Neskorofov Yaroslav – Candidate of Sciences (Biology). Researcher of the company ECO Lab. Research interests: biological activity, high-yield screening, biological screening. E-mail: *neskorodovyb@gmail.com*; SPIN-code: 4104-2520, AuthorID: 630791

Поступила в редакцию: 22.09.2018
Отправлена на доработку: 12.10.2018
Принята к печати: 19.10.2018

Received: 22.09.2018
Sent back for revision: 12.10.2018
Accepted for publication: 19.10.2018

СОВРЕМЕННЫЕ ОНКОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

**О.Л. Орлова¹, Л.Л. Николаева^{1,2}, Л.А. Король², М.В. Дмитриева¹,
А.П. Полозкова¹, А.В. Ланцова¹, И.Д. Гулякин², Н.А. Оборотова¹**

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва,
Каширское ш., д. 24

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4
E-mail: orlovaol@mail.ru

Несмотря на развитие биотерапии, химиотерапия остается одним из основных методов лечения онкологических больных. В настоящее время существуют более 100 противоопухолевых лекарственных субстанций, однако ежегодно в клиническую практику входят новые лекарственные средства и апробируются различные терапевтические режимы, что расширяет возможности терапии и улучшает результаты лечения. Поэтому адекватное использование современной химиотерапии требует постоянного обновления информации о противоопухолевых препаратах и методах их использования. Пероральное применение лекарственных средств является самым естественным и удобным способом введения лекарств в организм человека. Перорально вводят около 75% препаратов, обладающих способностью всасываться в желудочно-кишечном тракте в течение 1–3 ч после приема. Пероральные лекарственные формы (ЛФ) наиболее распространены благодаря относительной простоте их производства, удобству пользования, точности дозирования и высокой стабильности. Поэтому фармацевтические компании чаще воспроизводят дженерики в виде таблеток и капсул для приема внутрь. Однако большинство лекарственных веществ (ЛВ) разрушаются под действием среды ЖКТ, что делает невозможным использование перорального пути введения. В данном обзоре литературы охарактеризованы основные группы противоопухолевых препаратов, которые эффективны при приеме внутрь. **Цель исследования** заключается в обобщении информации об основных группах противоопухолевых препаратов, используемых для внутреннего применения. **Материалы и методы.** Объектом исследования являлись известные противоопухолевые препараты, разрешенные для приема внутрь. Исследование проводилось с использованием поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных, а также в Государственном реестре лекарственных средств. **Результаты и обсуждение.** Анализируя арсенал цитотоксических препаратов, следует отметить, что противоопухолевые субстанции характеризуются высокой химической лабильностью, они фоточувствительны, термолабильны, гигроскопичны и гидролитически неустойчивы. Эти свойства осложняют как получение воспроизводимого терапевтического эффекта при приеме внутрь, так и технологические процессы при выпуске ЛФ. Кроме того, противоопухолевые препараты обладают мутагенным, тератогенным, сенсibiliзирующим и аллергизирующим действием. **Заключение.** Отсутствие достаточной избирательности противоопухолевого действия цитотоксических препаратов и небольшая широта фармакологического действия требуют использования ЛФ, обеспечивающих контроль доставки ЛВ в организм, в том числе точность дозировки и стандартную биодоступность. Очень важную роль в доставке ЛВ к месту поражения играет ЛФ. Учитывая высокую токсичность противоопухолевых препаратов, для избежания местнотканевых реакций при приеме внутрь, обязательно создаются капсулы и таблетки, покрытые оболочкой.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, пероральный путь введения, алкилирующие препараты, противоопухолевые антибиотики, антиметаболиты

Для цитирования:

О.Л. Орлова, Л.Л. Николаева, Л.А. Король,
М.В. Дмитриева, А.П. Полозкова, А.В. Ланцова,
И.Д. Гулякин., Н.А. Оборотова
СОВРЕМЕННЫЕ ОНКОПРЕПАРАТЫ
ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ.
Фармация и фармакология. 2018;6(5):440-461.
DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461
© О.Л. Орлова, Л.Л. Николаева, Л.А. Король,
М.В. Дмитриева, А.П. Полозкова, А.В. Ланцова,
И.Д. Гулякин., Н.А. Оборотова

For citation:

O.L. Orlova, L.L. Nikolaeva, L.A. Korol,
M.V. Dmitrieva, A.P. Polozkova,
A.V. Lantsova, I.D. Gulyakin, N.A. Oborotova
MODERN ONCO DRUGS FOR INTERNAL USE.
Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(5):440-461 (In Russ)
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461

MODERN ONCO DRUG FOR INTERNAL USE

**O.L. Orlova¹, L.L. Nikolaeva^{1,2}, L.A. Koro², M.V. Dmitrieva¹, A.P. Polozkova¹,
A.V. Lantsova¹, I.D. Gulyakin², N.A. Oborotova¹**

¹*Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Health of the Russian Federation
24, Kashirskoye sh., Moscow, Russia, 115478*

²*Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
2/4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, Russia, 119991
E-mail: orlovaol@mail.ru*

Despite the development of biotherapy, chemotherapy remains one of the main methods of treatment of cancer patients. Currently, there are more than 100 anticancer drug substances, however, every year new drugs enter clinical practice and various therapeutic regimens are tested, expanding the possibilities of therapy and improving the results of treatment. Therefore, the adequate use of modern chemotherapy requires constant updating of information about anticancer drugs and methods of their use. Oral administration of drugs is the most natural and convenient way to introduce drugs into the human body. There are about 75% of orally administered drugs that have the ability to be absorbed in the gastrointestinal tract within 1–3 hours after administration. Oral dosage forms (DF) are most common due to the relative simplicity of their production, convenience of use, accuracy of dosing and high stability. Therefore, pharmaceutical companies often reproduce generics in the form of tablets and capsules for oral administration. However, most active pharmaceutical ingredient (API) are destroyed by the action of the gastrointestinal tract environment, which makes it impossible to use the oral administration. This review of the literature describes the main groups of anticancer drugs that are effective when taken orally. **The aim** of the study is to compile the information on the main groups of anticancer drugs used internally. **Materials and methods.** The object of the study was well-known anticancer drugs approved for oral administration. The study was conducted using search information and library databases (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate), as well as State Register of Medicinal Remedies. **Results and discussion.** Analyzing the arsenal of cytotoxic drugs, it should be noted that antitumor substances are characterized by high chemical lability, they are photosensitive, heat-labile, hygroscopic and hydrolytically unstable. These properties complicate both obtaining reproducible therapeutic effect when taken orally and technological in-processes. In addition, anticancer drugs have mutagenic, teratogenic, sensitizing and allergenic effects. **Conclusion.** Lack of sufficient selectivity of the antitumor effect of cytotoxic drugs and a small breadth of pharmacological action require the use of DF, ensuring control of drug delivery to the body, including dosage accuracy and standard bioavailability. DF plays a very important role in the delivery of drugs to the lesion site. Capsules and coated tablets are necessarily created to avoid high toxicity of anticancer drugs and local tissue reactions when taken orally.

Keywords: anticancer drugs, oral route of administration, alkylating agents, anticancer antibiotics, antimetabolites

ВВЕДЕНИЕ. Лекарственная терапия опухолей является актуальным разделом современной медицины. Несмотря на попытки биотерапии опухолей, химиотерапия остается одним из основных методов лечения онкологических больных. В настоящее время более 100 противоопухолевых субстанций вошли в клиническую практику. Так как создание оригинальных препаратов становится все дороже, большее внимание исследователи стали уделять улучшению свойств уже известных препаратов. Снижение эффективности научных исследований по созданию принципиально новых средств, высокий риск для долговременных инвестиций, а также большой ассортимент дешевых дженериков стимулируют разработки оригинальных оптимизированных лекарственных форм (ЛФ) известных лекарственных субстанций [1].

Возможность доставки лекарственного вещества (ЛВ) в очаг поражения, особенность его взаимодействия с организмом в основном определяются рациональным путем введения. В свою очередь тип ЛФ определяет порядок взаимодействия ЛВ с системами организма. Эффективность доставки активного пре-

парата к опухоли зависит от ряда его физико-химических и биологических свойств, которые ограничивают технологические возможности при создании инъекционной ЛФ из-за гидрофобности ЛВ, высокой токсичности или появления побочных осложнений типа местно-тканевых реакций. Противоопухолевые ЛВ являются высокореактивными соединениями, поэтому в водных растворах они легко гидролизуются, окисляются, их эффект зависит от pH среды [2]. При попадании в организм ЛВ взаимодействуют с биологическими жидкостями и тканями, непосредственно контактирующими с ним при введении. Скорость появления ЛВ в кровеносной и лимфатической системах, распределение по органам и тканям напрямую зависит от пути введения ЛФ [3]. К созданным ЛФ для каждого пути введения предъявляются особые требования, которые заложены в специальные общие статьи, включенные в государственные фармакопеи и другие нормативные документы.

Пероральное применение лекарственных средств является самым естественным и удобным, наиболее распространенным способом введения ЛВ в организм

человека. Перорально вводят около 75% лекарств, обладающих способностью всасываться в желудочно-кишечном тракте в течение 1–3 ч после приема. Пероральный путь применения является одним из видов энтерального пути введения лекарственных средств, к которому также относятся сублингвальное, трансбуккальное и ректальное введения. Твердые ЛФ являются наиболее распространенными, благодаря относительной простоте их производства, удобству пользования, точности дозирования и высокой стабильности [4, 5]. Поэтому основные фармацевтические компании чаще воспроизводят дженерики в виде таблеток и капсул для приема внутрь.

При разработке пероральных ЛФ существует проблема низкой биодоступности ЛВ, которая зависит от ряда факторов: водорастворимость, проницаемость, скорость растворения, метаболизм и выведение. Также, как для парентеральных ЛФ, так и для энтеральных, растворимость ЛВ – это очень важный параметр, обеспечивающий достижение желаемой терапевтической концентрации в системной циркуляции и соответственно необходимый фармакологический эффект [6–8]. Эффективность перорального способа применения зависит как от фармакокинетических параметров препарата – физико-химических свойств, скорости всасывания и времени достижения максимальной концентрации, периода полувыведения препарата, так и от физиологических свойств организма – изменения рН в различных отделах пищеварительной системы, площади поверхности, с которой всасываются лекарственные средства, перфузии тканей пищеварительной системы, выделения желчи и слизи, свойств мембран клеток эпителия ЖКТ и других физиологических процессов, протекающих в пищеварительной системе.

Плохо растворимые ЛВ приходится вводить перорально в больших дозах, чтобы достичь терапевтической концентрации в крови, что является проблемой, осложняющей разработку ЛФ новых ЛВ. Для всасывания в кровоток ЛВ должно дойти до зоны абсорбции в виде раствора, поэтому вода является растворителем «выбора» для ЛФ. Плохо растворимые ЛВ плохо абсорбируются и отличаются нестабильной биодоступностью. Ввиду вариабельности биодоступности при приеме внутрь трудно рассчитать терапевтическую дозу, чтобы обеспечить требуемую концентрацию в крови. Поэтому проблема растворимости ЛВ является основной проблемой технологов [4, 9].

Существует научная биофармацевтическая классификационная система (БКС), которая разделяет ЛВ на 4 класса на основании их растворимости в воде и кишечной проницаемости. Плохая растворимость и низкая скорость растворения плохорастворимых

ЛВ в жидкостях ЖКТ значительно снижает их биодоступность. Однако для ЛВ II класса БКС (низкорастворимых с высокой проницаемостью) биодоступность можно увеличить, повысив растворимость и скорость растворения субстанции в жидкостях ЖКТ [10]. В настоящее время широко применяются технологические подходы для увеличения растворимости плохо растворимых или нерастворимых ЛВ [11–13].

Проблема создания высокоэффективных оригинальных противоопухолевых препаратов по-прежнему остается актуальным направлением научных исследований [14]. Известно, что внутривенный путь введения наиболее приемлем для активных противоопухолевых ЛВ [2]. Однако среди противоопухолевых препаратов АТХ L01 (анатомо-терапевтическо-химическая классификация) ЛФ для перорального применения занимают особое место.

ЦЕЛЬ нашего исследования заключается в обобщении информации об основных подгруппах противоопухолевых средств, используемых для внутреннего применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования являлись известные противоопухолевые препараты, разрешенные для приема внутрь. Исследование проводилось с использованием поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных, а также в Государственном реестре лекарственных средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Противоопухолевые препараты подразделяются на пять групп: L01A алкилирующие соединения, L01B антимаболизиты, L01C алкалоиды растительного происхождения, L01D антибиотики и L01X прочие антинеопластические препараты [15]. В натуральном эквиваленте значительная доля (почти треть) фармрынка России представлена алкилирующими соединениями (рис. 1).

L 01A Алкилирующие соединения

Алкилирующие агенты – это синтетические молекулы, содержащие в своей структуре хлорэтиламиновые, эпоксидные, этилениминовые группы, а также остатки метансульфоновой кислоты. Комплексные соединения платины и производные нитрозомочевины тоже относятся к этой категории. По данным официального сайта Группы компаний РЛС, список алкилирующих лекарственных соединений включает более 1000 ЛВ, которые выпускаются в виде порошков, таблеток, капсул, концентратов и лиофилизатов [16]. ЛФ противоопухолевых веществ из группы алкилирующих агентов, предназначенные для перорального введения, зарегистрированные в государственном реестре РФ, представлены в табл. 1.

Алкилирующие ЛВ обладают высокой цитотоксичностью [17, 18].

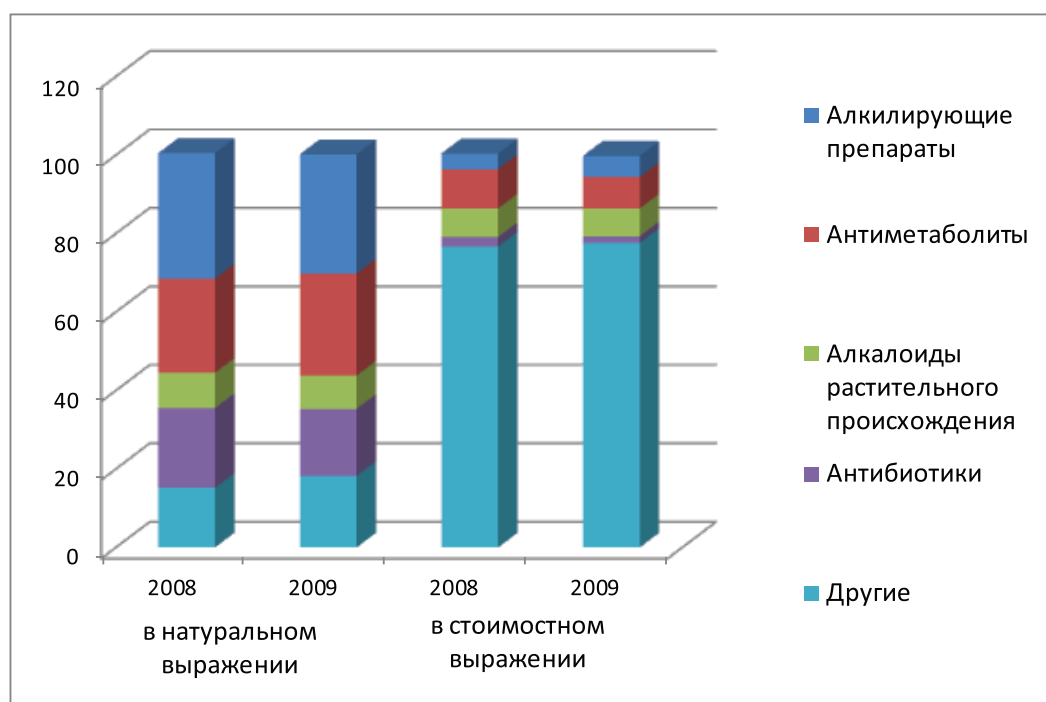


Рисунок 1 – Долевое соотношение различных групп противоопухолевых препаратов по объему продаж

Таблица 1 – Пероральные лекарственные формы из группы алкилирующих агентов, зарегистрированные в государственном реестре РФ

Группа	Действующее вещество	Торговое наименование	Производитель	Форма выпуска
L01AA Аналоги азотистого иприта хлорэтиламины	хлорамбуцил	Лейкеран	Аспен Фарма Трейдинг Лимитед (Ирландия); ЗАО ГласкоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания)	таблетки, покрытые оболочкой
	мелфалан	Алкеран	Аспен Фарма Трейдинг Лимитед (Ирландия); ЗАО ГласкоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания)	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
	циклофосфамид	Эндоксан	Бакстер Онкология ГмбХ (Германия)	таблетки, покрытые оболочкой
L01AB Алкилсульфонаты-эфиры дисульфоновых кислот	бусульфан	Милеран Миелосан	Аспен Фарма Трейдинг Лимитед (Ирландия); ЗАО ГласкоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания) АйСиЭн (Россия)	таблетки, покрытые оболочкой
L01AD Производные нитрозомочевины	ломустин	Ломустин медак	Медак ГмбХ (Германия)	капсулы
		СееNU	Бристол-Майерс Сквибб С.р.л. (Италия)	капсулы
L01AX Прочие алкилирующие препараты – метилгидразины-триазины	прокарбазин	Натулан	Сигма-Тау Объединенные фармацевтические Индустрии С.п.А. (Италия)	капсулы

Продолжение таблицы 1

Группа	Действующее вещество	Торговое наименование	Производитель	Форма выпуска
L01AX Прочие алкилирующие препараты – метилгидразины-триазины	темозоломид	Темозоломид	ООО «НьюВак» (Россия); ЗАО «Биокад» (Россия); ООО «АРС» (Россия); ООО «Пси-Фарма» (Россия); М.Биотек Лимитед (Великобритания)	капсулы
		Астроглиф	ОАО «ВЕРОФАРМ» (Россия)	капсулы
		Темозоломид-ТЛ	ООО «Технология лекарств» (Россия)	капсулы
		Тезалом	ООО «КРКА-РУС» (Россия)	капсулы
		Темозоломид-РУС	ООО «Манас Мед» (Россия)	капсулы
		Темозоломид-Тева	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд. (Израиль)	капсулы
		Темомид	ЗАО «Фармартис» (Россия); ООО «Санрайз» (Россия); ООО «Джодас Экспоим» (Россия)	капсулы
		Темцитал	«Анстар АГ» (Швейцария)	капсулы
		Темодак	Шеринг-Плау Лабо Н.В. (Бельгия)	капсулы

L 01AA Аналоги азотистого иприта – препараты группы хлорэтиламинов

Изучение возможности применения хлорэтиламинов в качестве противоопухолевых препаратов началось в 40-х годах XX века после обнаружения цитотоксического действия азотистого иприта на лимфоидные ткани. В процессе скрининга химических агентов был получен целый ряд производных ди-(2-хлорэтил)-амин. За период 1961–1970 гг в результате интенсивных исследований в мире было выведено на рынок 755 новых лекарственных средств, из них – 27 противоопухолевых препаратов. Лидерами в этой области были зарубежные фирмы: США – 12 препаратов, Швейцария – 4, Япония – 3, Англия – 2, Франция – 2, остальные препараты – ФРГ и Италия.

Первые исследования по поиску противоопухолевых препаратов в нашей стране, начиная с 1950 года, проводились в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова. Основоположителем экспериментальной химиотерапии злокачественных опухолей в СССР был академик АМН СССР Леонид Федорович Ларионов, работавший в области поиска алкилирующих препаратов, повреждающих метаболические пути опухолевых клеток за счет использования незаменимых метаболитов в качестве носителя цитотоксических групп [19].

С 1952 г. ведущим учреждением, разрабатывающим проблемы химиотерапии опухолей, стал Институт экспериментальной патологии и терапии рака АМН СССР (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), который возглавил академик Николай Николаевич Блохин. При его поддержке Л.Ф. Ларионов организовал единственную в стране лабораторию экспериментальной терапии опухолей. Первый отечественный препарат новоэмбин [хлоргидрат-2-хлорпропил-ди-(хлорэтил)амин], производное хлорэтиламина, проявил активность на некоторых лимфомах.

Английскими исследователями Бергелем и Стоком на фирме ГлаксоСмитКляйн синтезирован мелфалан (4-[Бис-(2-хлорэтил)амино]-L-фенилаланин), и его оптически активные изомеры, где L-изомер вошел в медицинскую практику под названием Алкеран [20]. В СССР в 1953 г. в лаборатории Е.Н. Шкодинской синтезирован 4-[ди-(2-хлорэтил)амино]-DL-фенилаланин гидрохлорид (сарколизин), который был изучен в отделе академика Л.Ф. Ларионова [21]. В основу синтеза этих соединений легло предположение, что входящий в их состав фенилаланин (с алкилирующей группой хлорэтиламина), предшественник меланина, будет способствовать избирательному поглощению препаратов клетками меланомы. Хотя полученные субстанции не оправдали этих надежд,

оба соединения остаются известными средствами в монотерапии множественной миеломы. Однако отечественный и зарубежный препараты имели разную судьбу.

Сарколизин был включен в Государственную фармакопею СССР X издания и Международную фармакопею, но из-за плохого качества таблеток и инъекционной ЛФ (сухая распылка) был снят с производства. Несмотря на преимущество использования сарколизина (DL-форма) в виде водорастворимой хлористоводородной соли для внутривенного введения, современная ЛФ была создана только спустя 40 лет [22].

Мелфалан (L-форма) – благодаря развитой фармацевтической промышленности и финансирования научных исследований фирмой ГлаксоСмитКляйн, были разработаны ЛФ для приема внутрь в виде таблеток (2 и 5 мг) и для внутривенного введения в виде стерильного порошка (50 мг) в ампуле и ампулы с растворителем. Препарат под названием Алкеран быстро внедрили в клиническую практику.

Молекула мелфалана, обладает свойствами слабого основания и практически нерастворима в воде. Его низкая биодоступность обусловлена плохим всасыванием в ЖКТ и зависит от кислотности желудочного сока конкретного больного, при этом 20–50% принятой дозы мелфалана в таблетках выводится кишечником в неизмененном виде [23]. Из-за нерастворимости субстанции мелфалана лиофилизированная ЛФ для внутривенного применения была разработана только в 1993 г. Фармакокинетические исследования при внутривенном введении в дозе 0,6 мг/кг массы тела подтвердили его высокую биодоступность в виде растворимой формы [24]. В настоящее время мелфалан – Алкеран применяют не только внутрь (таблетки), но и вводят внутривенно, внутриапериартериально, внутривентрикулярно, интратекально, интраплеврально.

Следующим препаратом фирма ГлаксоСмитКляйн выпустила хлорамбуцил – Лейкеран в таблетках, который, как и мелфалан, является ароматическим производным азотистого иприта. Следующий представитель этого класса синтетических ЛВ циклофосфамид – Эндоксан имеет сходную структуру. Большой специфичностью к этим препаратам обладают ядра клеток гиперплазированной и лимфоидной ткани, благодаря чему хлорэтиламины применяются при гемобластозах. Однако циклофосфамид в опухолевых клетках подвергается биологической трансформации под действием ферментов – фосфатаз, активный метаболит его имеет более широкий спектр противоопухолевого действия, поэтому препарат успешно используется в различных схемах комбинированной химиотерапии как при приеме внутрь (таблетки, покрытые оболочкой 0,05 г), так и в виде инъекции (0,1 и 0,2 г стерильного порошка во флаконах).

Избирательность биохимического транспорта метаболита, несущего реакционную цитотоксическую группу, подтвердила идею академика Л.Ф. Ларионова о возможности синтеза антиметаболитов. В

развитие этого направления синтезированы оригинальные отечественные субстанции: цифелин (дипептид сарколизина) и амирон. Цифелин по спектру противоопухолевого действия идентичен сарколизину, но из-за гидрофобности цитотоксическая активность проявлялась в увеличенных дозах [25, 26].

Амирон, производное тиронина, представляющий собой DL- α -амино- β -[п-ди(2-хлорэтил)аминофеноксифенил]-пропионовую кислоту, тоже практически нерастворим в воде. Для обеспечения биодоступности этих гидрофобных субстанций изучены разные составы ЛФ, как для приема внутрь (таблетки) [27] так и для инъекций в виде липосомальной дисперсии [28, 29].

L01AB Алкилсульфонаты – эфиры дисульфоновых кислот

Начало современной терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) связано с применением в 1953 г. бусульфана. По химической структуре бусульфан относится к бифункциональным препаратам, угнетает гранулоцитопоз и применяется для паллиативного лечения хронического миелолейкоза, назначают при истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброзе. Препарат нерастворим в воде. Экспериментально изучена его инъекционная форма в 40% растворе полиэтиленгликоля, которую *ex tempore* разводят физиологическим раствором. В клинике применяют таблетки Милеран и Миелосан (табл. 1). Однако благодаря успехам экспериментальной химиотерапии препарат уступил первенство гидроксимочевине и затем комплексному лечению интерфероном с цитозин – арабинозидом. В настоящее время ХМЛ лечат ингибиторами протеинкиназы (Гливек – иматиниб и аналоги) [17, 18]. Гливек выпускается в капсулах и таблетках, покрытых оболочкой.

L01AD Производные нитрозомочевины

Изучение производных нитрозомочевины в качестве потенциальных противоопухолевых соединений началось ещё с 60-х годов после того, как было обнаружено супермутагенное и противоопухолевое действие 1-метил-3-нитро-1-нитрозогуанидина. К настоящему моменту синтезировано более сотни различных производных нитрозоалкилмочевины (НАМ), изучена их противоопухолевая активность и токсичность [30, 31].

В результате активного поиска синтезированы, изучены и внедрены в клиническую практику Кармустин, Ломустин, Семустин, Стрептозотоцин, Фемустин, Нимустин, Ранимустин, Урамустин, Флоксуридин, а также два российских соединения – Араноза и Лизомустин. Эти субстанции отличаются высокой агрессивностью и химической нестабильностью, поэтому наибольшую активность они проявляют при внутривенном введении, а инъекционные формы выпускаются в виде лиофилизатов для приготовления растворов *ex tempore*. Из-за технологической сложности создания стабильных ЛФ для приема внутрь единственными препаратами данной группы, вводимыми перорально в виде капсул, являются Ломустин и Семустин [32, 33].

В литературе описан ряд случаев применения Ломустина в монотерапии или в комбинации для лечения метастатической меланомы с длительной выживаемостью пациентов. В случае применения комбинации с прокарбазином и винкристином у двоих из 40 пациентов в течение 6–6,5 лет наблюдалась полная ремиссия [33]. Кроме того, Ломустин показан в комбинации с другими препаратами для лечения рака желудка, толстой и прямой кишки, легкого [30].

Семустин по химической структуре очень близок к Ломустину и отличается от него всего одной дополнительной метильной группой, однако после обнаружения у него выраженных канцерогенных свойств он был снят с производства.

L01AX Прочие алкилирующие агенты. Триазины

Триазины относятся к неклассическим алкилирующим агентам, быстро всасываются и легко проходят через гематоэнцефалический барьер.

Представитель метилгидразинов – прокарбазин накапливается в опухолевой клетке и под его действием в организме происходит образование перекиси водорода, которая при взаимодействии с тканевыми белками влияет на плотность спирализации молекулы ДНК. Кроме того, прокарбазин блокируя активность моноаминоксидазы, способствует накоплению тирамина, увеличению норадреналина в симпатических нервных окончаниях и повышению артериального давления. Стабильность химической молекулы позволяет применять прокарбазин внутрь в капсулах.

Темозоломид тоже легко всасывается из ЖКТ, проникает в спинномозговую жидкость, применяется в виде капсул при злокачественной глиоме и в первой линии терапии распространенной метастазирующей злокачественной меланомы. Препарат выпускается многими зарубежными и отечественными фармацевтическими фирмами.

L01B Антиметаболиты

С целью увеличить избирательность действия ЛВ проведен рациональный поиск цитотоксических соединений для повреждения метаболических процессов в опухолевой клетке. В качестве антиметаболитов синтезированы структурные аналоги фолиевой кислоты, пуринов и пиримидинов, цитостатическое действие которых связано с нарушением синтеза нуклеиновых кислот.

L01B A Структурные аналоги фолиевой кислоты

Широко применяемый в клинической практике метотрексат располагает широким спектром противоопухолевой активности как при инъекционном, так и при пероральном способе введения. Для приема внутрь выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой [34]. Новые препараты этого класса – Рал-

титрексид, Пеметрексид и Пралатрексат действенны только при внутривенном введении.

L01B B Антагонисты пуринов

Особенность механизма противоопухолевого действия меркаптопурина в том, что молекула ЛВ активируется в тканях. Активный метаболит угнетает синтез нуклеиновых кислот особенно в быстро делящихся клетках опухолей и костного мозга. Препарат эффективен при приеме внутрь и выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой.

Структурный аналог меркаптопурина – тиогуанин, пероральная форма его Ланвис (Lanvis) – таблетки 40 мг выпускается ГлаксоСмитКляйн (Великобритания) [34].

Новые препараты применяются только в виде инфузий – клофарабин и неларабин. Наиболее стабильные субстанции кладрибин и флударабин вводят как инфузионно, так и внутрь в виде таблеток, покрытых оболочкой. Самым распространенным показанием для применения антагонистов пурина в онкологической практике является лечение лейкозов.

L01B C Аналоги пиримидинов

Широко известные ЛВ фторурацил, тегафур, цитарабин и др. являются антиметаболитами пиримидиновых оснований (цитозин, тимин, урацил), входящих в состав нуклеотидов. В опухолевых клетках эти ЛВ превращаются в активные ингибиторы ферментов – тимидилатсинтетазы (фторурацил и его аналоги, ралтитрексид и др.), ДНК-полимеразы (цитарабин), рибонуклеотидредуктазы (гидроксикарбамид и др.), участвующих в синтезе нуклеиновых кислот [35].

Из-за плохой биодоступности при приеме внутрь фторурацил вводят внутривенно. Аналог фторурацила тегафур тоже обладает свойствами пролекарства, но менее токсичен, а также эффективен при приеме внутрь в капсулах.

Представитель этого класса – капецитабин отличается высокой липофильностью, употребляется как пероральный цитостатик в таблетках. В печени под влиянием тимидинфосфорилазы ЛВ превращается в активный метаболит, который избирательно накапливается в тканях опухоли [34, 36].

ЛВ этой группы цитарабин обладает противолейкозной активностью. Однако вследствие химической лабильности этого соединения возможен выпуск только инъекционной ЛФ в виде лиофилизата для приготовления раствора.

Противоопухолевая активность гидроксикарбамида (гидроксимочевина) обусловлена ингибированием фермента рибонуклеотидредуктазы [34]. Преимуществом этого ЛВ является то, что препарат при приеме внутрь в виде капсул хорошо абсорбируется из ЖКТ и быстро проникает в ткани.

Таблица 2 – Пероральные лекарственные формы из группы антиметаболитов, зарегистрированные в государственном реестре РФ

Группа	Действующее вещество	Торговое наименование	Производитель	Форма выпуска
L01BA Структурные аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат	Метотрексат	ПАО «Валента Фарм» (Россия)	таблетки, покрытые оболочкой
L01BB Структурные аналоги пуринов	Меркаптопурин	Меркаптопурин-натив	ООО «Натива» (Россия)	таблетки
		Пури-Нетол	Аспен Фарма Трейдинг Лимитед (Ирландия)	
			ГлаксоСмитКляйн ГмбХ и Ко.КГ (Германия)	
	Меркаптопурин		ООО «Омела» (Россия)	
			РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь)	
		Тиогуанин – Ланвис (Lanvis) таблетки 40 мг	ГлаксоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания)	
Структурные аналоги аденина	Флударабин	Дарбинес	АО «Фармасинтез-Норд» (Россия)	таблетки, покрытые оболочкой
		Флударабел	ПАО «Фармсинтез» (Россия)	
		Флидарин	ООО «Натива» (Россия)	
		Флударабин-ТЛ	ООО «Технология лекарств» (Россия)	
		Флугарда	ЗАО «БИОКАД» (Россия)	
L01BC Структурные аналоги пиримидинов	Тегафур	ФТОРАФУР	АО «Гриндекс» (Латвия)	капсулы
	Тегафур+[Урацил]	УФТ	Мерк КГаА (Германия)	
	Тегафур+[Гимерацил+Отерацил]	Тейсуно	Нордик Груп Б.В. (Нидерланды)	
	Капецитабин	Капецитабин	ООО «Атолл» (Россия)	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
			ООО «Джодас Экспоим» (Россия)	
			ЗАО «АрСиАй Синтез» (Россия)	
			АО «Фармасинтез-Норд» (Россия)	
			ЗАО «БИОКАД» (Россия)	
		Капаметин ФС	ООО «Натива» (Россия)	
		Ксалвобин	Альвоген ИПКо С.а.р.л. (Люксембург)	
	Гидроксикарбамид	Гидроксикарбамид-натив	ООО «Натива» (Россия)	капсулы
		Гидроксикарбамид-ЛЭНС	ООО «ВЕРОФАРМ» (Россия)	
			ООО «ЛЭНС-Фарм» (Россия)	
		Гидроксиуреа	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд. (Израиль)	
		Гидроксикарбамид медак	Медак ГмбХ (Германия)	
		Гидреа	Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л. (Италия)	
			ООО «Бристол-Майерс Сквибб» (США)	
		Гидреа	Бристол-Майерс Сквибб компании (США)	

В целом, антиметаболиты обладают как выраженным цитотоксическим противоопухолевым действием, так и иммуносупрессивными свойствами (метотрексат, цитарабин и др.).

L01C Противоопухолевые препараты растительного происхождения

L01CA Алкалоиды барвинка и их аналоги

Широкое применение в клинике нашли противоопухолевые ЛВ растительного происхождения. Известно, что аналогичные по химической структуре винкаалкалоиды (винбластин и винкристин) различаются по спектру противоопухолевого действия и обладают разными побочными эффектами. Оба препарата в виде водных растворов применяются только для внутривенного пути введения, так как субстанции разрушаются при приеме внутрь.

Новый препарат винорелбин является полусинтетическим производным винбластина, однако французской фирме Пьер Фабр удалось создать кроме инъекционных растворов пероральную ЛФ. Выпускается препарат в виде мягких желатиновых капсул, содержащих вязкий, прозрачный раствор. Для стабилизации действующего вещества в состав раствора введены безводный этанол, глицерин и макрогол 400. Пероральная ЛФ винорелбина обеспечивает быструю абсорбцию ЛВ из ЖКТ, абсолютная биодоступность (C_{max}) достигается в среднем за 3ч. Применение препарата внутрь в дозах 60 и 80 мг/м² соответствует внутривенному введению алкалоида в дозах 25 и 30 мг/м². При этом концентрация действующего вещества в легких в 300 раз превышает концентрацию в плазме. Избирательное накопление винорелбина в легких позволяет с успехом применять его при опухолях данной локализации.

L01CB Таксаны

Другим механизмом действия на микротрубоч-

ковый аппарат клетки обладают таксаны. ЛВ этой группы обладают очень низкой растворимостью как в воде, так и в липидах и, как следствие, слабой биодоступностью. ЛФ таксанов созданы с использованием органических растворителей, которые перед внутривенным введением разбавляют в 5% растворе глюкозы и вводятся капельно с премедикацией. Сделано много попыток улучшить имеющиеся ЛФ, но пока нет публикаций, в которых описаны препараты для приема внутрь.

Новой мишенью противоопухолевой лекарственной терапии стали в 1970-х гг стали ферменты топоизомеразы I и топоизомеразы II, контролирующие репликацию и транскрипцию ДНК. За этим открытием в результате широкого скрининга последовало появление ряда ЛВ ингибиторов топоизомеразы I: дериваты камптотецина и полусинтетические субстанции – иринотекан (активен при колоректальном раке) и топотекан (активен при резистентном к производным платины раке яичников). Препараты хорошо растворяются в воде, но неэффективны при приеме внутрь.

Полусинтетические производные подофиллотоксинов: этопозид – гликозидный дериват экстракта мандрегора (*Podophyllum peltatum*) и тенипозид являются ингибиторами топоизомеразы II.

Нерастворимый в воде этопозид хорошо всасывается при приеме внутрь. Препарат выпускается как для внутривенного введения (раствор в органических растворителях), так и для приема внутрь в виде капсул.

Тенипозид тоже нерастворим в воде, но благодаря высокой липофильности, проникает через гематоэнцефалический барьер. Для внутривенного и внутрипузырного введения создана инъекционная ЛФ в виде раствора в органическом растворителе, перед применением которая разводится в 5% растворе глюкозы [39].

Таблица 3 – Пероральные ЛФ противоопухолевых препаратов растительного происхождения

Группа	Действующее вещество	Торговое наименование	Производитель	Форма выпуска
L01CA Алкалоиды барвинка	винорелбин	Навельбин	Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Франция	капсулы
L01CB Подофиллотоксины Синтетические производные подофиллотоксинов	этопозид	Этопозид	OKASA PHARMA Ltd. (Индия)	капсулы
		Ластет	Ниппон Кайяку Ко. Лтд, Япония	
		Вепезид	Bristol-Myers Squibb Company (США)	

L01D Противоопухолевые антибиотики

Начиная с 1963 г. в результате скрининга продуктов жизнедеятельности микробов был открыт целый ряд эффективных химиотерапевтических противоопухолевых ЛВ [38]. Однако в современной химиотерапии практическое применение имеют антрациклины, блеомицин, дактиномицин и митомицин [39]. На сегодняшний день из всех антрациклинов для перорального применения выпускаются только капсулы

Идарубицина (Рубида, ОАО «ВЕРОФАРМ», Россия); Заведос, НерФарМа С.р.л., Италия).

В последние годы специалистами отмечается существенный прогресс в борьбе с онкологическими заболеваниями, который стал возможен вследствие целого ряда революционных открытий, связанных с молекулярной биологией. Благодаря успехам биотехнологии стало возможным создавать препараты для биологического метода лечения злокачественных за-

болеваний. Эти исследования бурно развиваются как за рубежом, так и в нашей стране [40–50]. Учитывая то, что препараты, предназначенные для биотерапии новообразований, в своей основе белкового происхождения, исключается возможность создания ЛФ для приема внутрь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом анализируя арсенал цитотоксических препаратов, принадлежащих к основным группам АТХ L01, следует отметить, что пероральные ЛФ для многих ЛВ не всегда актуальны из-за разрушения их в ЖКТ. Известно, что противоопухолевые субстанции характеризуются высокой химической лабильностью, они фоточувствительны, термолабильны, гигроскопичны и гидролитически неустойчивы. Эти свойства присущи ЛВ в разной степени и осложняют как получение воспроизводимого терапевтического эффекта при приеме внутрь, так и технологические процессы при выпуске ЛФ. Кроме того, противоопухолевые препараты обладают мутагенным, тератогенным, а также сенсибилизирующим

и аллергизирующим действием, отличающим их от остального арсенала ЛВ. Из-за отсутствия достаточной избирательности противоопухолевого действия указанных цитотоксических препаратов и небольшой широты фармакологического эффекта необходимо использование ЛФ, обеспечивающих контроль доставки ЛВ в организм, точность дозировки и стандартную биодоступность. Очень важную роль в доставке ЛВ к месту поражения играет ЛФ. Так как ЛВ только в виде раствора может абсорбироваться из ЖКТ, можно предположить, что биодоступность его должна уменьшаться в следующем порядке: раствор – суспензия – капсулы – таблетки – покрытые оболочкой таблетки. Поэтому большую роль в биодоступности ЛВ играет композиция ЛФ, использованные вспомогательные вещества, их количество и качественные характеристики. Учитывая высокую токсичность противоопухолевых препаратов, для снижения местнотканевых реакций при приеме внутрь, обязательно создаются капсулы и таблетки, покрытые оболочкой.

INTRODUCTION. Drug therapy of tumors is a relevant section of modern medicine. Despite numerous attempts of tumors biotherapy, chemotherapy remains one of the main methods of treating cancer patients. Currently, more than 100 antitumor substances have entered clinical practice. Since the creation of original drugs is becoming more expensive, researchers have begun to pay more attention to improving the properties of already known drugs. The decrease in the effectiveness of scientific research on the creation of fundamentally new drugs means a high risk for long-term investments, as well as a wide range of cheap generics stimulate the development of original optimized dosage forms (DF) of known medicinal substances [1].

The ability to deliver a active pharmaceutical ingredient (API) to the lesion, the peculiarity of its interaction with the body is mainly determined by a rational route of administration. In turn, the type of DF determines the order of drug interaction with the body systems. The effectiveness of the delivery of an active drug to a tumor depends on a number of its physicochemical and biological properties, which limit technological capabilities when creating injection DF due to the hydrophobicity of the drug, high toxicity or the appearance of side-effects such as local tissue reactions. Antitumor drugs are highly reactive compounds; therefore, they are easily hydrolyzed and oxidized in aqueous solutions, their effect depends on pH of the medium [2]. When ingested, the drug interacts with the biological fluids and tissues that are in direct contact with it upon administration. The rate of appearance of the drug in the circulatory and lymphatic systems, the distribution in organs and tissues is directly dependent on the route of administration of DF [3]. For the DF created for each route of administration, there are special requirements that are laid down in special general articles included into State Pharmacopoeias and other regulatory documents.

Oral administration of drugs is the most natural

and convenient, it is the most common method of drug administration in the human body. About 75% of drugs that have the ability to be absorbed in the gastrointestinal tract within 1–3 hours after administration are orally administered. The oral route is a type of an enteral route of drug administration, which also includes sublingual, buccal and rectal administrations. Solid DF are the most common due to the relative simplicity of their production, convenience of use, dosing accuracy and high stability [4, 5]. Therefore, the main pharmaceutical companies often reproduce generics in the form of tablets and capsules for oral administration.

When developing oral DF, there is a problem of low bioavailability of drugs, which depends on a number of factors: water solubility, permeability, dissolution rate, metabolism and excretion. Besides, for both parenteral and for enteral DF, the solubility of a drug substance is a very important parameter that ensures the achievement of the desired therapeutic concentration in the systemic circulation and, accordingly, the required pharmacological effect [6–8]. The effectiveness of the oral route of administration depends on both – the pharmacokinetic parameters of the drug (the physicochemical properties, the rate of absorption and the time to reach the maximum concentration, the half-life of the drug) and the physiological properties of the body: changes in pH in different parts of the digestive system, the surface area from which the drugs are absorbed, perfusion of tissues of the digestive system, excretion of bile and mucus, properties of the membranes of the cells of the epithelium of the gastrointestinal tract and other physiological processes occurring in the digestive system.

Poorly soluble drugs have to be administered orally in large doses in order to achieve therapeutic concentrations in the blood, which is a problem that complicates the development of DF for new drugs. In order for the drug to be absorbed into the bloodstream, the drug must

reach the absorption zone as a solution, therefore water is the solvent of “choice” for DF. Poorly soluble drugs are poorly absorbed and are characterized by unstable bioavailability. Due to the variability of bioavailability when administered orally, it is difficult to calculate the therapeutic dose to ensure the required concentration in the blood. Therefore, the problem of drug solubility is the main problem of technologists [4, 9].

There is a scientific biopharmaceutical classification system (BCS), which divides API into 4 classes basing on their solubility in water and intestinal permeability. Poor solubility and low dissolution rate of poorly soluble drugs in gastrointestinal fluids significantly reduces their bioavailability. However, for API II class (LSHP) (low soluble with high permeability), bioavailability can be increased by increasing the solubility and dissolution rate of the substance in gastrointestinal fluids [10]. Currently, technological approaches are widely used to increase the solubility of poorly soluble or insoluble drugs [11–13].

The problem of creating highly effective original anticancer drugs is still a topical area of research [14]. It

is known that the intravenous route of administration is most appropriate for active antitumor drugs [2]. However, among the anticancer drugs ATX L01 (anatomical, therapeutic and chemical classification) DF for oral administration occupy a special place.

THE AIM of the research is to compile information on the main subgroups of anticancer agents used for internal use.

MATERIALS AND METHODS. The object of the study was well-known anticancer drugs approved for oral administration. The study was conducted using search information and library databases (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate), as well as State Register of Medicinal Remedies.

RESULTS AND DISCUSSION. Antitumour drugs are divided into five groups: L01A alkylating compounds, L01B antimetabolites, L01C vegetable alkaloids, L01D antibiotics, and L01X other antineoplastic drugs [15]. In the natural equivalent, a significant proportion (almost a third) of the Russian pharmaceutical market is represented by alkylating compounds (Fig. 1).

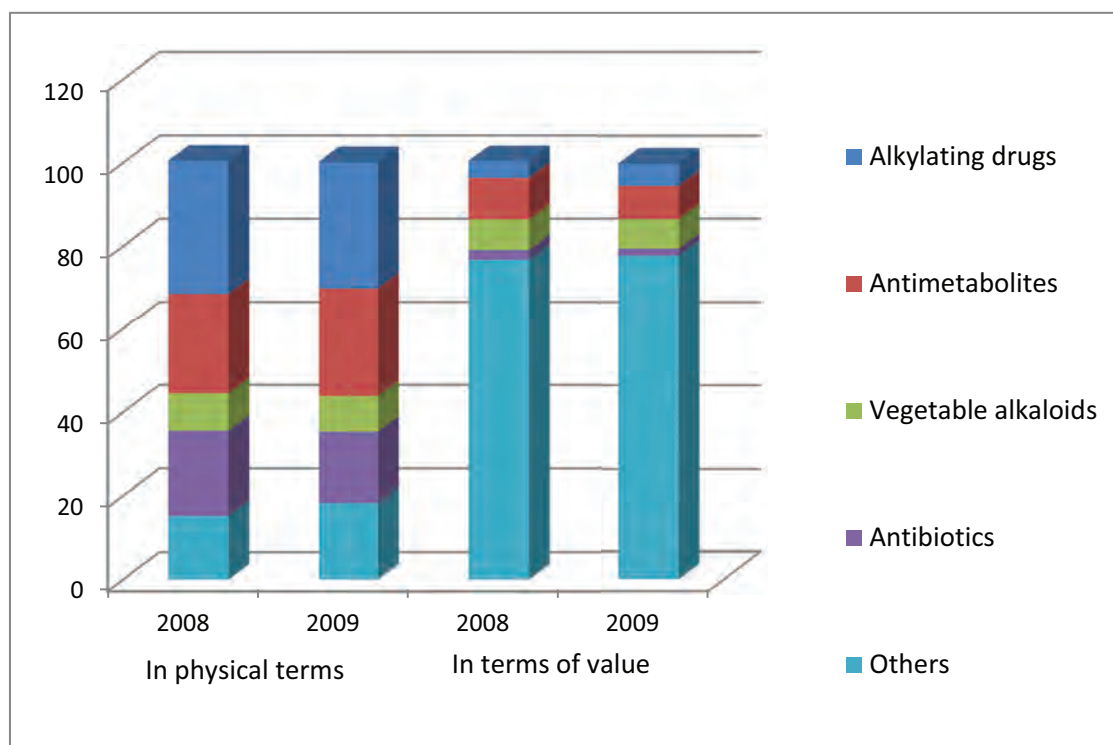


Figure 1 – Equity proportion of various groups of anticancer drugs in terms of sales

L 01A Alkylating compounds

Alkylating agents are synthetic molecules containing chloroethylamine, epoxy, ethyleneimine groups, as well as residues of methanesulfonic acid in their structure. Complex compounds of platinum and nitrosourea derivatives also fall into this category. According to the official website of the Radar Group of Companies, the list of alkylating drug compounds

includes more than 1000 drugs, which are available in the form of powders, tablets, capsules, concentrates and lyophilisates [16]. DF of anticancer substances from the group of alkylating agents are intended for oral administration, registered in the State Register of Medicinal Remedies of the Russian Federation and are presented in Table 1.

Alkylating drugs have high cytotoxicity [17, 18].

Table 1 – Oral DF from the group of alkylating agents registered in the State Register of Medicinal Remedies in the Russian Federation

Group	Active substance	Trade name	Manufacturer	Release form
L01AA Analogues of nitrogen mustard chloroethylamine	Chlorambucil	Leukeran	Aspen Pharma Trading Limited (Ireland); CJSC GlaxoSmithKline Trading (Great Britain)	Coated tablets
	Melphalan	Alkeran	Aspen Pharma Trading Limited (Ireland); CJSC GlaxoSmithKline Trading (Great Britain)	Film coated tablets
	Cyclophosphamide	Endoxan	Baxter Oncology GmbH (Germany)	Coated tablets
L01AB Alkylsulfonate-disulfonic esters	Busulfan	Mileran Mielosan	Aspen Pharma Trading Limited (Ireland); CJSC GlaxoSmithKline Trading (Russia) ICN (Russia)	Coated tablets
L01ad Nitrosourea derivatives	Lomustine	Lomustine medak	Medak GmbH (Germany)	Capsules
		CeeNU	Bristol-Myers Squibb S.R.L. (Italy)	Capsules
L01AX Other alkylating agents – methyl hydrazines-triazines	Procarbazine	Natulan	Sigma-Tau United Pharmaceutical Industries S.p.A. (Italy)	Capsules
	Temozolomide	Temozolomide	NewVac LLC (Russia); ZAO Biocad (Russia); LLCARS (Russia); Psi-Pharma LLC (Russia); M. Biotech Limited (UK)	Capsules
		Astroglyph	OJSC "VEROPHARM" (Russia)	Capsules
		Temozolomid-TL	Drug Technology LLC (Russia)	Capsules
		Tesalom	KRKA-RUS LLC (Russia)	Capsules
		Tesmozolomid- RUS	Manas Med LLC (Russia)	Capsules
		Temozolomid-Teva a	Teva Pharmaceutical Enterprises Ltd. (Israel)	Capsules
		Temomide	ZAO Farmartis (Russia); Sunrise LLC (Russia); Jodas Expoim LLC (Russia)	Capsules
		Temzital	Anstar AG" (Switzerland)	Capsules
		Temodal	Schering-Plow Labo N.V. (Belgium)	Capsules

L 01AA Analogues of nitrogenous mustard – drugs of the chloroethylamine group

The study of the possibility of using chloroethylamines as anticancer drugs began in the 40s of the 20th century after the discovery of the cytotoxic effect of nitrogen mustard on lymphoid tissues. In the process of screening

chemical agents, a number of di-(2-chloroethyl)-amine derivatives were obtained. For the period from 1961 to 1970, as a result of the intensive research in the world, 755 new medicines were launched to the market, and 27 of them were anticancer drugs. The leaders in this field were foreign companies: the United States – 12 drugs,

Switzerland – 4, Japan – 3, England – 2, France – 2, the rest of the drugs – Germany and Italy.

The first studies on the search for anticancer drugs in our country, since 1950, were conducted at the N.N. Petrov Institute of Oncology. The founder of experimental chemotherapy of malignant tumors in the USSR was Leonid Fedorovich Larionov, Academician of the Academy of Medical Sciences of the USSR, who worked in the search for alkylating drugs that damage the metabolic pathways of tumor cells by using irreplaceable metabolites as a carrier of cytotoxic groups [19].

Since 1952, the Institute of Experimental Pathology and Cancer Therapy of the Academy of Medical Sciences of the USSR (now Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation) of the Russian Ministry of Health, headed by academician Nikolai Nikolayevich Blokhin, has become the leading institution developing the problems of tumor chemotherapy. With his support L.F. Larionov organized the country’s only laboratory for the experimental treatment of tumors. The first domestic drug, Novoembichin [chlorohydrate-2-chloropropyl-di-(chloroethyl) amine], a derivative of chloroethylamines, was active on several lymphomas.

At the firm of “Beecham Research Laboratories” (currently, the company GlaxoSmithKline by combining Glaxo Wellcome and SmithKline Beecham) english researchers Bergel and Stock synthesized melphalan (4-[Bis-(2-chloroethyl) amino]-L-phenylalanine) and its optically active isomers, where the L-isomer, called Alkeran, went into medical practice [20]. In the USSR in 1953 in the laboratory of E.N. Shkodinskaya 4-[di-(2-chloroethyl)amino]-DL-phenylalanine hydrochloride (sarcolysin) was synthesized. It was studied in the department of academician L.F. Larionov [21]. The basis for the synthesis of these compounds was the assumption that phenylalanine (with the alkylating group of chloroethylamine), a precursor of melanin which is a part of them, will contribute to the selective absorption of drugs by melanoma cells. Although the substances obtained did not meet these expectations, both compounds remain known agents in the monotherapy of multiple myeloma. However, domestic and foreign drugs had a different fate.

Sarcolysine was included into the USSR State Pharmacopoeia, X-th edition, and the International Pharmacopoeia, but due to the poor quality of the tablets and injectable DF (dry wastage) it was discontinued. Despite the advantage of using Sarcolysin (DL-form) as a water-soluble hydrochloride salt for intravenous administration, modern DF was created only 40 years later [22].

Melphalan (L-form): thanks to advanced pharmaceutical industry and research funding by GlaxoSmithKline, this DF was developed for oral administration in the form of tablets (2 and 5 mg) and for intravenous administration in the form of sterile powder (50 mg) in an ampoule and ampoules with a solvent. A drug called Alkeran was quickly introduced into clinical practice.

Melphalan molecule has properties of a weak base

and is practically insoluble in water. Its low bioavailability is due to poor absorption in the gastrointestinal tract and depends on the acidity of the gastric juice of a particular patient, while 20–50% of the accepted dose of melphalan in tablets is excreted by the intestine unchanged [23]. Due to the insolubility of the substance melphalan, lyophilized DF for intravenous use was developed only in 1993. Pharmacokinetic studies for intravenous administration at the dose of 0.6 mg/kg body weight confirmed its high bioavailability in the form of a soluble form [24]. Currently, melphalan – Alkeran is used not only inside (tablets), but it is also administered intravenously, intraarterially, intraperitoneally, intrapleurally.

The following drug the company GlaxoSmithKline released was chlorambucil – Leikaran in tablets, which, like melphalan, is an aromatic derivative of nitrogen mustard. The next representative of this class of synthetic drugs, cyclophosphamide – Endoxan, has a similar structure. The nucleus of the cells of the hyperplastic and lymphoid tissues possess great specificity for these preparations, due to which chloroethylamines are used in hemoblastosis. However, cyclophosphamide in tumor cells undergoes biological transformation under the action of enzymes – phosphatases, its active metabolite has a wider range of antitumor action, therefore the drug has been successfully used in various schemes of combination chemotherapy both for ingestion (coated tablets 0.05 g) and as an injection (0.1 and 0.2 g of sterile powder in vials).

The selectivity of the biochemical transport of the metabolite carrying a reactive cytotoxic group confirmed the idea of Academician L.F. Larionov about the possibility of the synthesis of antimetabolites. In the development of this direction, the original domestic substances have been synthesized: Cyphelin (sarcolysin dipeptide) and amiron. According to the spectrum of the antitumor activity, Cyphelin is identical to sarcolysin, but due to its hydrophobicity, cytotoxic activity was manifested in increased doses [25, 26].

Amiron, a derivative of tyronine, which is DL- α -amino – β {[n-di(2-chloroethyl) aminophenoxy] phenyl}-propionic acid, is also practically insoluble in water. To ensure the bioavailability of these hydrophobic substances, various formulations of DF have been studied, both for oral administration (tablets) [27] and for injection in the form of a liposomal dispersion [28, 29].

L01AB Alkylsulfonates – disulfonic acid esters

The beginning of modern therapy of chronic myeloid leukemia (CML) is associated with the use of busulfan in 1953. According to the chemical structure, busulfan belongs to bifunctional drugs, inhibits granulocytopoiesis and is used for the palliative treatment of chronic myeloid leukemia, prescribed for true polycythemia, essential thrombocythemia and myelofibrosis. The drug is insoluble in water. Its injection form in 40% solution of polyethylene glycol, which is diluted with saline *ex tempore*, has been experimentally studied. The clinic used Mileran and Mielosan tablets (Table 1). However, due to the success of experimental chemotherapy, the drug yielded primacy to hydroxyurea and then combined

treatment with interferon with cytosine arabinoside. Currently, CML is treated with protein kinase inhibitors (Glivec-imatinib and its analogues) [17, 18]. Glivec is available in coated tablets and capsules.

L01AD Nitrosourea derivatives

The study of nitrosourea derivatives as potential antitumor compounds began as early as the 60s after the super-mutagenic and antitumor effect of 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine had been discovered. To date, more than a hundred different nitrosoalkylurea derivatives (NAU) have been synthesized, their antitumor activity and toxicity have been studied [30, 31].

As a result of an active search, Carmustine, Lomustine, Semustine, Streptozotocin, Femustine, Nimustine, Ranimustine, Uramustine, Floksuridine, and also two other Russian compounds, Aranoza and Lizomustine, were synthesized, studied and introduced into clinical practice. These substances are distinguished by high aggressiveness and chemical instability; therefore, they are most active when administered intravenously, and the injection forms are produced in the form of lyophilisates for the preparation of *ex tempore* solutions. Due to the technological complexity of creating stable DF for oral administration, the only drugs of this group, administered orally in the form of capsules, are Lomustine and Semustine [32, 33].

The literature describes a number of cases of Lomustine used in monotherapy or in combination for the treatment of metastatic melanoma with a long-term patient survival. In the case of the use of the combination with procarbazine and vincristine, two out of 40 patients experienced complete remission within 6–6.5 years [33]. In addition, Lomustine is indicated in combination with other drugs for the treatment of gastric, colon and rectal, lung cancer [30].

The chemical structure of Semustine is very close to that of Lomustine and differs from it by only one additional methyl group, but after finding pronounced carcinogenic properties in it, it was discontinued.

L01AX Other alkylating agents. Triazines

Triazines, non-classical alkylating agents, are rapidly absorbed and easily pass through the blood-brain barrier.

The representative of methylhydrazines – procarbazine – accumulates in the tumor cell and in the body, under its action, hydrogen peroxide is formed, which, when interacting with tissue proteins, affects the density of the spiraling of the DNA molecule. In addition, blocking the activity of monoamine oxidase, procarbazine promotes the accumulation of tyramine, increase in norepinephrine in the sympathetic nerve endings and increase in blood pressure. The stability of the chemical molecule makes it possible to apply procarbazine inside the capsules.

Temozolomide is also easily absorbed from the gastrointestinal tract, it penetrates into the cerebrospinal fluid, is used in the form of capsules for malignant glioma. It is in the first line of treatment of common metastatic malignant melanoma. The drug is manufactured by many foreign and domestic pharmaceutical companies.

L01B Antimetabolites

In order to increase the selectivity of the action of

drugs, a rational search for cytotoxic compounds for damage to metabolic processes in the tumor cells was conducted. Structural analogues of folic acid, purines and pyrimidines were synthesized as antimetabolites, the cytostatic effect of which is associated with a violation of the synthesis of nucleic acids.

L01BA Structural Analogues of Folic Acid

Methotrexate, which is widely used in clinical practice, has a wide range of antitumor activity in both injection and oral administration. For oral administration it is available in the form of coated tablets [34]. New drugs of this class – Raltitrexid, Pemetrexide and Pralatrexate – are effective only when administered intravenously.

L01BB Purine Antagonists

The peculiarity of the mechanism of the Mercaptopurine antitumor action is that the drug molecule is activated in the tissues. The active metabolite inhibits the synthesis of nucleic acids, especially in rapidly dividing cells of tumors and bone marrow. The drug is effective when taken orally and is released in the form of coated tablets.

The structural analogue of Mercaptopurine is Thioguanine, its oral form is Lanvis – 40 mg tablets produced by GlaxoSmithKline (Great Britain) [34].

New drugs – Clofarabine and Nelarabin – are used only in the form of infusions. The most stable substances, Cladribine and Fludarabine, are administered both infusionally and orally in the form of coated tablets. The most common indication for the use of purine antagonists in oncological practice is the treatment of leukemia.

L01B C Pyrimidine Analogues

Well-known Fluorouracil, Tegafur, Cytarabine, etc., are antimetabolites of pyrimidine bases (Cytosine, Thymine, Uracil), which are parts of nucleotides. In tumor cells, these API are converted into active enzyme inhibitors – thymidylate synthetase (Fluorouracil and its analogues, Raltitrexide, etc.), DNA-polymerase (Cytarabine), ribonucleotide reductase (Hydroxycarbamide, etc.) involved in the synthesis of nucleic acids [35].

Due to poor bioavailability when administered, Fluorouracil is administered intravenously. The analogue of Fluorouracil, Tegafur, has also the properties of prodrugs, but it is less toxic and though also effective when taken orally in capsules.

A representative of this class, Capecitabine, is highly lipophilic and used as an oral cytostatic in tablets. In the liver, under the influence of thymidine phosphorylase, this API is converted into an active metabolite, which selectively accumulates in tumor tissues [34, 36].

The API of this group Cytarabine has the anti-leukemic activity. However, due to the chemical lability of this compound, only an injection DF can be released as lyophilisate for solution preparation.

The antitumor activity of Hydroxycarbamide (hydroxyurea) is due to the inhibition of the enzyme ribonucleotide reductase [34]. The advantage of this drug is that when taken orally in the capsule form, the drug is well absorbed from the gastrointestinal tract and quickly penetrates the tissues.

Table 2 – Oral DF from the group of antimetabolites registered in the State Register of Medicinal Remedies of the Russian Federation

Group	Active substance	Trade name	Manufacturer	Release form
L01BA Structural analogues of folic acid	Methotrexate	Methotrexate	PC Valenta Farm (Russia)	Coated tablets
L01BB Structural analogues purines	Mercaptopurine	Mercaptopurin-native	Nativa LLC (Russia)	Tablets
		Puri-Netol	Aspen Pharma Trading Limited (Ireland)	
			GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (Germany)	
		Mercaptopurine	Omela LLC (Russia)	
			RUE "Belmedpreparaty" (Republic of Belarus)	
		Tioguanine - Lanvis (Lanvis) pills 40 mg	GlaxoSmithKline (Great Britain)	
Structural analogues of Adenine	Fludarabine	Darbines	JSC "Pharmasintez-Nord" (Russia)	Film coated Tablets LLC
		Fludarabel	PJSC "Pharmsintez" (Russia)	
		Flidarin	Nativa LLC (Russia)	
		Fludarabin-TL	"Technology of drugs" (Russia)	
		Fluguarda	JSC "BIOKAD" (Russia)	
L01BC Structural analogues of pyrimidines	Tegafur	Ftorafur	JSC "Grindex" (Latvia)	Capsules
	Tegafur + [Uracil]	UST	Merck KGaA (Germany)	
	Tegafur + [Himeracil + Oteracil]	Teysuno	Nordic Group B.V. (Netherlands)	
	Capecitabine	Capecitabine	Atoll LLC (Russia)	Film coated tablets
			Jodas Expoim LLC (Russia)	
			CJSC "RCI Sintez" (Russia)	
			JSC "Pharmasintez-Nord" (Russia)	
			JSC "BIOKAD" (Russia)	
		Kapametin FS	Nativa LLC (Russia)	
		Xalvobin	Alvogen Balkans Luxembourg S.à r.l.	
	Hydroxycarbamide	Hydroxycarbamide-Native	Nativa LLC (Russia)	Capsules
			LENS-Farm LLC (Russia)	
		Hydroxycarbamide-LENS	VEROPHARM LLC (Russia)	
			LENS-Pharm LLC (Russia)	
		Hydroxyurea	Teva Pharmaceutical Enterprises Ltd. (Israel)	
		Hydroxycarbamide Medak	Medak GmbH (Germany)	
			Bristol-Myers Squibb S.R.L. (Italy)	
		Hydrea	Bristol-Myers LLC Squibb (USA)	
			Bristol-Myers Squibb Company (USA)	

In general, antimetabolites have both pronounced cytotoxic antitumor activity and immunosuppressive properties (methotrexate, cytarabine, etc.).

L01C Antitumor herbal drugs

L01CA Vinca alkaloids and their analogues

Antitumor API of plant origin are widely-spread in the clinic. Vinca alkaloids (vinblastine and vincristine) are known to be similar in their chemical structure but different in the spectrum of antitumor action. Besides, they have different side effects. The both drugs in the form of aqueous solutions are used only for the intravenous route of administration, since the substances are destroyed when taken orally.

A new drug Vinorelbine is a semi-synthetic derivative of Vinblastine, but the French company of Pierre Fabre was able to create oral DF in addition to injection solutions. The preparation is released in the form of soft gelatin capsules containing a viscous, transparent solution. To stabilize the active substance, anhydrous ethanol, glycerin and macrogol 400 are added to the solution. The oral DF of Vinorelbine provides rapid absorption of the API from the gastrointestinal tract, absolute bioavailability (C_{max}) is achieved in an average of 3 hours. The use of the drug inside in the doses of 60 and 80 mg/m² corresponds to intravenous alkaloid in the doses of 25 and 30 mg/m². The concentration of the active substance in the lungs is 300 times higher than the concentration in plasma. Selective accumulation of Vinorelbine in the lungs allows it to be successfully used for tumors of this localization.

L01CB Taxanes

Taxanes have another mechanism of action on the

microtubule cell. The API of this group have very low solubility both in water and in lipids and, as a consequence, poor bioavailability. Taxanes DF are created using organic solvents, which, before intravenous administration, are diluted in 5% glucose solution and administered drop by drop with premedication. Many attempts have been made to improve the existing DF, but so far there are no publications describing oral medications.

Enzymes of Topoisomerase I and Topoisomerase II, controlling the replication and transcription of DNA, became a new target for antitumor drug therapy. Their study began in the 1970s. This discovery as a result of wide screening was followed by the appearance of a number of API inhibitors of Topoisomerase I: derivatives of Camptothecin and semi-synthetic substances – Irinotecan (active in colorectal cancer) and Topotecan (active in platinum-resistant ovarian cancer). The drugs are well soluble in water, but ineffective when taken orally.

Semisynthetic derivatives of Podophyllotoxins: Etoposide, a glycosidic derivative of mandegore extract (*Podophyllum peltatum*) and Teniposide, are inhibitors of topoisomerase II.

Water-insoluble Etoposide is well absorbed when taken orally. The drug is available for intravenous administration (solution in organic solvents), and for oral administration in the form of capsules.

Teniposide is also insoluble in water, but due to its high lipophilicity, it penetrates the blood-brain barrier. For intravenous and intravesical administration, an injection DF was created as a solution in an organic solvent, which is diluted in 5% glucose solution before use [39].

Table 3 – Oral DF of anticancer drugs of herbal origin

Group	Active substance	Trade name	Manufacturer	Release form
L01CA Vinca alkaloids	Vinorelbine	Navelbin	Pierre Fabre Medicament Production, France	Capsules
L01CB Podophyllotoxins Synthetic derivatives of podophyllotoxins	Etoposide	Etoposide	OKASA PHARMA Ltd.(India)	Capsules
		Lastet	Nippon Kayaku Co. Co., Ltd., Japan	
		Vepezid	Bristol-Myers Squibb Company (USA)	

L01D Antitumor antibiotics

As a result of screening of microbes waste products, since 1963 a number of effective chemotherapeutic antitumor drugs have been discovered [38]. However, in modern chemotherapy, Anthracyclines, Bleomycin, Dactinomycin and Mitomycin have practical applications [39]. Today, out of all Anthracyclines for oral administration, only Idarubicin capsules are available (Rubida, VEROPHARM, Russia); Zavedos, NerFarma S.R.L., Italy).

In recent years, experts have noted significant progress in the struggle against cancer, which has become possible due to a number of revolutionary discoveries related to molecular biology. Thanks to the success of biotechnology, it has become possible to create drugs for the biological

method of treating malignant diseases. These studies are booming both abroad and in our country [40–50]. Considering the fact that the drugs intended for biotherapy of tumors, are of the protein origin, the possibility of creating DF for oral administration is excluded.

CONCLUSION. Thus, analyzing the arsenal of cytotoxic drugs belonging to the main groups of ATX L01, it should be noted that oral DF is not always relevant for many API because of their destruction in the gastrointestinal tract. It is known that antitumor substances are characterized by high chemical lability, they are photosensitive, thermo labile, hygroscopic and hydrolytically unstable. These properties are inherent in drugs to varying degrees and complicate both obtaining reproducible therapeutic effect by ingestion

and technological processes connected with the release of DF. In addition, anticancer drugs have a mutagenic, teratogenic, as well as sensitizing and allergenic effect, distinguishing them from the rest of the arsenal of API. Due to the lack of sufficient selectivity of the antitumor effect of these cytotoxic drugs and a small breadth of the pharmacological effect, it is necessary to use DF, ensuring control of drug delivery to the body, dosage accuracy and standard bioavailability. DF plays a very important role in the delivery of drugs to the lesion site.

Since API can be absorbed from the gastrointestinal tract only in the form of a solution, it can be assumed that its bioavailability should decrease in the following order: solution – suspension – capsules – tablets – coated tablets. Therefore, the composition of DF, the used excipients, their quantity and qualitative characteristics play a large role in the bioavailability of the drug. Taking into consideration high toxicity of anticancer drugs, capsules and coated tablets are manufactured to reduce the local tissue reactions when taken orally.

Библиографический список

1. Широкова И., Сидорова И. Фарминновации – опыт BigPharma и российские инициативы. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=69472> (дата обращения: 05.07.2018).
2. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Особенности создания лекарственных форм противоопухолевых препаратов для парентерального применения // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – Т. 2, №11. – С. 96–110.
3. Фармакокинетика. Часть II: всасывание, распределение, выведение. URL: <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=16886> (дата обращения 05.07.2018).
4. Krishnaiah Y.S.R. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs // J. of Bioequivalence Bioavailability. – 2010. – Т. 2, №2. – С. 28–36. doi:10.4172/jbb.1000027
5. Vidal 2015. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России / под. ред. Е. Толмачева. М.: Изд. «Видаль Рус», 2015. С. 1480.
6. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 3. С. 101–108.
7. Kerns E.H., Di Li. Solubility in Drug Like Properties: Concept, Structure, Design and Methods to Toxicity Optimization / E.H. Kerns, Li Di. USA: Academic Press; 2008. С. 55–85.
8. Vemula V.R., Lagishetty V., Lingala S. Solubility enhancement techniques // Int. J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2010. – Т. 5, №1. – С. 41–51.
9. Kumar A., Sahoo S.K., Padhee K., Kochar P.P.S., Sathapathy A., Pathak N. Review on: Solubility enhancement techniques for hydrophobic drugs // Pharmacie Globale. – 2011. – Т. 3, №3. – С. 1–7.
10. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Савченко А.Ю., Кулинич Ю.И., Давыдова К.С. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS) // Биомедицина. – 2011. – №2. С. 50–57.
11. Sharma D., Soni V., Kumar S., Gupta G.D. Solubility enhancement-eminent role in poorly soluble drugs // Research J. of Pharmacy and Technology. – 2009. – Т. 2, №2. – С. 220–224.
12. Oborotova N.A., Sanarova E.V. Role of New Pharmaceutical Technologies in Enhancing the Selectivity of Antitumor Drugs // Russian Journal of General Chemistry. – 2013. – Т. 83, № 12. – С. 2541–47. DOI: 10.1134/S1070363213120529.
13. Gulyakin I.D., Oborotova N.A., Pechennikov V.M. Solubilization of Hydrophobic Antitumor Drugs (Review) // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2014. – Т. 48, № 3. – С. 209–13. DOI: 10.1007/s11094-014-1078–7.
14. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018.
15. Рынок препаратов для лечения онкологических заболеваний. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=41110> (дата обращения 08.09.2017 г.).
16. Фармакологическая группа – Алкилирующие средства. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_268.htm (дата обращения 08.09.2017).
17. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М.: Практическая медицина, 2015. 688 с.
18. Алкилирующие агенты. URL: <http://www.bionco.ru/drugs/alkil/> (дата обращения 08.09.2017).
19. Ларионов Л.Ф. Сложные алкилирующие метаболиты как новый класс противоопухолевых соединений // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1961. № 2. – С. 3.
20. Bergel F., Stock J.A. Cyto-active amino-acid and peptide derivatives, part I: substituted phenylalanines // J. Chem. Soc. – 1954. – Т. 76. – С. 2409–17.
21. Ларионов Л.Ф., Хохлов А.С., Шкодинская Е.Н., Васина О.С. О противоопухолевой активности п-ди(2-хлорэтил)аминофенилаланина (сарколизина) // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1955. – №1. – С. 48.
22. Смирнова Л.И., Оборотова Н.А., Шпрах З.С. Сарколизин-лио для внутривенного применения // Вестник РОНЦ РАМН. – 2001. – №4. – С. 22–27.

23. Alberts D.S., Chang S.Y., Chen H-SG. Oral melphalan kinetics // Clin. Pharmacol. Ther. – 1979. – Т. 26, №6. – С. 737–45.
24. Bosanquet A.G., Gilby E.D. Pharmacokinetics of oral and intravenous melfalan during routine treatment of multiple myeloma // Eur.J.Canc.Clin.Oncol. – 1982. – Т. 18. – С. 355–62.
25. Смирнова Л.И., Оборотова Н.А., Зимакова Н.И. Доклиническое и клиническое исследования нового противоопухолевого препарата – таблетки цифетрилина // Российский онкологический журнал. – 2001. №5. – С.46–48.
26. Arzamastsev A.P., Valova N.V., Oborotova N.A. Increasing Bioaccessibility of a Poorly Soluble Antitumor Drug Ciphelin // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2001. – Т. 35, №8. – С.458–460.
27. Барышникова М.А., Орлова О.Л., Полозкова А.П., Голубева И.С., Яворская Н.П., Оборотова Н.А., Смирнова Л.И., Партолина С.А. Разработка лекарственной формы амирона в виде таблеток // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т.5, №4. – С. 89–93.
28. Chikineva N.A., Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Smirnova L.I., Oborotova N.A., Baryshnikov A.Yu. Study of the Antitumor Activity of the New Chloroethylamine Derivative Amiron and Related Compounds // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2001. – Т. 35, №9. – С. 471–73.
29. Kotova E.A., Polozkova A.P., Denisova T.V., Krasnyuk I.I., Oborotova N.A. Optimization of the composition and production technology of cifelin stealth liposomes // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2011. – Т. 45, №12. С. 746–749. DOI: 10.1007/s11094-012-0716-1.
30. Ланцова А.В., Санарова Е.В., Оборотова Н.А. Противоопухолевые препараты, производные нитрозоалкилмочевины, применяемые для лечения новообразований различного генеза // Биофармацевтический журнал. – 2014. – Т. 6, №5. – С. 38–51.
31. Lantsova A., Kotova E.A., Sanarova K., Oborotova N., Baryshnikov A., Orlova O. Biopharmaceutical study of nanostructured formulation of the anticancer drug derivative of nitrosoalkylurea lysomustine // J.DRUG DEL. SCI. TECH. – 2012. – Т. 22, №6. – С. 469–472. DOI: 10.1016/S1773-2247(12)50082-1.
32. Стуков А.Н., Тарасенкова А.А., Гершанович М.Л., Филатова Л.В., Семиглазова Т.Ю., Лапитова Д.Х., Варшнина С.Ф. Изучение комбинированного действия гемцитабина и ломустина у мышей с лимфосаркомой Лию-1 // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, №2. – С. 221–224.
33. Tanis J.B., Mason S.L., Maddox T.W., Blackwood L., Amores-Fuster I., Harper A., Finotello R. Evaluation of a multi-agents chemotherapy protocol combining lomustine, procarbazine, prednisolone (LPP) for the treatment of relapsed canine non-Hodgkin high-grade lymphomas // Veterinary and comparative oncology. – 2018. – Т. 16, №3. – С. 361–369. DOI: 10.1111/vco.12387.
34. Вышковский Г.Л. Антиметаболиты. Описание фармакологической группы // Регистр лекарственных средств России. М.: РЛС-МЕДИА; 2007. 224 с.
35. Блохин Д.Ю., Чмутин Е.Ф., Иванов П.К. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: пути передачи сигнала и эпигенетические модуляторы // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, №4. – С.81–88.
36. Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова., М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
37. Xu Y. and Her Ch. Inhibition of Topoisomerase (DNA) I (TOP1): DNA Damage Repair and Anticancer Therapy // Biomolecules. – 2015. – Т. 5, №3. – С. 1652–1670. DOI: 10.3390/biom5031652.
38. Иванова Д.Н., Абдуллин Ш.М. Сравнение противоопухолевых средств растительного происхождения и противоопухолевых антибиотиков // Материалы VIII Международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум». Режим доступа: <https://www.scienceforum.ru/2017/2593/33239>. (дата обращения 29.08.2018).
39. Стуков А.Н., Гермашанович М.Л., Бланк М.А. и др. Противоопухолевые лекарственные средства / под ред. М.Л. Гершановича, М.А. Бланка. СПб.: NIRA; 2011.
40. Основные аспекты фармакотерапии злокачественных новообразований. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/articles_446.htm. (дата обращения 12.05.2018).
41. Барышников А.Ю. Биотерапия злокачественных образований. В кн. Экспериментальная онкология на рубеже веков / под ред. М.И. Давыдова и А.Ю.Барышникова. М., 2003. С. 547–549.
42. Переводчикова Н.И. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний // – Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 2, №4. – С. 367–373.
43. Pikman Y. Targeted therapy for fusion-driven high-risk acute leukemia / Y. Pikman, K. Stegmaier // Blood. – 2018. – Т. 132, №12. – С. 1241–1247. DOI: 10.1182/blood-2018-04-784157.
44. Helleday T., Petermann E., Lundin C., Hodgson B., Sharma R.A. DNA repair pathways as targets for cancer therapy // Nat. Rev. Cancer. 2008. Т.8. С.193–204. PMID: 18256616, DOI: 10.1038/nrc2342.
45. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: The next generation // Cell. – 2011. – Т. 144. С. 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
46. Shtil A.A. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms as targets for prevention of emergence of multidrug resistance in human cancer cells (invited review) // Current Drug Targets. – 2001. №2. С. 57–77.

47. Блохин Д.Ю., Чмутин Е.Ф., Иванов П.К. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: факторы роста, ангиогенеза, апоптоза // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, №3. – С. 25–30.
48. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей // Онкопедиатрия. – 2017. – Т. 4, №1. – С. 49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684.
49. Барышникова М.А., Кособокова Е.Н., Косоруков В.С. Неоантигены в иммунотерапии опухолей // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17, №2. – С. 6–14.
50. Осипова Т.В., Бухман В.М. Биомаркеры трансляционной медицины // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 6–13. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-6-13.

References

1. Shirokova I, Sidorova I. Farminnovatsii – opyt BigPharma i rossiyskiye initsiativy. [Pharminnovations – the experience of BigPharma and the Russian average]. Available from: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=69472> (accessed: 05.07.2018).
2. Gulyakin ID, Nikolayeva LL, Sanarova EV, Lantsova AV, Oborotova NA. Osobennosti sozdaniya lekarstvennykh form protivopukholevykh preparatov dlya parenteralnogo primeneniya [Features of the creation of dosage forms of anticancer drugs for parenteral use]. Development and registration of medicines. 2015; 2(11):96–110. Russian.
3. Farmakokinetika. Chast II: vsasyvaniye. raspredeleniye. vyvedeniye. [Pharmacokinetics. Part II: absorption, distribution, elimination.] Available from: <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=16886> (accessed: 05.07.2018). Russian.
4. Krishnaiah YSR. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. J. of Bioequivalence Bioavailability. 2010; 2(2): 28–36. DOI:10.4172/jbb.1000027.
5. Spravochnik Vidal. Lekarstvennyye preparaty v Rossii [Vidal Handbook. Drugs in Russia]. Moscow: «Vidal Rus»; 2015. 1480 p. Russian.
6. Gulyakin ID, Nikolayeva LL, Sanarova EV, Lantsova AV, Oborotova NA. Primneniye farmatsevticheskoy tekhnologii dlya povysheniya biodostupnosti lekarstvennykh veshchestv [The use of pharmaceutical technology to improve the bioavailability of drugs]. Russian Biotherapeutic Journal. 2014; 13(3):101–108.
7. Kerns EH, Di Li. Solubility in Drug Like Properties: Concept, Structure, Design and Methods to Toxicity Optimization / E.H. Kerns, Li Di. USA: Academic Press; 2008; 55–85 p.
8. Vemula VR, Lagishetty V, Lingala S. Solubility enhancement techniques. Int. J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2010; 5(1):41–51.
9. Kumar A, Sahoo SK, Padhee K, Kochar PPS, Sathapathy A, Pathak N. Review on: Solubility enhancement techniques for hydrophobic drugs. Pharmacie Globale. 2011; 3(3):1–7.
10. Ramenskaya GV, Shokhin IE, Savchenko AYU, Kulinich YuI, Davydova KS. Biofarmatsevticheskaya model otsenki vzaimozamenyayemosti vosproizvedennykh lekarstvennykh sredstv po ikh rastvorimosti. metabolizmu i eliminatsii (BDDCS) [Biopharmaceutical model for assessing the interchangeability of reproducible drugs by their solubility, metabolism and elimination (BDDCS)]. Biomedicine. 2011; (2):50–57. Russian.
11. Sharma D, Soni V, Kumar S, Gupta GD. Solubility enhancement-eminent role in poorly soluble drugs. Research J. of Pharmacy and Technology. 2009; 2(2):220–24.
12. Oborotova NA, Sanarova EV. Role of New Pharmaceutical Technologies in Enhancing the Selectivity of Antitumor Drugs. Russian Journal of General Chemistry. 2013; 83(12):2541–2547. DOI: 10.1134/S1070363213120529.
13. Gulyakin ID, Oborotova NA, Pechennikov VM. Solubilization of Hydrophobic Antitumor Drugs (Review). Pharmaceutical Chemistry Journal. 2014; 48(3):209–213. DOI: 10.1007/s11094-014-1078-7.
14. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevayemost i smertnost) [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2018. Russian.
15. Rynok preparatov dlya lecheniya onkologicheskikh zabolevaniy. [Market drugs for the treatment of cancer]. Available from: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=41110> (accessed: 08.09.2017).
16. Farmakologicheskaya gruppy – Alkilyruyushchiye sredstva. [Pharmacological group – Alkylating agents]. Available from: http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_268.htm (accessed: 08.09.2017).
17. Perevodchikova NI, Gorbunova VA. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy [Guidelines for chemotherapy of tumor diseases]. Moscow: Practical medicine; 2015; 688 p. Russian.
18. Alkilyruyushchiye agenty. [Alkylating agents]. Available from: <http://www.bionco.ru/drugs/alkil/>. (accessed: 08.09.2017).
19. Larionov LF. Slozhnyye alkilyruyushchiye metabolity kak novyy klass protivopukholevykh soyedineniy. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. [Complex alkylating metabolites as a new class of anticancer compounds]. Pathological physiology and experimental therapy. 1961; №2, p. 3.
20. Bergel F, Stock JA. Cyto-active amino-acid and peptide derivatives, part I: substituted phenylalanines. J. Chem. Soc. 1954; 76:2409–17.
21. Larionov LF, Khokhlov AS, Shkodinskaya EN, Vasina OS. O protivopukholevoy aktivnosti p-di(2-khloretily)

- aminofenilalanina (sarkolizina) [On antitumor activity of p-di (2-chloroethyl) aminophenylalanine (sarcosylsin)]. Experimental Biology Bulletin. 1955; № 1. P. 48. Russian.
22. Smirnova LI, Oborotova NA, Shprakh ZS. Sarkolizin-lio dlya vnutrivennogo primeniya [Sarkolizin-lyo for intravenous administration]. Vestnik RONTs RAMS. 2001. №4. p. 22–27. Russian.
23. Alberts DS, Chang SY, Chen HSG. Oral melfalan kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 1979; 26(6):737–45.
24. Bosanquet AG, Gilby ED. Pharmacokinetics of oral and intravenous melfalan during routine treatment of multiple myeloma. Eur.J.Canc.Clin.Oncol. 1982; 18:355–362. PMID: 6889512.
25. Smirnova LI, Oborotova NA, Zimakova NI. Doklinicheskoye i klinicheskoye issledovaniya novogo protivopukholevogo preparata – tabletki tsifetrilina [Preclinical and clinical studies of a new anticancer drug – tsifetrilin tablets]. Russian Oncological Journal. 2001; №5:46–48. Russian.
26. Arzamastsev AP, Valova NV, Oborotova NA. Increasing Bioaccessibility of a Poorly Soluble Antitumor Drug Ciphelin. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001; 35(8):458–460.
27. Baryshnikova MA, Orlova OL, Polozkova AP, Golubeva IS, Yavorskaya NP, Oborotova NA, Smirnova LI, Partolina SA. Razrabotka lekarstvennoy formy amirona v vide tabletok [Development of the dosage form of amiron in the form of tablets]. Russian Biotherapeutic Journal. 2006; 5(4):89–93. Russian.
28. Chikineva NA, Yavorskaya NP, Golubeva IS, Smirnova LI, Oborotova NA, Baryshnikov AYU. Study of the Antitumor Activity of the New Chloroethylamine Derivative Amiron and Related Compounds. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001; 35(9):471–473.
29. Kotova EA, Polozkova AP, Denisova TV, Krasnyuk II, Oborotova NA. Optimization of the composition and production technology of cifelin stealth liposomes. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2011; 45(12):746–49. DOI: 10.1007/s11094-012-0716-1.
30. Lantsova AV, Sanarova EV, Oborotova NA. Protivopukholevyye preparaty. proizvodnyye nitrozoalkilmocheviny. primenyayemye dlya lecheniya novoobrazovaniy razlichnogo geneza [Antineoplastic drugs, nitrosoalkylurea derivatives, used to treat tumors of various origins]. Biopharmaceutical journal. 2014; 6(5):38–51. Russian.
31. Lantsova A, Kotova EA, Sanarova K, Oborotova N, Baryshnikov A, Orlova O. Biopharmaceutical study of nanostructured formulation of the anticancer drug derivative of nitrosoalkylurea lysomustine. J.DRUG DEL. SCI. TECH. 2012; 22(6): 469–72. DOI: 10.1016/S1773-2247(12)50082-1. Russian.
32. Stukov AN, Tarasenkova AA, Gershanovich ML, Filatova LV, Semiglazova TYu, Lapitova DKh, Varshinina SF. Izucheniye kombinirovannogo deystviya gemtsitabina i lomustina u myshey s limfosarkomoy Lio-1 [Study of the combined action of gemcitabine and lomustine in mice with lymphosarcoma Lyo-1]. Questions of Oncology. 2011; 57(2):221–24. Russian.
33. Tanis JB, Mason SL, Maddox TW, Blackwood L, Amores-Fuster I, Harper A, Finotello R. Evaluation of a multi-agents chemotherapy protocol combining lomustine, procarbazine, prednisolone (LPP) for the treatment of relapsed canine non-Hodgkin high-grade lymphomas. Veterinary and comparative oncology. 2018; 16(3):361–69. DOI: 10.1111/vco.12387.
34. Vyshkovskiy GL, Antimetabolity. Opisaniye farmakologicheskoy gruppy [Antimetabolites Description of the pharmacological group]. Register of funds. Moscow, RLS MEDIA. 2007; 224 p. Russian.
35. Blokhin DYU, Chmutin EF, Ivanov PK. Molekulyarnyye misheni dlya protivopukholevoy terapii: puti peredachi signala i epigeneticheskiye modulyatory [Molecular targets for anticancer therapy: signal transduction pathways and epigenetic modulators]. Russian Biotherapeutic Journal. 2011; 10(4):81–88. Russian.
36. Chissov VI, Davydov MI. Onkologiya: natsionalnoye rukovodstvo [Oncology: national leadership]. Moscow, GEOTAR-Media. 2008; 1072 p. Russian.
37. Xu Y. and Her Ch. Inhibition of Topoisomerase (DNA) I (TOP1): DNA Damage Repair and Anticancer Therapy. Biomolecules. 2015; 5(3):1652–70. DOI: 10.3390/biom5031652.
38. Ivanova DN, Abdullin ShM. Sravneniye protivopukholevykh sredstv rastitelnogo proiskhozhdeniya i protivopukholevykh antibiotikov [Comparison of antitumor drugs of plant origin and anticancer antibiotics]. Proceedings of the VIII International Student e-Scientific Conference “Student Scientific Forum” Available from: <https://www.scienceforum.ru/2017/2593/33239> (accessed: 29.08.2018).
39. Stukov AN, Germashanovich ML, Blank MA. and etc. Protivopukholevyye lekarstvennyye sredstva [Antineoplastic drugs]. Saint Petersburg, NIRA, 2011.
40. Osnovnyye aspekty farmakoterapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy. [The main aspects of pharmacotherapy of malignant neoplasms]. Available from: https://www.rlsnet.ru/articles_446.htm (accessed: 12.05.2018).
41. Baryshnikov AYU. Bioterapiya zlokachestvennykh obrazovaniy. [Biotherapy of malignant tumors.]. In the book «Experimental Oncology at the turn of the century». Moscow, 2003; p. 547–49. Russian.
42. Perevodchikova NI. Targetnyye preparaty i ikh mesto v sovremennoy terapii opukholevykh zabolevaniy [Targeted drugs and their place in modern therapy of tumor diseases]. Clinical oncohematology. 2009; 2(4):367–73.
43. Pikman Y. Targeted therapy for fusion-driven high-risk acute leukemia / Y. Pikman, K. Stegmaier. Blood. 2018; 132(12):1241–47. DOI: 10.1182/blood-2018-04-784157. Russian.
44. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. Nat. Rev. Cancer. 2008; 8(3):193–204. PMID: 18256616, DOI: 10.1038/nrc2342.

45. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011; 144(5):646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
46. Shtil A.A. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms as targets for prevention of emergence of multidrug resistance in human cancer cells (invited review). Current Drug Targets. 2001; 40(2):57–77. PMID: 11465539.
47. Blokhin DYu, Chmutin EF, Ivanov PK. Molekulyarnyye misheni dlya protivopukhlevoy terapii: faktory rosta. angiogeneza. apoptoza [Molecular targets for antitumor therapy: growth factors, angiogenesis, apoptosis]. Russian Biotherapeutic Journal. 2011; 10(3):25–30. Russian.
48. Klyuchagina YuI, Sokolova ZA, Baryshnikova MA. Rol retseptora PD1 i ego ligandov PDL1 i PDL2 v immunoterapii opukholey [The role of the PD1 receptor and its ligands PDL1 and PDL2 in tumor immunotherapy]. Oncopediatrics. 2017; 4(1):49–55. DOI: 10.15690 / onco.v4i1.1684. Russian.
49. Baryshnikova MA, Kosobokova EN, Kosorukov VS. Neoantigeny v immunoterapii opukholey [Neoantigens in Tumor Immunotherapy]. Russian Biotherapeutic Journal. 2018; 17(2):6–14. Russian.
50. Osipova TV, Bukhman VM. Biomarkery translyatsionnoy meditsiny [Biomarkers of translational medicine]. Russian Biotherapeutic Journal. 2018; 17(1): 6–13. DOI: 10.17650 / 1726-9784-2018-17-1-6-13. Russian.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Ольга Львовна Орлова – ведущий научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук. ResearcherID H-7310-2018. E-mail: orlovaol@mail.ru

Людмила Леонидовна Николаева – младший научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ассистент кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат фармацевтических наук. ResearcherID C-8929-2018. E-mail: alima91@yandex.ru

Людмила Анатольевна Король – заместитель директора Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат фармацевтических наук, доцент. E-mail: lakor_1510@mail.ru

Мария Вячеславовна Дмитриева – научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук. ResearcherID H-7433-2018. E-mail: dmitrieva.m@ronc.ru

Алевтина Павловна Полозкова – научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экс-

Authors

Olga Lvovna Orlova – Candidate of Sciences (Pharmacy), Leading Researcher of the Laboratory for the Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher ID H-7310-2018. E-mail: orlovaol@mail.ru

Ludmila Leonidovna Nikolayeva – Candidate of Sciences (Pharmacy), Junior Researcher of the Laboratory for the Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Assistant of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of the Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ResearcherID C-8929-2018. E-mail: alima91@yandex.ru

Lyudmila Anatolyevna Korol – Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor, Deputy Director of the Institute of Pharmacy, First Moscow State Medical University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: lakor_1510@mail.ru

Maria Vyacheslavovna Dmitrieva – Candidate of Sciences (Pharmacy), Research Associate in the Laboratory for the Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, ResearcherID H-7433-2018. E-mail: dmitrieva.m@ronc.ru

Alevtina Pavlovna Polozkova – Research Associate in the Laboratory for the Development of Dosage Forms

периментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ResearcherID H-7354-2018.

Анна Владимировна Ланцова – старший научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук. ResearcherID H-7337-2018. E-mail: lantsova1979@mail.ru

Илья Дмитриевич Гулякин – преподаватель кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат фармацевтических наук. ResearcherID H-7366-2018. E-mail: ilya.gulyakin@yandex.ru

Наталья Александровна Оборотова – ведущий научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, профессор. ResearcherID H-7299-2018. E-mail: oborotova@mail.ru

of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Researcher ID H-7354-2018.

Anna Vladimirovna Lantsova – Candidate of Sciences (Pharmacy), Senior Research Associate of the Laboratory for Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. ResearcherID H-7337-2018. E-mail: lantsova1979@mail.ru

Ilya Dmitrievich Gulyakin – Candidate of Sciences (Pharmacy), Lecturer, Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Researcher ID H-7366-2018. E-mail: ilya.gulyakin@yandex.ru

Natalia Aleksandrovna Oborotova – Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Leading Researcher of the Laboratory for the Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher ID H-7299-2018. E-mail: oborotova@mail.ru

Поступила в редакцию: 01.10.2018
Принята к печати: 22.10.2018

Received: 01.10.2018
Accepted for publication: 22.10.2018

МИКРОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ MARRUBIUM ALYSSON L. ФЛОРЫ ТУНИСА

Ф.К. Серебряная^{1,2}, Г. Зайер¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 357532, Россия,

г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

²Эколого-ботаническая станция Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ботанический институт им. В.Л. Комарова Российской академии наук (БИН РАН), 197376, Россия,

г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2

E-mail: f.k.serebryanaya@pmedpharm.ru

Проведены морфолого-анатомические исследования шандры Алиссон (*Marrubium alysson* L.), произрастающей в естественных условиях на территории Республики Тунис. **Цель исследования** – провести сравнительные эколого-морфологические исследования надземных органов *Marrubium alysson*, изучить анатомическое строение элементов каулифолиарной системы, в том числе листовой пластинки, черешков, элементов побега, анатомическое строение эпидермы листовой пластинки. **Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использовали высушенную траву и гербарные образцы шандры Алиссон (*Marrubium alysson* L.), произрастающей в естественных условиях на территории Республики Тунис. Исследование проводилось морфолого-анатомическими и гистохимическими методами. **Результаты и обсуждение.** Проведены сравнительные эколого-морфологические исследования. Изучено анатомическое строение элементов каулифолиарной системы, в том числе листовой пластинки, черешков, элементов побега. Изучено анатомическое строение эпидермы листовой пластинки. Обнаружен диацитный тип устьичного аппарата, многочисленные ветвистые трихомы, с многоклеточным основанием, расположенные как на верхней, так и на нижней стороне листа. Проведенные исследования являются фрагментом комплексных исследований перспективных сырьевых растений флоры Туниса. **Заключение.** Проведены сравнительные эколого-морфологические исследования, морфолого-анатомические исследования, изучено анатомическое строение стебля, черешка листа и листовой пластинки, а также строение верхней и нижней эпидермы листа. Обнаружен диацитный тип устьичного аппарата, многочисленные ветвистые трихомы, расположенные как на верхней, на и на нижней стороне листа. Колленхима расположена субэпидермально в зоне стебля, черешка листа и в зоне центральной жилки листовой пластинки. Выявленные признаки могут быть включены в проекты нормативной документации на растительное сырье.

Ключевые слова: шандра Алиссон, *Marrubium alysson* L., флора Туниса, эколого-морфологические исследования

Для цитирования:

Ф.К. Серебряная, Г. Зайер
МИКРОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ MARRUBIUM
ALYSSON L. ФЛОРЫ ТУНИСА.
Фармация и фармакология. 2018;6(5):462-474
DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-462-474
© Ф.К. Серебряная, Г. Зайер, 2018

For citation:

F.K. Serebryanaya, G. Zayer
MICROMORPHOLOGICAL ANALYSIS
OF THE MARRUBIUM ALYSSON L. FROM
FLORA OF TUNISIA
Pharmacy & Pharmacology. 2018; 6(5):462-474 (In Russ)
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-462-474

MICROMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE AERIAN ORGANS OF MARRUBIUM ALYSSON L. FROM FLORA OF TUNISIA

F.K. Serebryanaya^{1,2}, G. Zayer¹

¹Pyatigorsk medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

²Ecological and botanical station of Botanical institute of the Russian Academy of Sciences, 2, Professor Popov St., St. Petersburg, Russia, 197376
E-mail: f.k.serebryanaya@pmedpharm.ru

The micromorphological investigations of *Marrubium alysson* L. growing on the territory of the Tunisian Republic have been conducted. **The aim** of the study was to conduct comparative ecological and morphological researches of *Marrubium alysson* aerial parts, to study an anatomical structure of caulifoliar system elements including stems, petioles, leaf margins, a structure of the epidermis. **Materials and methods.** As an object of the research, dried-up herb and herbarium specimens of *Marrubium alysson* L., growing on the territory of the Tunisian Republic, were used. The micromorphological investigations were conducted by morphological and histochemical methods. **Results and discussion.** Comparative ecological and morphological researches have been conducted. The anatomic structure of the elements of the caulifoliar system including stems, petioles, leaf margins has been studied. The anatomic structure of the epidermis has been studied, too. The diacytic type of the stomatal apparatus, numerous branched trichomes with multicellular basis, located both on top and lower leaf parts have been found out. The conducted researches are a fragment of complex researches of perspective raw plants of Tunisian flora. **Conclusion.** Comparative ecological and micromorphological researches have been conducted, the anatomic structure of the stems, petioles, leaf margins, and also the epidermis structure of top and lower leaf parts has been also carried out. The diacytic type of the stomatal apparatus, trichomes with multicellular basis located both on top and lower leaf parts have been found out. The collenchyme is located in the subepidermal zone of a stem, petioles and in the zone of the central vein of a limb. The revealed signs can be included into product specification files on herbal raw materials.

Keywords: *Marrubium alysson* L., Tunisian flora, ecological and morphological investigations

ВВЕДЕНИЕ. Изучение представителей флоры различных стран является интересным и перспективным направлением развития мировой фармакогнозии и различных исследований в области изучения лекарственных растений [2]. Представители семейства губоцветные (*Lamiaceae*) являются известными эфиромасличными и лекарственными растениями. Объектом данного исследования является вид шандра (*Marrubium alysson* L.), произрастающее на территории Республики Тунис (Republic of Tunisia) [2, 3]. Виды рода *Marrubium* накапливают маррубин, танины, фенилпропаноиды, эфирные масла, урсоловую кислоту [4, 5]. Среди фенилпропаноидных гликозидов кроме известных 5 гликозидов, таких как вербаскозид (verbascoside), леукосцептозид А (leucosceptoside A), мартинозид (martynoside), форзитозид (forsythoside B) and леукосцептозид В (leucosceptoside B) выделяется алиссонозид (beta-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl-O-[alpha-L-rhamnopyranosyl-[beta-D-apiopyranosyl]-4-O-feruloyl-beta-D-glucopyranoside), который впервые выделен из надземной части *Marrubium alysson*. Традиционное использование данного вида в Тунисе как противовоспалительного, антиоксидантного, антигипертензивного, антидиабетического, противоракового, антибактериального, противовирусного и противогрибкового средства [3, 6, 7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – провести сравнительные эколого-морфологические исследования надземных органов *Marrubium alysson*, изучить анатомическое строение элементов каулифолиарной системы, в том числе листовой пластинки, черешков,

элементов побега, анатомическое строение эпидермы листовой пластинки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве объекта исследования использовали высушенную траву и гербарные образцы шандры Алиссон (*Marrubium alysson* L.), произрастающей в естественных условиях на территории Республики Тунис (Republic of Tunisia). Исследование проводилось морфолого-анатомическими и гистохимическими методами согласно требований ГФ Российской Федерации XIII издания [9]. Материал для исследования фиксировали в системе этанол – вода – глицерин в соотношении 1:1:1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Проведены морфолого-анатомические исследования шандры Алиссон (*Marrubium alysson* L.), произрастающей в естественных условиях на территории Республики Тунис (Republic of Tunisia). В пределах рода *Marrubium* насчитывается более 40 видов. Во флоре Туниса встречается 6 видов [2, 3]. Морфологическое описание *M. Alysson* L. – многолетнее травянистое растение, побеги четырехгранные, сильно опушенные, листорасположение супротивное, растение имеет сильный характерный аромат. Листья простые, черешковые, с беловато – сизым налетом с обеих сторон листа. Тирсы (рис. 1) пазушные, цветки зигоморфные, чашечка трубчатая, с 5–10 более или менее равными колючими зубцами, прямыми или крючкообразно загнутыми на верхушке. Трубка венчика короче чашечки, венчик двугубый, верхняя губа его узкая, прямая, почти плоская, выемчатая или 2–3-лопастная. Нижняя губа в трубке венчика [1, 2].



Рисунок 1 – Морфологическое описание *M. Alysson L.*

Экологические характеристики: климатические условия произрастания данного вида близки к тропическому поясу и имеют засушливый характер. Среднегодовая температура составляет 18 градусов.

Места сбора растений 1 и 2 характеризуются высокой степенью инсоляции и засоленностью почвы, образцы 3 и 4 собраны в прибрежной зоне с повышенным уровнем влажности (рис. 2).

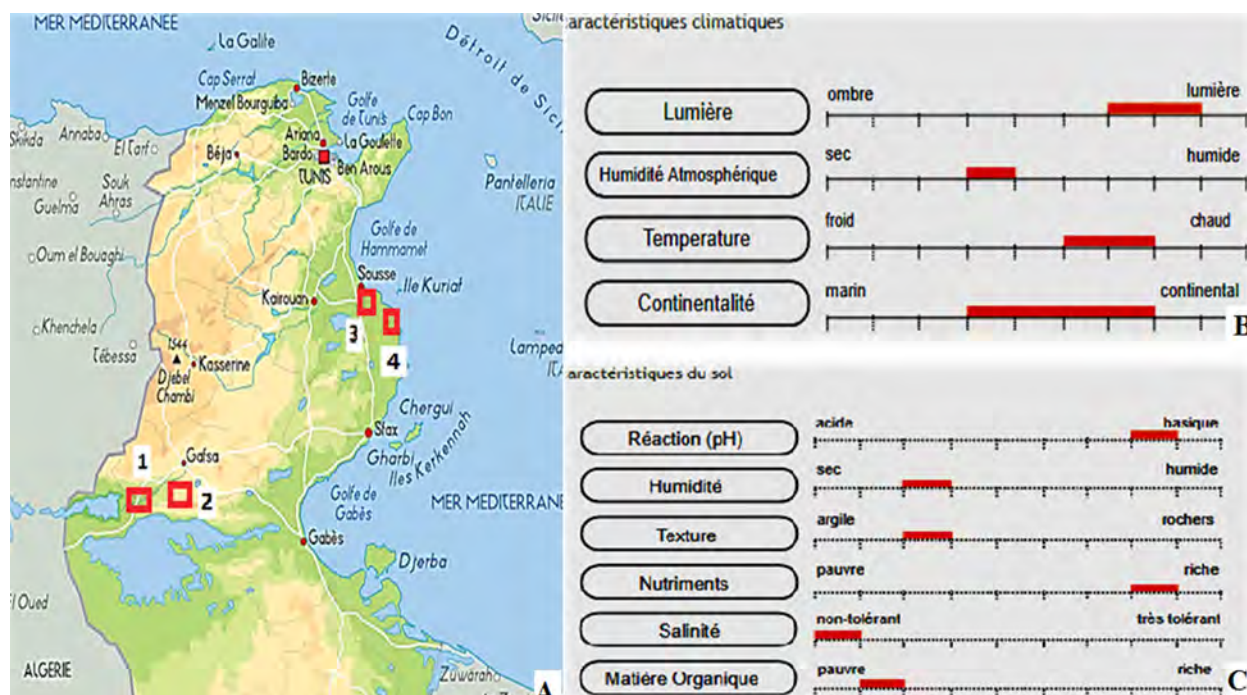


Рисунок 2 – Экологические характеристики (B, C) и места сбора (A) *M. alysson L.* на территории Республики Тунис (1, 2 – район Гафса, 3, 4 – район Бизерт, Сусс)

Стебель имеет 4-гранную форму на поперечном сечении, что является диагностическим признаком семейства Lamiaceae. Эпидерма образована одним

слоем живых паренхимных клеток, со значительным количеством трихом. В состав коры входят колленхима и ассимиляционная паренхима. На границе коры

и центрального цилиндра расположена зона перициклической склеренхимы. Волокна расположены отдельными участками. Тип строения проводящей системы – непучковый. Ситовидные элементы флоэмы многогранной формы, клетки-спутницы слабо выражены. Ксилема представлена проводящими элемен-

тами в виде крупных сосудов различной перфорации, а также паренхимных лигнифицированных элементов. В центральной части поперечного среза стебля располагается паренхима сердцевины, которая образована крупными живыми клетками округлой или овальной формы (рис. 3).

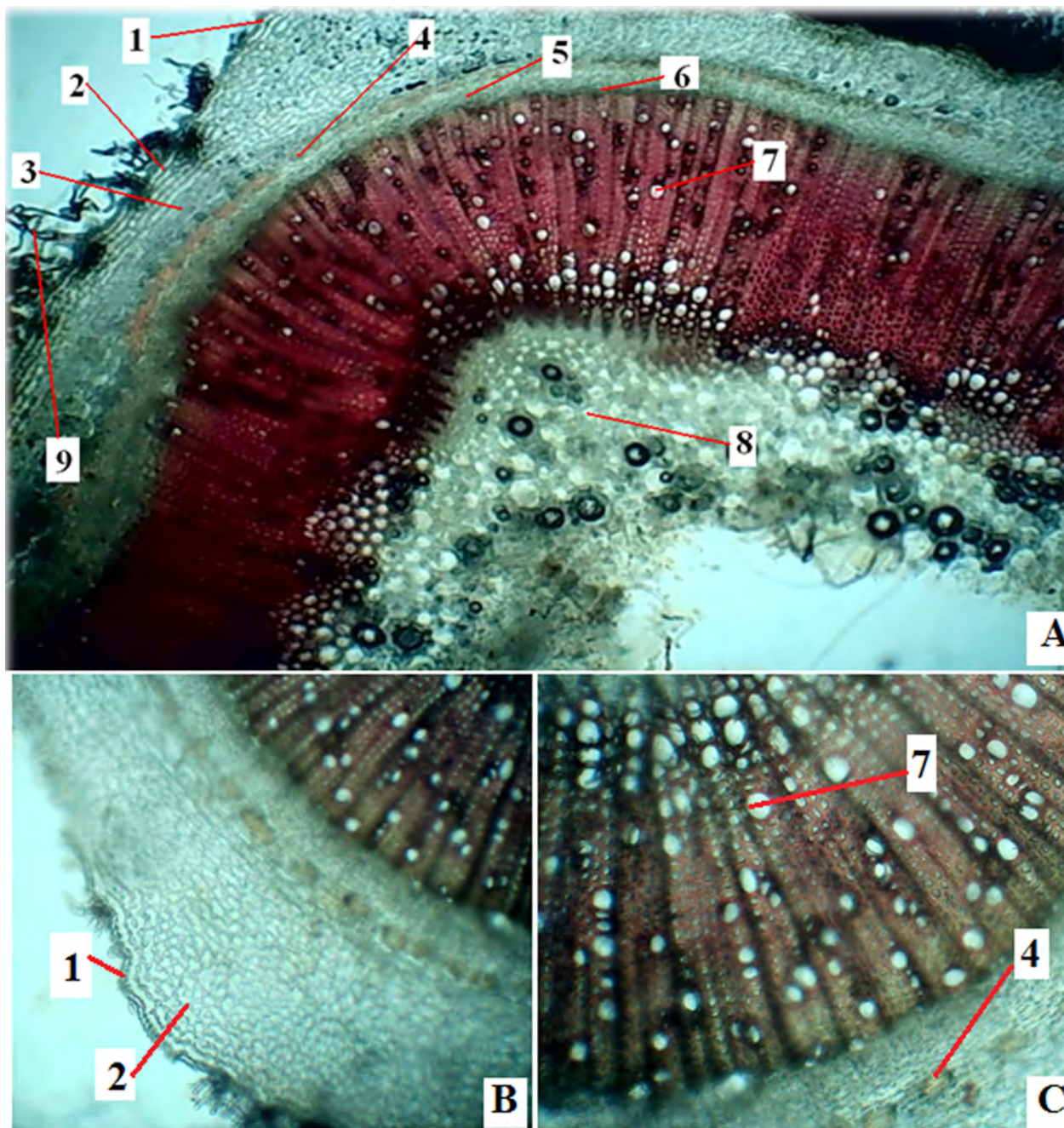


Рисунок 3 – Поперечный срез стебля *M. Alysson L.*

A – фрагмент поперечного среза стебля с указанием основных элементов, (увеличение объектива $\times 40$)

B – участок колленхимы, (увеличение объектива $\times 40$)

C – участок флоэмы и ксилемы, (увеличение объектива $\times 40$)

1 – эпидерма, 2 – колленхима, 3 – хлоренхима, 4 – склеренхима, 5 – флоэма,
6 – камбий, 7 – ксилема, 8 – паренхима сердцевины, 9 – трихомы

Поперечный срез черешка листа имеет округло-седловидную форму с выраженными боковыми сегментами. Опушение образовано многоклеточными ветвистыми волосками. Ветвистые волоски расположены на обеих сторонах череш-

ка. Колленхима располагается под эпидермой в 2–3 слоя. Проводящая система представлена 2 дорзальными и 4 более мелкими вентральными проводящими пучками коллатерального типа (рис. 4).

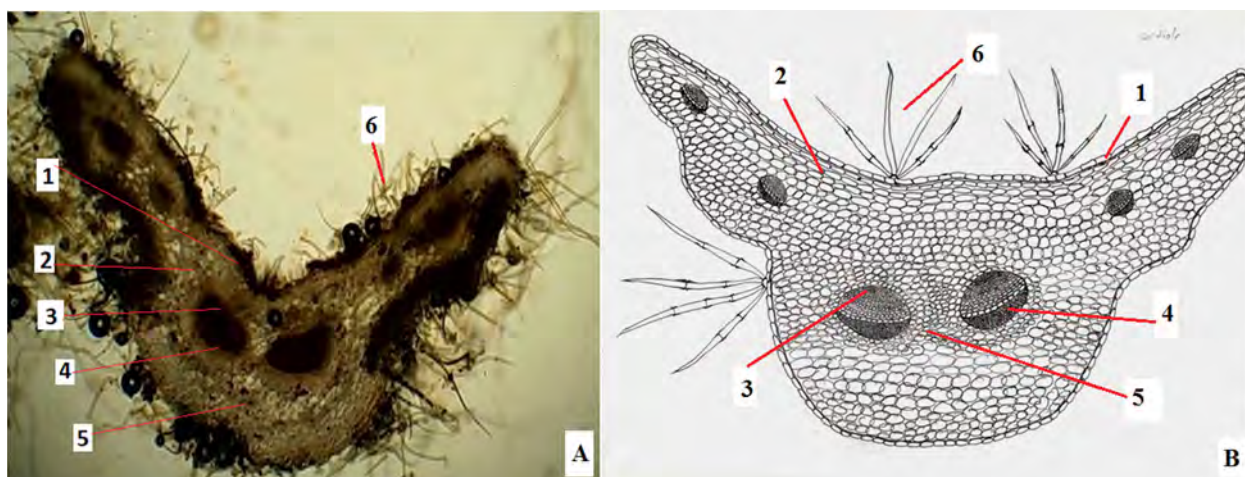


Рисунок 4 – поперечный срез черешка листа *M. Alysson L.*

А – фотография поперечного среза черешка, (увеличение объектива $\times 40$)

В – анатомо-топографическая схема строения черешка, (увеличение объектива $\times 40$)

1 – эпидерма, 2 – колленхима, 3 – ксилема, 4 – флоэма, 5 – хлоренхима,
6 – ветвистые волоски

Листовая пластинка дорзовентрального типа. Мезофилл дифференцирован на палисадный и губчатый. Проводящая система представлена 2 дорзальными и 4 более мелкими вентральными проводящими

пучками коллатерального типа. Характерным признаком является наличие опушения с обеих сторон листовой пластинки, образованное многочисленными ветвистыми волосками (рис. 5).

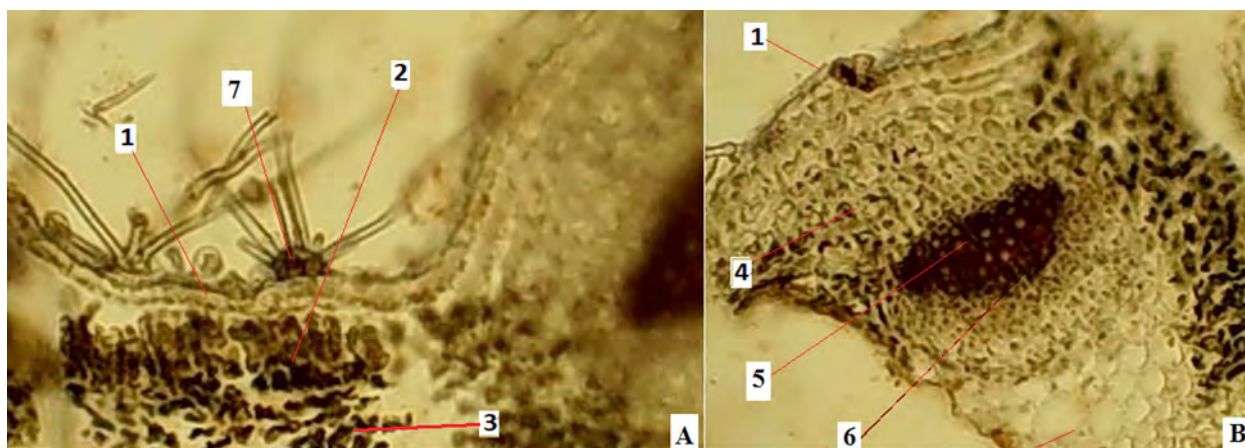


Рисунок 5 – поперечный срез листовой пластинки *M. Alysson L.*

А – фрагмент поперечного среза листовой пластинки с указанием мезофилла и покровной ткани, (увеличение объектива $\times 10$)

В – фрагмент поперечного среза листовой пластинки с указанием колленхимы и проводящей ткани, (увеличение объектива $\times 10$)

1 – эпидерма верхняя, 2 – палисадный мезофилл, 3 – губчатый мезофилл, 4 – колленхима,
5 – ксилема, 6 – флоэма, 7 – ветвистый волосок

Лист амфистоматический. Верхняя эпидерма представлена основными клетками эпидермы, устьичными аппаратами и трихомами. Основные клетки эпидермы имеют извилистые антиклинальные стенки, устьичные аппараты диацитного типа. Трихомы многочисленные, представлены двумя типами – ветвистые многоклеточные волоски и железистые головчатые волоски (рис. 6). Нижняя эпи-

дерма представлена основными клетками эпидермы, устьичными аппаратами и трихомами. Основные клетки эпидермы имеют извилистые антиклинальные стенки, устьичные аппараты диацитного типа, характерные для семейства *Lamiaceae* [10]. Трихомы многочисленные, представлены двумя типами – ветвистые многоклеточные волоски и железистые головчатые волоски (рис. 7).

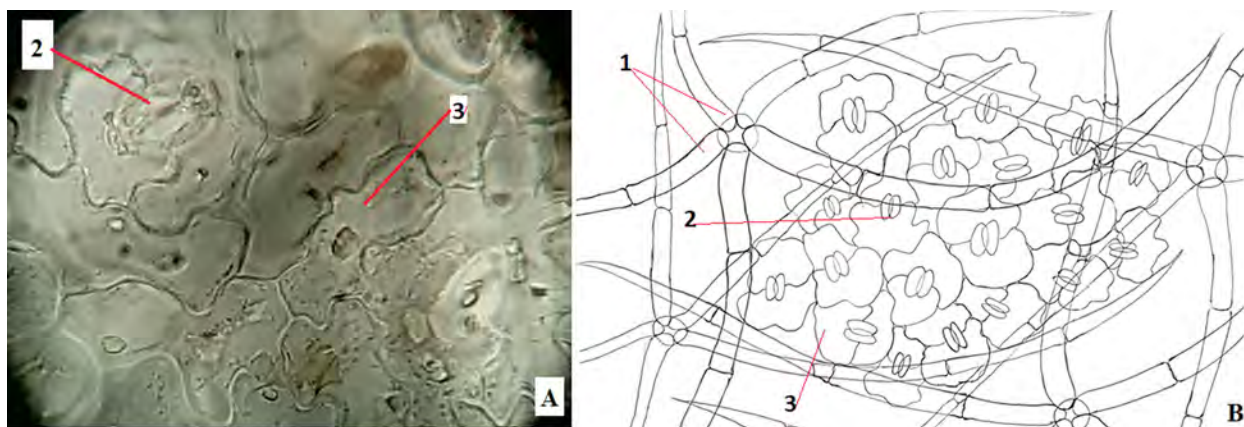


Рисунок 6 – Эпидерма верхняя листовая пластинки *M. Alysson L.*

А – фотография основных элементов эпидермы, (увеличение объектива $\times 40$)

В – схема основных клеток эпидермиса, (увеличение объектива $\times 10$)

1 – ветвистые волоски, *2* – устьичные аппараты, *3* – основные клетки эпидермы

Для рода *Marrubium* характерны два типа трихом, по классификации морфологических типов выявлены железистые и 2 вида кроющих трихом. Встречаются

простые многоклеточные волоски, а также ветвистые многоклеточные волоски, обнаружены мелкие железистые трихомы [11].

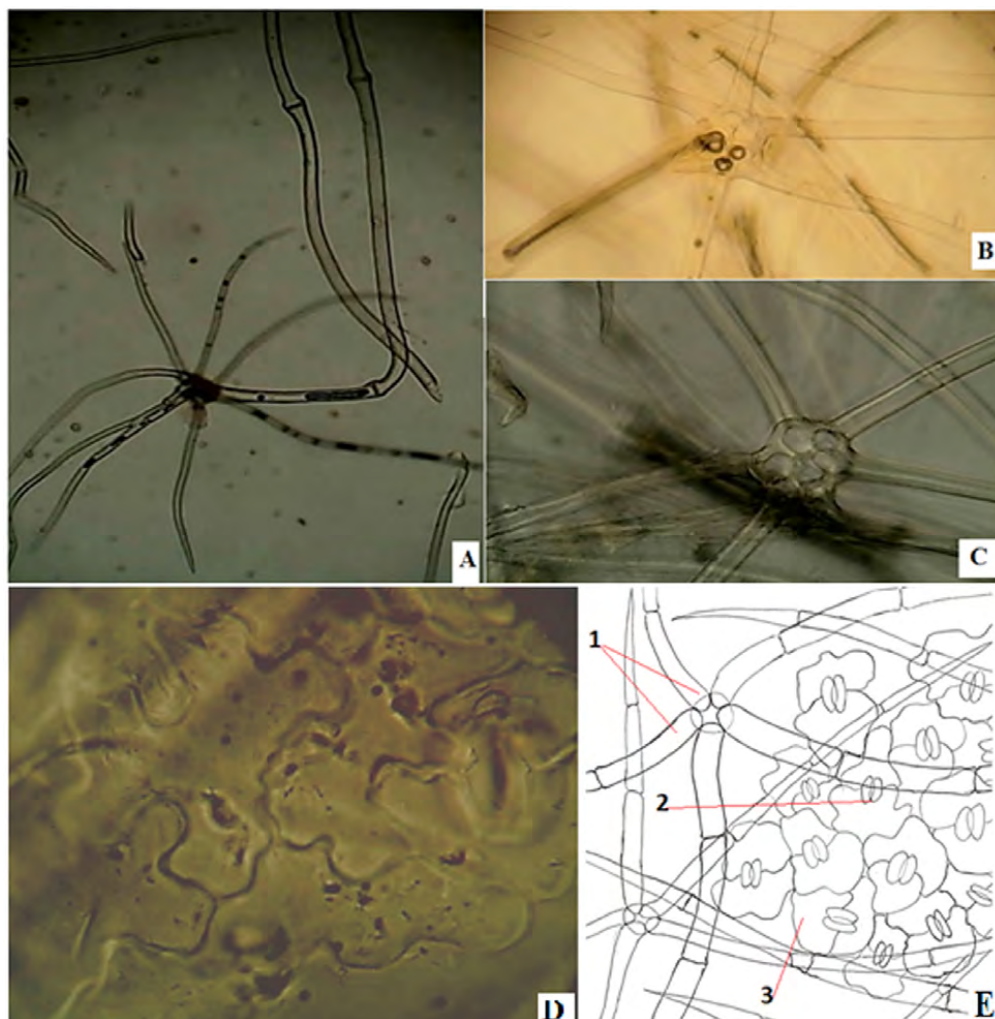


Рисунок 7 – Эпидерма верхняя листовая пластинки *M. Alysson L.*

А – многоклеточные ветвистые волоски, (увеличение объектива $\times 40$)

В, С – апикулярные клетки многоклеточных волосков, (увеличение объектива $\times 40$)

Д – основные клетки эпидермы, (увеличение объектива $\times 40$)

Е – схема строения эпидермы, (увеличение объектива $\times 10$)

1 – ветвистые волоски, *2* – устьичные аппараты, *3* – основные клетки эпидермы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведены морфолого-анатомические исследования шандры Алиссон (*Marrubium alysson* L.), произрастающей в естественных условиях на территории Республики Тунис (Republic of Tunisia). Проведены сравнительные эколого-морфологические исследования. Изучено анатомическое строение стебля, черешка листа и листовой пластинки, а также строение верхней и нижней эпидермы листа. Обнаружен диацитный тип устьичного аппарата, многочисленные ветвистые

трихомы, расположенные как на верхней, так и на нижней стороне листа. Характерна уголкового колленхима, локализуемая под верхней эпидермой стебля, черешка листа и на поперечном срезе листовой пластинки. Встречаются простые многоклеточные волоски, а также ветвистые многоклеточные волоски, обнаружены мелкие железистые трихомы. Выявленные признаки могут послужить при составлении нормативной документации на лекарственное растительное сырье.

INTRODUCTION. Studying flora representatives of various countries is an interesting and promising direction of development in the spheres of world pharmacognosy and study of medicinal plants [1]. Representatives of the *Lamiaceae* family are famous for volatile oils. An object of this research is *Marrubium alysson* L., growing on the territory of the Republic of Tunisia [2, 3]. *Marrubium* species accumulate marrubiin, tannins, phenylpropanoids, essential oils, ursolic acid [4, 5]. Among phenylpropanoid glycosides (except the known 5 glycosides – verbascoside, leucosceptoside A, martynoside, forsythoside B and leucosceptoside B), allissonoside – (beta-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl-O-[alpha-L-rhamnopyranosyl – [beta-D-apiopyranosyl]-4-O-feruloyl-beta-D-glucopyranoside) has been allocated from the aerial part of *Marrubium alysson* for the first time. The traditional use of this species in Tunisia is anti-inflammatory, antioxidative, anti-hypertensive, anti-diabetic, anticarcinogenic, antibacterial, antiviral and antimicrobial. [3, 6, 7, 8].

THE AIM of the study was to conduct comparative ecological and morphological researches of the aerial parts of *Marrubium alysson*, to study the anatomic structure of caulifoliar system elements including stems, petioles, leaf margins and the epidermis structure of top and lower leaf parts.

MATERIALS AND METHODS. As the research object, dried-up herb and herbarium specimens of *Marrubium alysson* L., growing on the territory of the Republic of Tunisia in vivo, were used. The research was conducted by morphological-anatomical and histochemical methods according to the requirements of State Pharmacopeia of the Russian Federation of the XIII-th edition [9]. The research material was fixed in the system of ethanol – water – glycerin in the ratio of 1:1:1.

RESULTS AND DISCUSSION. Morphological and anatomical researches of *Marrubium alysson* L. species, growing on the territory of the Republic of Tunisia in vivo, have been conducted. Within the genus of *Marrubium* there are more than 40 species. In the flora of Tunisia they are 6 [2, 3].

The morphological description of *M. Alysson* L.: this is a perennial herbaceous plant with tetrahedral felted stems, decussate leaf arrangement and a strong specific flavor. The leaves are simple, petiolar, with a whitish glaucous

bloom on both sides of the leaf. The thyrses are axillary (Fig. 1), the flowers are zygomorphic, the cup is tubular with 5–10 more or less even prickly teeth, which can be straight or hamiform at the top. The tube of corolla is shorter than that of the cup, the corolla is bilabiate, the upper lip of corolla is narrow, straight, almost flat, sinuate or 2–3 lacinate. The lower lip is in the tube of corolla [1, 2].

The ecological characteristics of *M. Alysson* L.: climatological growth conditions of this species are close to the tropical arid belt. The average annual temperature is 18 degrees above zero. The places of collecting plants 1 and 2 are characterized by a high degree of insolation and soil salinity. Specimens 3 and 4 were collected in a coastal area with a higher level of humidity (Fig. 2).

In the crosscut the stem is quadrangular which is a diagnostic sign of the *Lamiaceae* family. The epidermis is formed by one layer of alive parenchyma cells with a significant amount of trichomes. Collenchyme and assimilatory parenchyma are a part of the bark. On the borderline of the bark and the central cylinder there is a zone of a pericyclic sclerenchyma. The fibers are located in separate sections. The structure type of the conduction system is not fascicular. Phloem sieve-tube elements are polyhedral, satellite cells are low-grade. The xylem is presented by conduction elements in the form of large vessels of various perforation and also by parenchyma lignified elements. In the central part of the stem cross-cut there is the parenchyma of the core which is formed by large round or oval living cells (Fig. 3).

The cross-section of the petiole is rounded and saddle shaped with the expressed side segments, it is formed by multicellular branched hairs. The branched hairs are located on both sides of a petiole. The collenchyme is in 2–3 layers under epidermis. The conduction system is presented by 2 dorsal and 4 ventral vascular bundles of collateral type (Fig. 4).

The limb is dorsoventral. The mesophyll is differentiated into palisade and spongy. The conduction system is presented by 2 dorsal and 4 more shallow ventral vascular bundles of collateral type. Its specific character is the existence of silking on both sides of the limb formed by numerous branched hairs (Fig. 5).



Figure 1 – Morphological description of *M. Alysson* L.

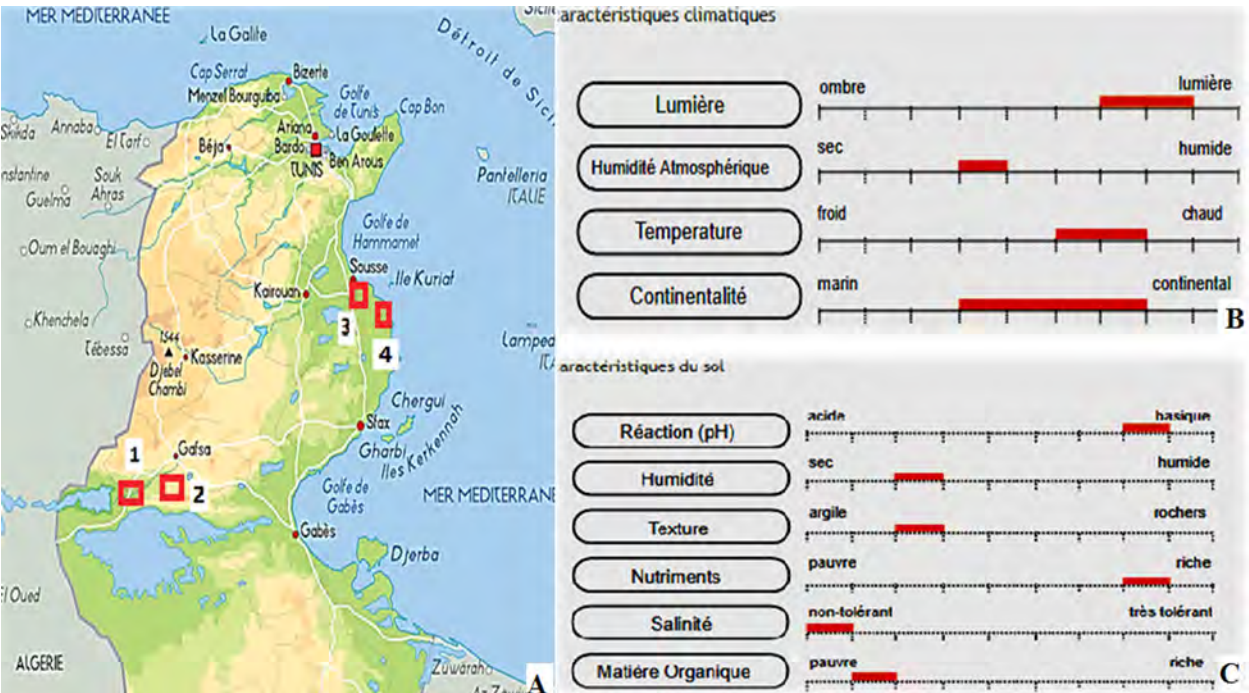


Figure 2 – Ecological characteristics (B, C) and the places of collecting of *M. alysson* L. (A) on the territory of the Republic of Tunisia (1, 2 – the area of Gafsa; 3, 4 – the Area of Bizert, Sousse)

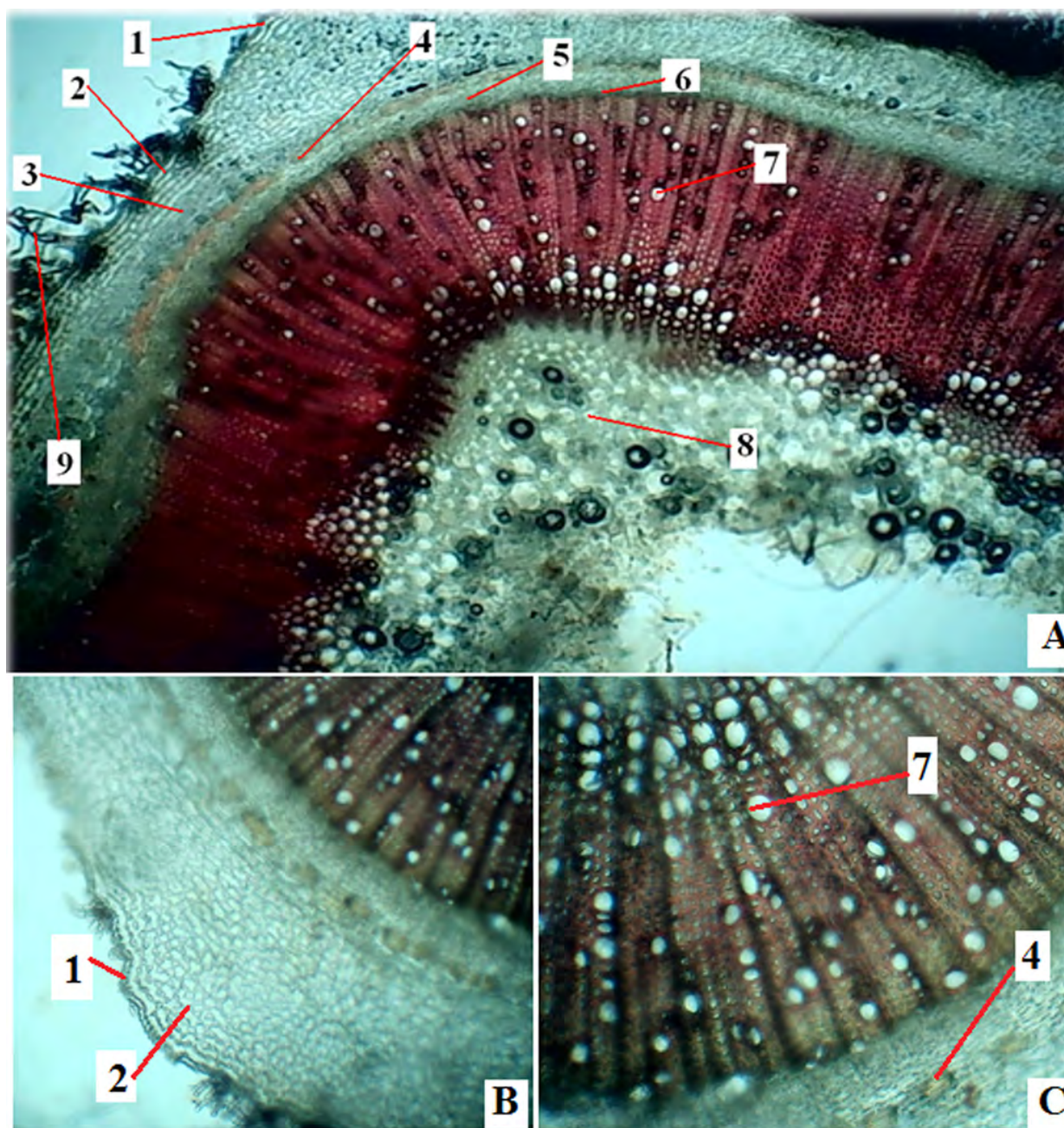


Figure 3 – Cross-section of the stem of *M. alysson* L.

A – part of the cross-section of the stem with all structure (obj. ×40),

B – part of the cross-section of the stem with collenchyme (obj. ×40),

C – part of the cross-section of the stem with phloem and xylem (obj. ×40)

1 – epidermis, 2 – collenchyme, 3 – chlorenchyma, 4 – sclerenchyme, 5 – phloem, 6 – cambium, 7 – xylem, 8 – parenchyma, 9 – trichomes.

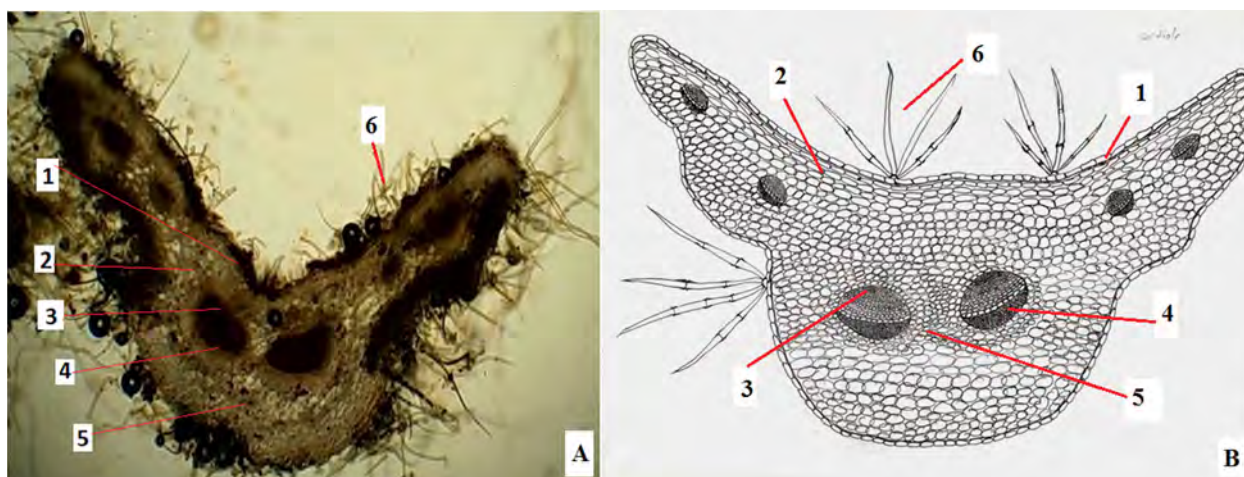


Figure 4 – Cross-section of the petiole of *M. alysson* L.

A – photo of the cross-section of the petiole (obj. $\times 10$),

B – anatomical topographic schem of the cross-section of the petiole (obj. $\times 10$)

1 – epidermis, 2 – collenchyme, 3 – xylem, 4 – phloem, 5 – chlorenchyma, 6 – branch hairs

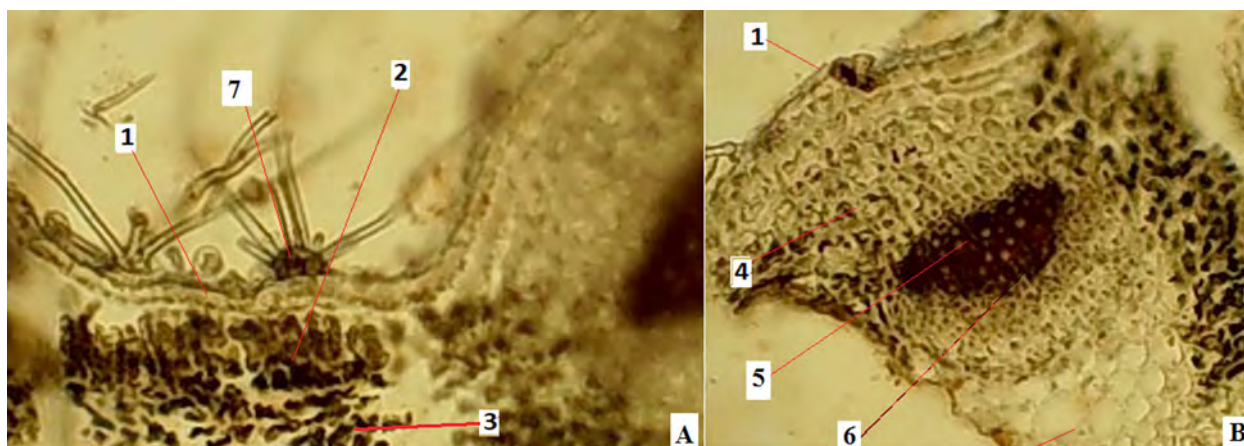


Figure 5 – Cross-section of limb *M. alysson* L.

A – part of the cross-section of the limb with mesophyll and epidermis (obj. $\times 40$),

B – part of the cross-section of the limb with collenchyme and conductive tissues (obj. $\times 40$)

1 – adaxial epidermis, 2 – palisade mesophyll, 3 – spongy mesophyll, 4 – collenchyme, 5 – xylem, 6 – phloem, 7 – branchy hair (author photo)

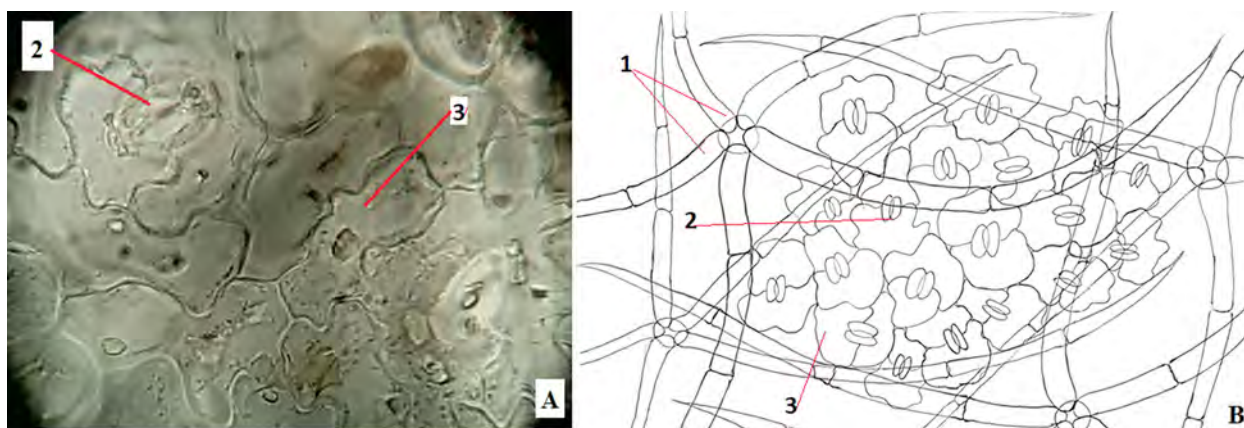


Figure 6 – The adaxial epidermis of leaf margin of *M. alysson* L.

A – photo of the main epidermal cells (obj. $\times 40$),

B – schem of the epidermal elements (obj. $\times 10$)

1 – branchy hairs, 2 – stomatal apparatus, 3 – main epidermal cells

The leaf is amphistomatic, the upper epidermis is presented by the main cells of epidermis, stomatal apparatus and trichomes. The main cells of epidermis have sinuous anticlinal walls, stomatal apparatus are diacytic. Trichomes are numerous and presented by two types – branchy multicellular hairs and glandular capitate hairs (Fig. 6). The lower epidermis is presented by the main cells of epidermis, stomatal apparatus and trichomes. The main cells of epidermis have sinuous anticlinal walls, diacytic stoma remains surrounded by a pair of subsidiary

cells, but one of them is bigger, and this is characteristics of the *Lamiaceae* family [11]. Trichomes are numerous and presented by two types – branchy multicellular hairs and glandular capitate hairs (Fig. 7).

Two types of trichomes are characteristic of the *Marubium* genus. According to the classification of morphological types, there are glandular and 2 species of covering trichomes revealed. There are simple multicellular hairs, branchy multicellular hairs and shallow glandular trichomes [11].

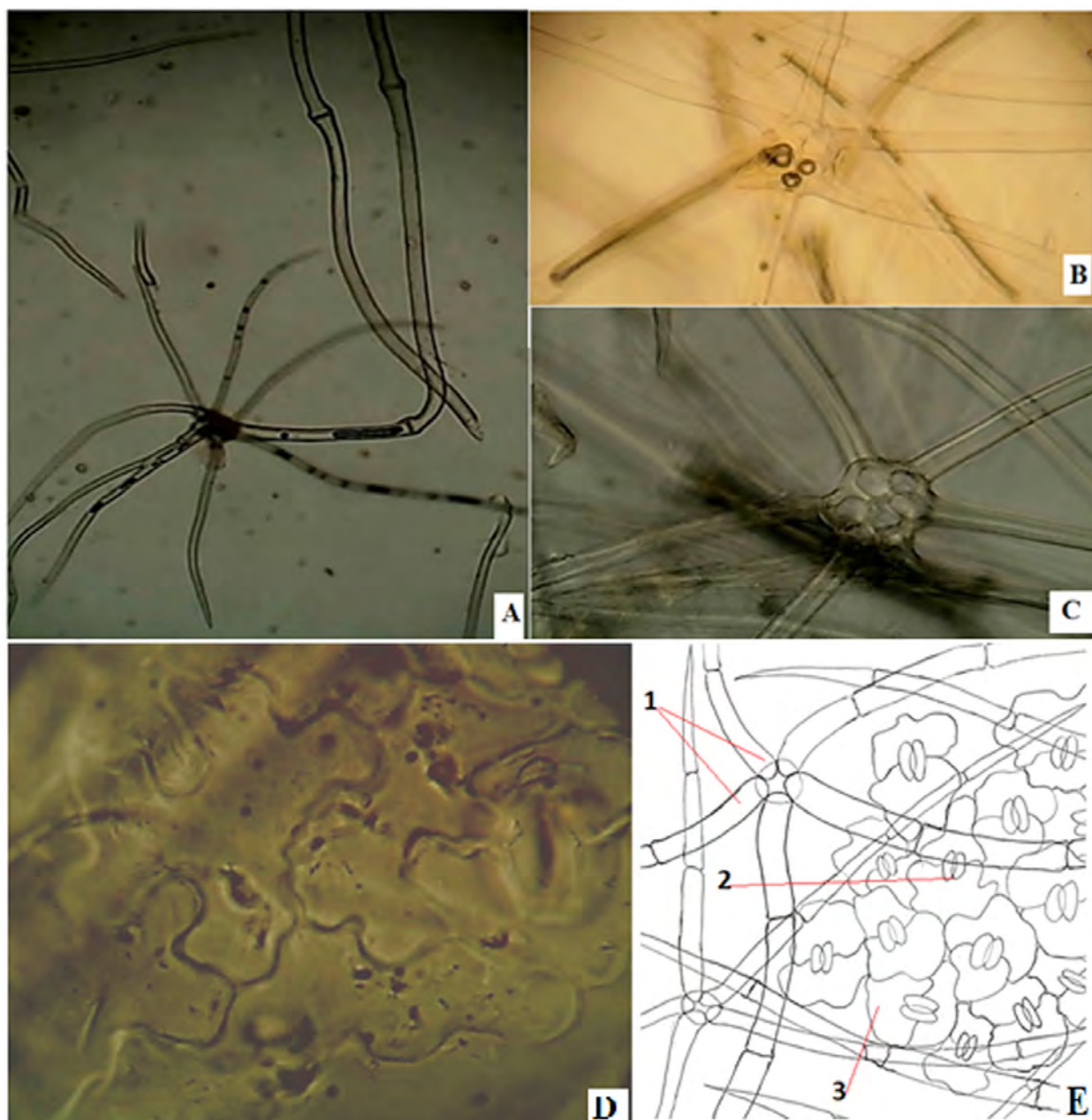


Figure 7 – Abaxial epidermis of leaf margin *M. alysson* L.

- A – multicellular branch trichomes (obj. $\times 10$),
B, C – the apical cells of the multicellular branch trichomes (obj. $\times 40$),
D – the main epidermal cells (obj. $\times 40$),
E – structure of epidermal cells, stomatal apparatus and trichomes (obj. $\times 10$),
1 – branchy hairs, 2 – stomatal apparatus, 3 – main epidermal cells

Comparative ecological and morphological researches have been conducted. The anatomic structure of the elements of the caulifoliary system including stems, petioles, leaf margins has been studied. The anatomic structure of the epidermis has been studied, too. The diacytic type of the stomatal apparatus, numerous branched trichomes with multicellular basis, located both on top and lower leaf parts have been found out. The conducted researches are a fragment of complex researches of perspective raw plants of Tunisian flora.

CONCLUSION. Comparative ecological and mi-

cromorphological researches have been conducted, the anatomic structure of the stems, petioles, leaf margins, and also the epidermis structure of top and lower leaf parts has been also carried out. The diacytic type of the stomatal apparatus, trichomes with multicellular basis located both on top and lower leaf parts have been found out. The collenchyme is located in the sub-epidermal zone of a stem, petioles and in the zone of the central vein of a limb. The revealed signs can be included into product specification files on herbal raw materials.

Библиографический список

1. ОФС.1.5.3.0003.15 Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.femb.ru/feml>.
2. Муравьева Д.А. Тропические и субтропические лекарственные растения. – М.: Медицина, 1983. – 336 с.
3. Pottier-Alapetite M.G. Flore de la Tunisie. Angiosperms. Dicotyledons. Gamopetales. [Tunis]: Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et le Ministère de l'Agriculture, 1981. – P. 1190.
4. Neffati M., Ghrabi Gammar Z., Akrimi N., Henehi B. Endemic plants of Tunisia // Fl. Medil. 1999. №9. – P. 163–174.
5. Edziri H., Ammar S., Groh P., Mahjoub M.A., Mastouri M., Gutmann L., Zine M., Aouni M. Antimicrobial and Cytotoxic Activity of *Marrubium alysson* and *Retamaraetam* Grown in Tunisia // Pakistan Journal of Biological Sciences. – 2007. – Vol. 10, №10. – P. 1759–1762. DOI: 10.3923/pjbs.2007.1759.1762.
6. Edziri H., Mastouri M., Mahjoub M.A., Ammar S., Mighri Z., Gutmann L., Aouni M. Antiviral activity of leaves extracts of *Marrubium alysson* L. // Journal of Medicinal Plants Research. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 360–363.
7. Burcu B., Hatice G., Tuba U., Esma Ş., Zeynep Ö., Kayır Ö., Sen Ö., Hüseyin A., Elmastaş M., Erenler R. Chemical composition of essential oil from *Marrubium vulgare* L. leaves // Journal of new results in science. – 2014. – № 6. – P. 44–50.
8. Ahmed B., Masoodi M.H., Siddique A.H., Khan S. A new monoterpene acid from *Marrubium vulgare* with potential antihepatotoxic activity // Natural Product Research. – 2010. – Vol. 24, – № 18. – P. 1671–1680. DOI: 10.1080/14786410802280976.
9. Pukalskas A., Venskutonis P.R., Salido S., de Waard P. Isolation, identification and activity of natural antioxidants from horehound (*Marrubium vulgare* L.) cultivated in Lithuania // Food Chemistry. – 2012; – Vol. 130, – №3. – P. 695–701. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.07.112.
10. Çalış İ., Hosny M., Khalifa T., Rüedi P. Phenylpropanoid glycosides from *Marrubium alysson* // Phytochemistry. – 1992. – Vol. 31 № 10. – P. 3624–3626. DOI:10.1016/0031-9422(92)83740-P.
11. Dmitruk M., Haratym W. Morphological differentiation of non-glandular and glandular trichomes on *Marrubium vulgare* L. // Modern Phytomorphology. – 2014. – № 6. – P. 85–88. DOI: 10.5586/aa.2010.002. Morphological differentiation of non-glandular and glandular trichomes on *Marrubium vulgare* L. Marta Dmitruk, Weronika Haratym // Modern Phytomorphology. – 2014. – №6. – P. 85–88. DOI: 10.5586/aa.2010.002

References

1. GPhI.1.5.3.0003.15 Tekhnika mikroskopicheskogo i mikrohimicheskogo issledovaniya lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya i lekarstvennyh rastitel'nyh preparatov [Technique of a microscopic and microchemical research of medicinal vegetable raw materials and medicinal vegetable preparations]. State pharmacopeia of Russian Federation. 13th ed. 2015. Available at: <http://www.femb.ru/feml>.
2. Muravyeva DA. Tropicheskie i subtropicheskie lekarstvennye rasteniya [Tropical and subtropical plantes]. Moscow: Medicine; 1983. 336 p. Russian.
3. Pottier-Alapetite MG. Flore de la Tunisie. Angiosperms. Dicotyledons. Gamopetales. Tunis: Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et le Ministère de l'Agriculture; 1981.
4. Neffati M, Ghrabi Gammar Z, Akrimi N, Henehi B: Endemic plants of Tunisia. Fl. Medil. 1999; 9:163–74.
5. Hayet E, Samia A, Patrick G, Mahjoub MA, Mastouri M, Gutmann L, Mighri Z, Mahjoub A. Antimicrobial and Cytotoxic Activity of *Marrubium alysson* and *Retamaraetam* Grown in Tunisia. Pakistan Journal of Biological Sciences. 2007; 10(10):1759–62.
6. Edziri H, Mastouri M, Mahjoub MA, Ammar S, Mighri Z, Gutmann L, Aouni M. Antiviral activity of leaves extracts of *Marrubium alysson* L. Journal of Medicinal Plants Research. 2011; 5(3):360–63.

7. Bayir B, Gündüz H, Usta T, Şahin E, Zeynep Ö, Kayır Ö, Sen Ö, Hüseyin A, Elmastaş M, Erenler R. Chemical composition of essential oil from *Marrubium vulgare* L. leaves. Journal of new results in science. 2014; 6: 44–50.
8. Ahmed B, Masoodi MH, Siddique AH, Khan S. A new monoterpene acid from *Marrubium vulgare* with potential antihepatotoxic activity. Natural Product Research. 2010; 24(18):1671–80.
9. Pukalskas A, Venskutonis PR, Salido S, de Waard P. Isolation, identification and activity of natural antioxidants from horehound (*Marrubium vulgare* L.) cultivated in Lithuania. Food Chemistry. 2012; 130(3):695–701.
10. Caliş I, Hosny M, Khalifa T, Rüedi P. Phenylpropanoid glycosides from *Marrubium alysson*. Phytochemistry. 1992 Oct 31; 10:3624–6.
11. Dmitruk M, Haratym W. Morphological differentiation of non-glandular and glandular trichomes on *Marrubium vulgare* L. Modern Phytomorphology. 2014; 6:85–88.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Серебряная Фатима Казбековна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», научный сотрудник Эколого-ботанической станции БИН РАН. Область научных интересов: изучение флоры Кавказских Минеральных Вод, микроморфологическое исследование растений альпийского и субнивного поясов Центрального Кавказа. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9409-9344>. E-mail: f.k.serebryanaya@pmedpharm.ru

Зайер Гази – студент 3 курса Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». Область научных интересов: изучение лекарственных растений рода *Marrubium* семейства *Lamiaceae* флоры Туниса. E-mail: ghazizayer@outlook.com

Authors

Serebryanaya Fatima Kazbekovna – Candidate of sciences (Pharmacy), associate professor of the Chair of pharmacognosy and botany of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, researcher of the ecological and botanical station of Botanical institute of Russian Academy of Sciences. Research interests: flora of the Caucasus Mineralnye Vody region, micromorphological research of plants of the Alpine and subnival belts of Central Caucasus Mountains. E-mail: f.k.serebryanaya@pmedpharm.ru; ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9409-9344>

Zayer Ghazi – 3rd-year student (Pharmacy), Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, the Russian Ministry of Health. Research interests: medicinal plants of the *Marrubium* genus, the *Lamiaceae* family growing in Tunisia. E-mail: ghazizayer@outlook.com

Поступила в редакцию: 24.09.2018

Принята к печати: 25.10.2018

Received: 24.09.2018

Accepted for publication: 25.10.2018

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКИ СЫРЬЯ

Е.Т. Жиликова, З.Е. Цветкова, Д.И. Писарев, Н.Н. Бойко, Е.Ю. Тимошенко

ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет»
Минобрнауки России, 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85
E-mail: tsvetkova_z@bsu.edu.ru

Цель. Настоящая статья посвящена интенсификация процесса производства густого экстракта плодов расторопши пятнистой с использованием ультразвуковой обработки сырья. **Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использовали измельченные плоды расторопши пятнистой от ООО «Био-кор», г. Пенза. В качестве экстрагента использовали водный раствор этанола 70% об. Для ультразвуковой обработки растительного сырья и экстрагента использовалась установка «Bandelin SONOPULS HD 3200», частота ультразвука 20 кГц, мощность излучателя 280 Вт, температура 25°C. Сгущение извлечения проводили с помощью роторного испарителя RV-10 при температуре 60°C и разрежении 600-650 мм. рт. ст. до остаточной влажности 25%. Качественный и количественный анализ густого экстракта проводился методами спектрофотометрии и хроматографии. Количественный анализ суммы флаволигнанов проводили на спектрофотометре СФ-56. Разделение флаволигнанового комплекса и количественное определение силибинина проводили на жидкостном хроматографе фирмы «Agilent Technologies 1200 Infinity». **Результаты и обсуждение.** В ходе исследования установлено, что обработка измельченных плодов расторопши пятнистой ультразвуком на стадии намачивания, практически вдвое повышает выход флаволигнанового комплекса из лекарственного растительного сырья. Максимальное количество флаволигнанов извлекается при обработке плодов расторопши пятнистой и экстрагента ультразвуком с частотой 20 кГц в течение 5 минут. Полученный таким способом густой экстракт плодов расторопши пятнистой в компонентном составе содержит как целевой флаволигнановый комплекс (87,39%, силибинина – 24,36%), обеспечивающий гепатопротекторное действие, так и флавоноиды – хлорогеновую кислоту (1,69%) и дигидрокверцетин (10,92%), проявляющие антиоксидантную активность. Установлено, что по качественному составу флаволигнанов полученный густой экстракт соответствует препаратам на основе расторопши пятнистой. Таким образом, впервые предложен метод получения густого экстракта плодов расторопши пятнистой с использованием ультразвуковой обработки сырья и экстрагента на стадии намачивания. Полученный густой экстракт предлагается использовать в качестве активной фармацевтической субстанции для производства гранул на основе метионина и флаволигнанов расторопши пятнистой. **Заключение.** Результаты проведенных экспериментов позволяют рекомендовать получение густого экстракта плодов расторопши пятнистой, используя стадию ультразвуковой обработки сырья и экстрагента в течение 5 минут, при частоте ультразвука 20 кГц.

Ключевые слова: плоды расторопши пятнистой, густой экстракт, ультразвуковая экстракция

Для цитирования:

Е.Т. Жиликова, З.Е. Цветкова, Д.И. Писарев,
Н.Н. Бойко, Е.Ю. Тимошенко
ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОД-
СТВА ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ РАСТО-
РОПШИ ПЯТНИСТОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКИ СЫРЬЯ.
Фармация и фармакология. 2018;6(5):475-487.
DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-475-487
© Е.Т. Жиликова, З.Е. Цветкова, Д.И. Писарев,
Н.Н. Бойко, Е.Ю. Тимошенко, 2018

For citation:

E.T. Zhilyakova, Z.E. Tsvetkova, D.I. Pisarev,
N.N. Boyko, E.Yu. Tymoshenko
INTENSIFICATION OF PRODUCTION PROCESS
OF THICK EXTRACT OF MILK THISTLE FRUITS
BY ULTRASONIC PROCESSING
OF RAW MATERIALS.
Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(5):475-487 (In Russ)
DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-475-487

INTENSIFICATION OF PRODUCTION PROCESS OF THICK EXTRACT OF MILK THISTLE FRUITS BY ULTRASONIC PROCESSING OF RAW MATERIALS

E.T. Zhilyakova, Z.E. Tsvetkova, D.I. Pisarev, N.N. Boyko, E.Yu. Tymoshenko

Belgorod State University, 85, Pobedy St., Belgorod, Russia, 308015

E-mail: tsvetkova_z@bsu.edu.ru

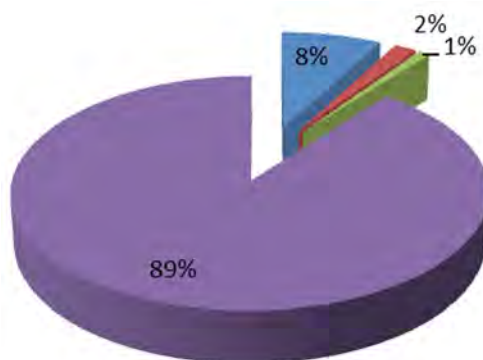
The aim. This article is devoted to the intensification of the production process of a thick extract of milk thistle fruits using ultrasonic processing of raw materials. **Materials and methods.** As an object of the study, the crushed milk thistle fruits from Penza "Biokor" company were used. As the extractant, an aqueous solution of ethanol 70% vol. was used. For ultrasonic processing of plant materials and extractant, the installation "Bandelin SONOPULS HD 3200" was used, the ultrasound frequency was 20 kHz, the radiator power was 280 W, and the temperature was 25°C. The concentration of the extract was performed using a rotary evaporator RV-10 at the temperature of 60°C and a vacuum of 600–650 mmHg to a residual moisture content of 25%. Qualitative and quantitative analysis of the thick extract was carried out using spectrophotometry and chromatography. Quantitative analysis of the amount of flavolignans was performed on an SF-56 spectrophotometer. The separation of the flavolignan complex and the quantification of silibinin was performed on a liquid chromatograph "Agilent Technologies 1200 Infinity". **Results and discussion.** During the study it was found out, that processing of the crushed milk thistle fruits by ultrasound at the soaking stage almost doubles the output of the flavolignan complex from medicinal plant materials. The maximum amount of flavolignans is extracted when the fruits of milk thistle and extractant are processed with ultrasound at the frequency of 20 kHz for 5 minutes. Thus the obtained thick extract of milk thistle fruits in the component composition contains both the target flavolignan complex (87.39%, silibinin – 24.36%), providing the hepatoprotective effect, and flavonoids – chlorogenic acid (1.69%) and dihydroquercetin (10.92%) exhibiting antioxidant activity. It was established that, according to the qualitative composition of flavolignans, the obtained thick extract corresponds to preparations based on milk thistle. Thus, for the first time, the method was proposed for obtaining a thick extract of milk thistle fruits using ultrasonic processing of raw materials and extractant at the soaking stage. The obtained thick extract is proposed to be used as an active pharmaceutical substance for the production of granules based on methionine and milk thistle flavolignans. **Conclusion.** The results of the experiments allow us to recommend obtaining a thick extract of the milk thistle fruits, using the stage of ultrasonic processing of raw materials and extractant for 5 minutes at the ultrasound frequency of 20 kHz.

Keywords: milk thistle fruits, thick extract, ultrasonic extraction

ВВЕДЕНИЕ. По данным ВОЗ 30% населения страдает хроническими диффузными заболеваниями печени, что абсолютных значениях составляет около 2 млрд. человек [1]. Препараты, содержащие флаволигнаны плодов расторопши пятнистой, на сегодняшний день являются наиболее широко используемыми растительными лекарственными средствами при заболеваниях печени [2, 3]. Гепатопротекторное действие плодов расторопши пятнистой *Silybum marianum* (*S. marianum*) обуславливает входящий в их состав комплекс флаволигнанов, включающий силибин, силихристин, силидианин и их стереоизомеры [4–7]. Основным компонентом силимаринового комплекса является силибин [8, 9].

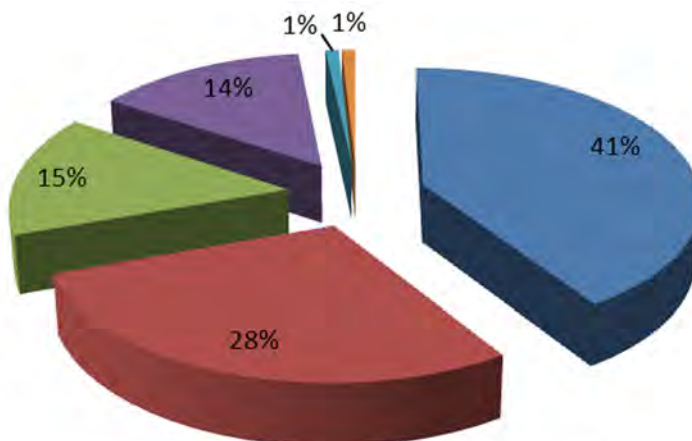
В ходе предварительного анализа ассортимента гепатопротекторов, зарегистрированных на фармацевтическом рынке Российской Федерации установлено, что доля препаратов на основе экстракта расторопши пятнистой составляет 11,5% целевого

сегмента рынка. Полученные данные говорят о широком применении препаратов на основе плодов расторопши пятнистой в отечественной медицине. Для характеристики полученного сегмента гепатопротекторов, был изучен ассортимент лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД) расторопши пятнистой. Анализ проводился по данным государственного реестра и регистра лекарственных средств [10, 11]. В ходе анализа был сформирован информационный массив, включающий 115 позиций лекарственных препаратов и БАД расторопши пятнистой. На основании данных информационного массива были построены диаграммы, представленные на рисунках 1–2, иллюстрирующие структуру ассортимента лекарственных препаратов и БАД расторопши пятнистой по фармакологическим группам и формам, в которых комплекс биологически активных веществ (БАВ) расторопши пятнистой вводится в ЛП и БАД.



- Гепатопротектор
- Гепатопротектор+желчегонное
- Другие
- БАД

Рисунок 1 – Структура ассортимента препаратов расторопши пятнистой по фармакологическим группам, %



- Масло
- Шрот
- Экстракт жидкий
- Экстракт сухой
- Плоды измельченные
- Настойка

Рисунок 2 – Структура ассортимента препаратов расторопши пятнистой по формам введения комплекса БАВ расторопши пятнистой в состав ЛПИ и БАД, %

Из рисунка 1 видно, что основная доля аптечного ассортимента расторопши пятнистой представлена БАД (89%). На рисунке 2 показано, что в состав анализируемого сегмента препаратов комплекс БАВ расторопши пятнистой вводится преимущественно в форме масла (41%) и сухого экстракта (28%). Следует отметить, что на фармацевтическом рынке России не зарегистрировано ни одного препарата на основе густого экстракта расторопши пятнистой. Тем не менее, такая форма экстракта является перспективной для введения в состав различных лекарственных формы не только как активной фармацевтической субстанции, но и в качестве связующего компонента.

Современная тенденция использования сухого экстракта расторопши пятнистой отчасти обусловлена тем, что с целью увеличения выхода флаволигнанов растительное сырье обезжиривают с использованием органических растворителей (петролейный эфир, ацетон, хлороформ, четыреххлористый углерод) [12–15]. Это приводит к невозможности полного удаления остатков органических растворителей из густого экстракта и как следствие возможное снижение гепатопротекторной активности и увеличение риска токсичности препарата.

Кроме того, установлено, что обезжиривание плодов расторопши пятнистой не позволяет извлечь полный комплекс биологически активных веществ (БАВ), обеспечивающих гепатопротекторное действие. Данное обстоятельство связывают с синергическим действием флаволигнанов и флавоноидов, концентрация которых существенно снижается при обезжиривании. Это доказывается высокой гепатопротекторной активностью «Расторопши экстракта жидкого» и «Расторопши настойки», содержащих более полный комплекс БАВ, чем у очищенной суммы флаволигнанов [16]. Существующие на сегодняшний

момент технологические методики получения сухих экстрактов из плодов расторопши пятнистой, без использования стадии очистки основаны на процессах мацерации и реперколяции [17, 18].

Для интенсификации процесса экстракции предлагается использовать ультразвуковую (УЗ) обработку лекарственного растительного сырья (ЛРС) и экстрагента на стадии намачивания. Ультразвуковые волны создают кавитацию и турбулентные потоки в смеси экстрагента и ЛРС, в результате чего происходит быстрое набухание ЛРС и растворение содержимого клетки, увеличивается скорость гидратации частиц сырья, в пограничном диффузионном слое возникают турбулентные и вихревые потоки. Молекулярная диффузия внутри частиц ЛРС и в пограничном диффузионном слое практически заменяется конвективной, что приводит к интенсификации массообмена [19]. Согласно литературным данным, использование ультразвука позволило ускорить процесс экстракции БАВ плодов боярышника, шалфея, травы душицы, чабреца, листьев базилика, бутонов гвоздики; увеличить выход флавоноидов из плодов черемухи обыкновенной; ускорить процесс и увеличить выход экидистероидов *Silene viridiflora*, *Silene colpophylla* и т.д. [20–22].

Таким образом, сформирована рабочая гипотеза, состоящая в увеличении выхода флаволигнанов из плодов расторопши при использовании ультразвуковой обработки сырья и экстрагента на стадии намачивания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – интенсификация процесса производства густого экстракта плодов расторопши пятнистой с использованием ультразвуковой обработки сырья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для исследований использовали измельченные плоды расторопши пят-

нистой компании ООО «Биокор», г. Пенза. В качестве экстрагента использовали водный раствор этанола 70% об.

Взвешивали 10 г (точная навеска) плодов расторопши пятнистой, измельченных до размеров частиц 0.7–1.0 мм, заливали частью экстрагента до «зеркала» и обрабатывали полученную смесь ультразвуком в течение 5, 10 и 15 минут при следующих условиях: установка «Bandelin SONOPULS HD 3200», частота ультразвука 20, 30 и 40 кГц, мощность излучателя 280 Вт, температура 25°C. Далее пропитанное сырье перемещали в перколятор, настаивали в течение 24 часов и перколировали сырье до получения экстракта объемом 80.0 мл в течение 1 часа. Полученный экстракт упаривали с помощью роторного испарителя RV-10 при температуре 60°C и разрежении 600–650 мм рт. ст. до остаточной влажности 25%.

Количественное определение суммы флаволигнанов, извлеченных из плодов *S. marianum* с использованием ультразвуковой обработки, определяли согласно методике спектрофотометрического определения флаволигнанов по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом [23]. 1 мл спирто-водного извлечения из плодов *S. marianum* помещали в колбу на 100 мл, прибавляли 3 мл 2% спиртового раствора алюминия хлорида и доводили объем раствора до метки водным раствором этанола 70% об. Оптическую плотность полученного раствора измеряли через 30 минут на спектрофотометре СФ-56 при длине волны 380 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения готовили раствор, состоящий из 1 мл извлечения, 1 мл 3%-го раствора уксусной кислоты, доведенный до метки водным раствором этанола 70% об.

Содержание суммы флаволигнанов в мг/г (X) вычисляли по формуле 1.

$$X = \frac{D * W_1 * W_2 * 1000}{E_{1\text{см}}^{1\%} * m * V * 100\%}, \quad (1)$$

где D – оптическая плотность исследуемого раствора;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения силибина-анина-стандарта ($E_{1\text{см}}^{1\%} = 67,5$);

m – масса навески сырья, г;

$(W_1 * W_2 / V)$ – разведение раствора.

Для качественного анализа компонентного состава полученных экстрактов использовали метод обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). В качестве веществ-стандартов использовали таксифолин и силибинин (Merck Sigma-Aldrich). Анализ проводили на хроматографе «Agilent Technologies 1200 Infinity» с автоматическим пробоотборником, вакуумным микродозатором, градиентным насосом и термостатом. Сумму флаволигнанов подвергали хроматографическому разделению в следующих условиях: подвижная фаза (А) – 1% водный раствор кислоты муравьиной, (Б) – спирт этиловый 95% в градиентном режиме элюирования; колонка: Ascentis express C₁₈ 2,7 μm × 100 мм × 4,6 мм; скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин; температура колонки: +35±0,01°C; объем пробы: 1±0,001 μl [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. На первом этапе работы было проведено сравнение выхода флаволигнанового комплекса из плодов расторопши пятнистой в зависимости от времени обработки сырья и экстрагента ультразвуком на стадии намачивания. Спектры поглощения неозвученного сырья и измельченных плодов, обработанных ультразвуком в течение 5, 10 и 15 минут, приведены на рисунке 3.

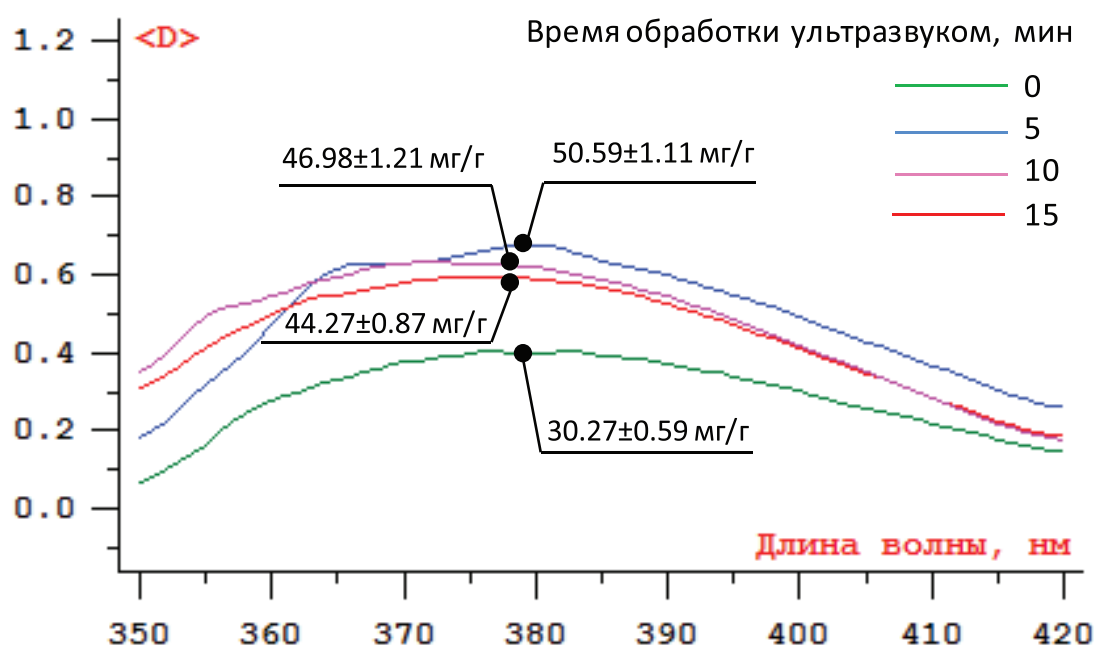


Рисунок 3 – Влияние времени ультразвуковой обработки на выход флаволигнанов

Из рисунка 3 видно, что суммарный выход флаволигнанов из плодов расторопши пятнистой при обработке сырья и экстрагента ультразвуком на стадии намачивания в течение 5 минут увеличивается практически вдвое по сравнению с незвученным сырьем. Кроме того, из рисунка 3 видно, что более длительная обработка сырья и экстрагента на стадии намачивания ультразвуком не приводит к

увеличению выхода целевой группы БАВ. На следующем этапе работы была установлена оптимальная частота ультразвуковой обработки растительного сырья и экстрагента. Спектры поглощения экстрактов, полученных при обработке измельченных плодов расторопши пятнистой и экстрагента ультразвуком с частотой 20, 30 и 40, приведены на рисунке 4.

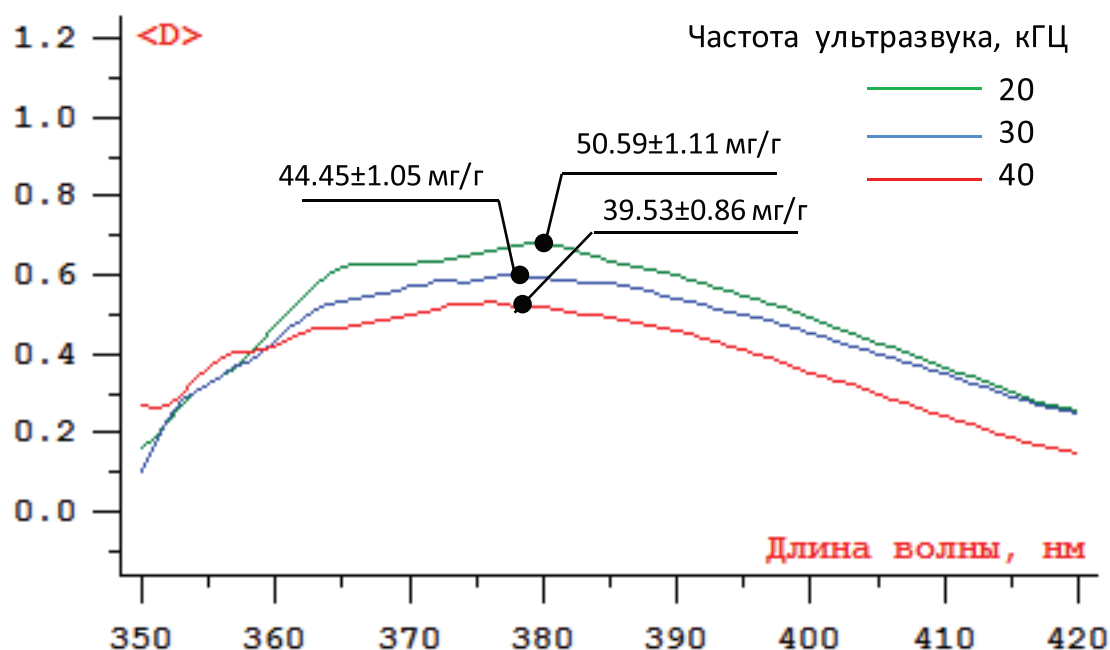


Рисунок 4 – Влияние частоты ультразвука на выход флаволигнанов

Из рисунка 4 видно, что максимальное количество флаволигнанов извлекается при обработке сырья и экстрагента ультразвуком с частотой 20 кГц. Обобщенные результаты спектрофотоме-

трического определения флаволигнанового комплекса в полученных извлечениях в зависимости от режима ультразвуковой обработки приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения флаволигнанового комплекса, извлеченного из плодов *S. maritima* в зависимости от режима ультразвуковой обработки

Время ультразвуковой обработки, мин	Частота ультразвука, кГц		
	20	30	40
Концентрация флаволигнанов, мг/г			
5	50,59±1,11	44,45±1,05	39,53±0,86
10	46,98±1,21	42,43±1,15	36,73±1,04
15	44,27±0,87	40,96±0,98	35,83±1,19

Таким образом, исходя из данных таблицы 1, установлено, что максимальное количество флаволигнанов извлекается при обработке плодов расторопши пятнистой и экстрагента ультразвуком с частотой 20 кГц в течение 5 минут. При использовании ультразвука более высокой частоты или обработке в течение более длительного времени, концентрация флаволигнанов в экстракте незначительно

снижается. Возможно, такое снижение выхода БАВ связано с деструкцией флаволигнанов при увеличении частоты ультразвука и времени ультразвуковой обработки.

На следующем этапе работы проводился анализ компонентного состава густого экстракта плодов расторопши пятнистой методом ОФ ВЭЖХ. Полученная хроматограмма приведена на рисунке 5.

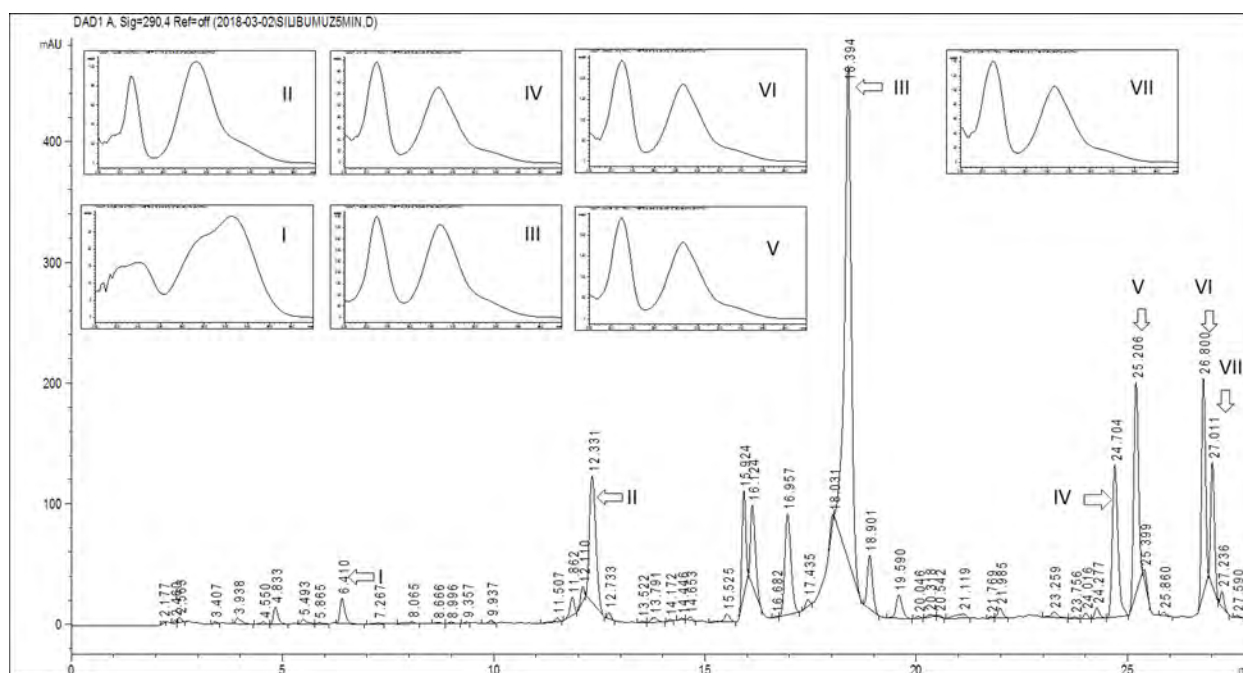


Рисунок 5 – Хроматограмма флаволигнанов густого экстракта

По данным хроматограммы определен компонентный состав густого экстракта расторопши пятнистой, приведенный в таблице 2.

Таблица 2 – Компонентный состав густого экстракта плодов расторопши пятнистой

Идентифицированное соединение	Время удерживания, t_R	Площадь пика, mAU*s
Хлорогеновая кислота (I)	6,16±0,30	171,98±4,20
Дигидрокверцетин (II)	12,13±0,36	1113,46±10,51
Флаволигнан (III)	18,20±0,34	4620,89±19,13
Силибин (IV)	24,31±0,36	1182,60±14,20
Силибин (V)	25,03±0,33	1345,41±16,80
Флаволигнан (VI)	26,66±0,25	1133,32±12,16
Флаволигнан (VII)	26,88±0,24	625,80±6,88
	$n=3$	$P=95\%$

Из таблицы 2 видно, что помимо флаволигнанового комплекса, обладающего гепатопротекторной активностью, в густом экстракте плодов расторопши пятнистой также содержатся хлорогеновая кислота и дигидрокверцетин, проявляющие антиоксидантное действие.

Полученные в ходе хроматографирования площади пиков флавоноидов и флаволигнанов, использовали для расчёта относительного содержания каждого из компонентов методом внутренней нормализации. Результаты приведены в виде диаграммы на рисунке 6.

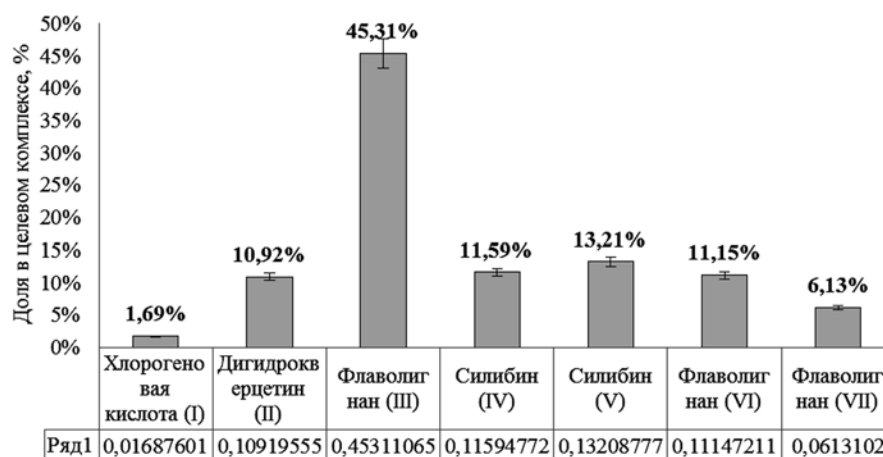


Рисунок 6 – Процентное распределение флавоноидов и флаволигнанов в густом экстракте плодов расторопши пятнистой

Согласно данным, представленным в таблице 2 и на рисунке 6, доля силибинина составляет 24,36%, хлорогеновой кислоты – 1,69%, а диgidрокверцетина – 10,92%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установлено, что суммарный выход флаволигнанов из плодов расторопши пятнистой при обработке сырья и экстрагента ультразвуком на стадии намачивания увеличивается практически вдвое по сравнению с неозвученным сырьем. Максимальное количество флаволигнанов извлекается при обработке плодов расторопши пятнистой и экстрагента ультразвуком с частотой 20 кГц в течение 5 минут. При использовании ультразвука более высокой частоты или обработке в течение более длительного времени, концентрация флаволигнанов в экстракте незначительно снижается. Возможно, такое сниже-

ние выхода БАВ связано с деструкцией флаволигнанов при увеличении частоты ультразвука и времени ультразвуковой обработки. Методом ОФ ВЭЖХ установлено, что густой экстракт плодов расторопши пятнистой, полученный с использованием данных параметров ультразвуковой обработки, содержит в компонентном составе как целевой флаволигнанный комплекс (87,39%, силибинина – 24,36%), обеспечивающий гепатопротекторное действие, так и флавоноиды – хлорогеновую кислоту (1,69%) и диgidрокверцетин (10,92%), проявляющие антиоксидантную активность. Полученный густой экстракт предлагается использовать в качестве активной фармацевтической субстанции для производства гранул на основе метионина и флаволигнанов расторопши пятнистой.

INTRODUCTION. According to the WHO, 30% of the population suffers from chronic diffuse liver diseases, in absolute values these are about 2 billion people [1]. The drugs containing milk thistle flavolignans are the most widely used herbal remedies for liver diseases nowadays. [2, 3]. Hepatoprotective effect of the milk thistle fruits of *Silybum marianum* (*S. marianum*) is caused by the complex of flavolignans, including silybin, silichristin, silidianin and their stereoisomers [4–7]. The main component of the silymarin complex is silybin. [8, 9].

During the preliminary analysis of the range of hepatoprotectors registered on the pharmaceutical market of the Russian Federation, it was established that the share of preparations based on milk thistle extract is 11.5% of

the target market segment. The findings suggest a widespread use of preparations based on milk thistle fruits in domestic medicine. To characterize the segment of hepatoprotectors obtained, a range of medical products (MP) and biological active additive (BAA) of milk thistle was studied. The analysis was carried out according to the state register and the register of medicines [10, 11]. In the course of the analysis, an information array was formed, comprising 115 positions of MP and BAA of milk thistle. Based on the data of the information array, diagrams have been constructed, shown in Figures 1–2, illustrating the structure of the range of MP and BAA of milk thistle pharmacological groups and forms in which the complex of biologically active substances (BAS) of milk thistle is introduced into the MP and BAA.



Figure 1 – The structure of the range of milk thistle MP and BAA by pharmacological groups, %

From Figure 1 it is clear that the main share of the pharmacy assortment of milk thistle is represented by BAA (89%). Figure 2 shows that in the analyzed segment of medicines the complex of milk thistle BAS is represented mainly in the form of oil (41%) and dry ex-

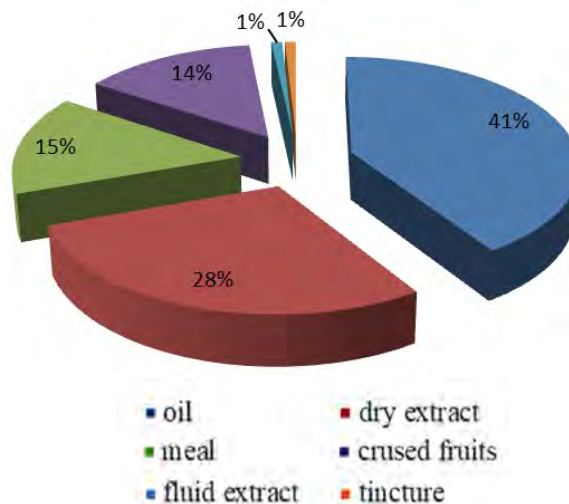


Figure 2 – Structure of the range of milk thistle preparations according to the forms of administration of the milk thistle complex BAS in the compositions of MP and BAA, %

tract (28%). It should be noted that there is not a single medicine based on the thick extract of milk thistle that has been registered on the Russian pharmaceutical market. However, this form of the extract is promising for the introduction into the composition of various dosage

forms not only as an active pharmaceutical substance, but also as a binder.

The current trend of using dry extract of milk thistle is partly due to the fact that to increase the output of flavolignans, herbal raw materials are degreased by organic solvents (petroleum ether, acetone, chloroform, carbon tetrachloride) [12–15]. This leads to the impossibility of complete removal of residues of organic solvents from the thick extract and, as a consequence, a possible decrease in hepatoprotective activity and an increase in the risk of toxicity of the medicines.

In addition, it was found out that degreasing of milk thistle fruits does not allow to extract the full range of biologically active substances (BAS) that provide a hepatoprotective effect. This circumstance is associated with the synergistic effect of flavolignans and flavonoids, the concentration of which significantly decreases during degreasing. This is proved by the high hepatoprotective activity of “Milk thistle liquid extract” and “Milk thistle tincture” containing a more complete complex of BAS than the purified amount of flavolignans [16]. The currently existing technological methods for obtaining dry extracts from the milk thistle fruits, without using the purification stage, are based on the processes of maceration and repercolation [17, 18].

To intensify the extraction process, it is proposed to use ultrasonic (US) processing of medicinal plant materials (MPM) and extractant at the soaking stage. Ultrasonic waves create cavitation and turbulent flows in the mixture of extractant and MPM, resulting in a rapid swelling of MPM and dissolution of the cell contents, increasing the rate of hydration of raw material particles, turbulent and vortex flows occur in the boundary diffusion layer. Molecular diffusion inside the MPM's particles and in the boundary diffusion layer is almost replaced by the convective one, which leads to mass transfer intensification. [19]. According to the literary data, the use of ultrasound made it possible to speed up the process of extracting BAS out of hawthorn fruits, sage, oregano herb, thyme, basil leaves, carnation buds; to increase the output of flavonoids from the fruits of the bird cherry; speed up the process and increase the output of ecdysteroids from *Silene viridiflora*, *Silene colpophylla*, etc. [20–22].

Thus, a working hypothesis has been worked out, consisting of increasing the output of flavolignans from milk thistle fruits by ultrasonic processing of raw materials and extractant at the soaking stage.

THE AIM of the study is to intensify the production process of a thick extract of milk thistle fruits by ultrasonic processing of raw materials.

MATERIALS AND METHODS. As an object of study, crushed milk thistle fruits from “Biokor” company from Penza were used. As the extractant, an aqueous solution of ethanol 70% vol. was used.

10 g (exact weight) of milk thistle fruits were weighed, then crushed to a particle size of 0.7–1.0 mm, poured with a part of the extractant “to the mirror” and the mixture was treated with ultrasound for 5, 10 and 15 minutes under the following conditions: setting “Ban-

delin SONOPULS HD 3200”, ultrasound frequency of 20, 30 and 40 kHz, radiator power of 280 W, the temperature at 25°C. Next, the impregnated raw material was transferred to a percolator, infused for 24 hours and the raw materials were percolated to obtain an extract with a volume of 80.0 ml for 1 hour. The extract obtained was evaporated using a rotary evaporator RV-10 at the temperature of 60°C and a vacuum of 600–650 MmHg to a residual moisture content of 25%.

Quantitative determination of the amount of flavolignans extracted from the fruits of *S. marianum* using ultrasonic procession, was determined according to the method of spectrophotometric determination of flavolignans by the complexation reaction with aluminum chloride [23]. 1 ml of the alcohol-water extraction from *S. marianum* fruits was placed in a flask at 100 ml, 3 ml of a 2% alcohol solution of aluminum chloride was added and the volume of the solution was made up to the mark with an aqueous solution of ethanol 70% vol. The optical density of the obtained solution was measured after 30 minutes on an SF-56 spectrophotometer at the wavelength of 380 nm in a cuvette with a layer thickness of 10 mm. As a reference solution, the prepared solution consisted of 1 ml of extraction, 1 ml of a 3% solution of acetic acid, it was made up the volume with an aqueous solution of ethanol with 70% vol.

The amount of flavolignans in mg/g (X) was calculated by Formula 1:

$$X = \frac{D * W_1 * W_2 * 1000}{E_{1\text{cm}}^{1\%} * m * V * 100\%}, \quad (1)$$

where D – optical density of the test solution;

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ – specific absorption of silidianin-standard

($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 67,5$);

m – weight of raw material, g;

($W_1 * W_2 / V$) – dilution of the solution.

For the qualitative analysis of the composition of the obtained extracts, the method of reverse-phase high-performance liquid chromatography (RP HPLC) was used. Taxifolin and silibinin were used as reference substances. (Merck Sigma-Aldrich). The analysis was carried out on an “Agilent Technologies 1200 Infinity” chromatograph with an automatic sampler, a vacuum microbagger, a gradient pump and a thermostat. The amount of flavolignans was subjected to chromatographic separation under the following conditions: mobile phase (A) – 1% aqueous formic acid solution, (B) – 95% ethyl alcohol in a gradient elution mode; the column: Ascentis express C_{18} 2,7 $\mu\text{m} \times 100 \text{ mm} \times 4,6 \text{ mm}$; speed of the mobile phase: 0.5 ml/min; the column temperature: $+ 35 \pm 0.01^\circ\text{C}$; the sample volume: $1 \pm 0.001 \mu\text{l}$ [24].

RESULTS AND DISCUSSION. At the first stage of the experiment a comparison between the output of the flavolignan complex from the milk thistle fruits depending on the time of processing the raw material and the extractant with ultrasound at the soaking stage was made. The absorption spectra of non-sounded raw materials and crushed fruits, processed by ultrasound for 5, 10 and 15 minutes are shown in Figure 3.

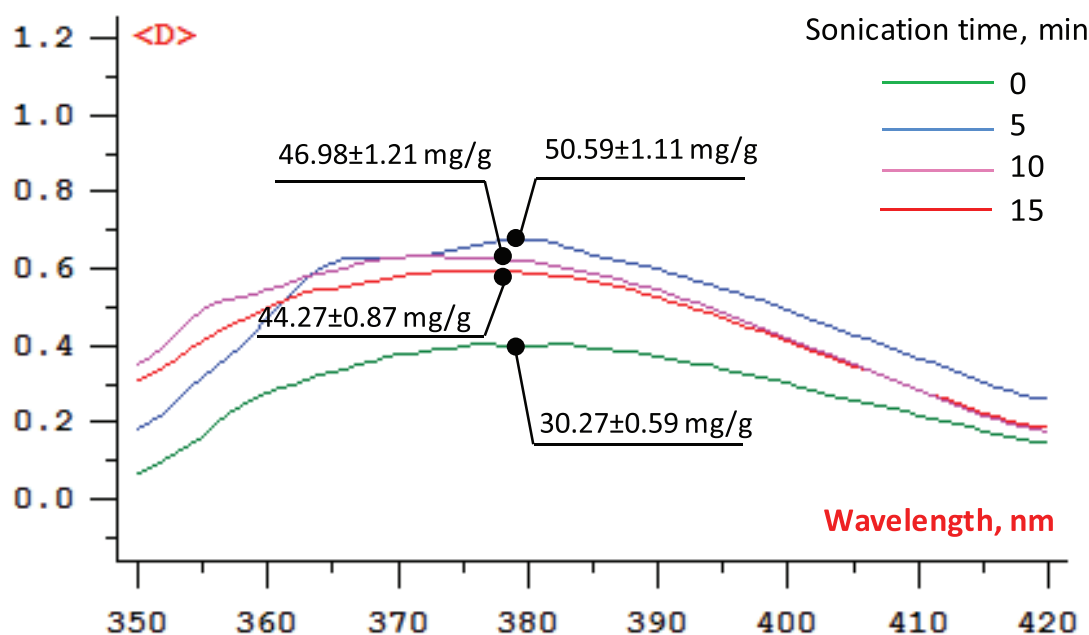


Figure 3 – The effect of ultrasonic processing time on the output of flavolignans

From Figure 3 it can be seen that the total output of flavolignans from milk thistle fruits during the processing of the raw material and the extractant with ultrasound at the stage of soaking for 5 minutes increases almost twice as compared with the non-sounded raw material. In addition, from Figure 3 it can be seen that a longer processing of the raw material and the extractant by ultrasound at the stage of soaking does not increase

the output of the target group of biologically active substances.

At the next stage of the experiment, the optimum frequency of ultrasonic processing of plant materials and extractant was established. The absorption spectra of extracts obtained by processing of crushed milk thistle fruits and extractant by ultrasound with the frequency of 20, 30 and 40 kHz are shown in Figure 4.

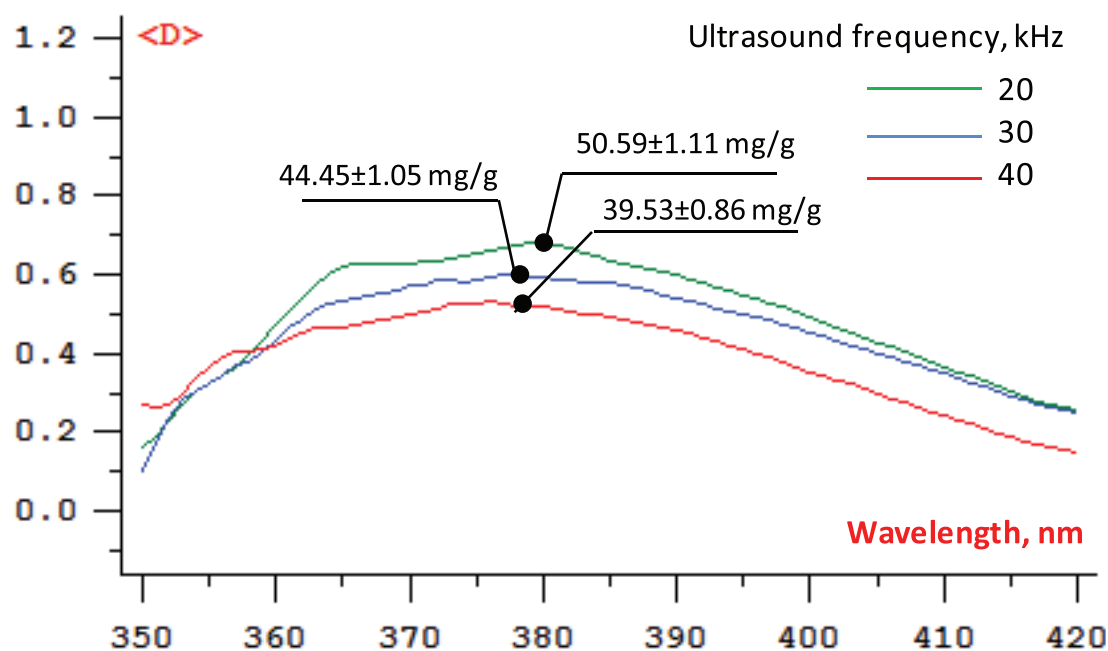


Figure 4 – Effect of ultrasound frequency on the output of flavolignans

From Figure 4 it can be seen that the maximum amount of flavolignans is extracted when the raw material and the extractant are processed by ultrasound with the frequency of 20 kHz. The summarized re-

sults of the spectrophotometric determination of the flavolignan complex in the obtained extracts, depending on the ultrasonic treatment mode, are given in Table 1.

Table 1 – Results of quantitative determination of flavolignan complex extracted from fruits of *S. marianum*, depending on the mode of ultrasonic processing

Ultrasonic processing time. min.	Ultrasound frequency. kHz		
	20	30	40
	Flavolignan concentration. mg/g		
5	50.59 ± 1.11	44.45 ± 1.05	39.53 ± 0.86
10	46.98 ± 1.21	42.43 ± 1.15	36.73 ± 1.04
15	44.27 ± 0.87	40.96 ± 0.98	35.83 ± 1.19

Thus, based on the data of Table 1, it was found out that the maximum amount of flavolignans is extracted when processing milk thistle fruits and extractant by ultrasound at the frequency of 20 kHz for 5 minutes. When using ultrasound at a higher frequency or processing for a longer time, the concentration of flavolignans in the extract is slightly reduced. It is possible that such a decrease

in the output of BAS is associated with the destruction of flavolignans with increasing ultrasound frequency and ultrasonic processing time.

At the next stage of the study, the component composition of a thick extract of milk thistle fruits was analyzed by RP-HPLC. The resulting chromatogram is shown in Figure 5.

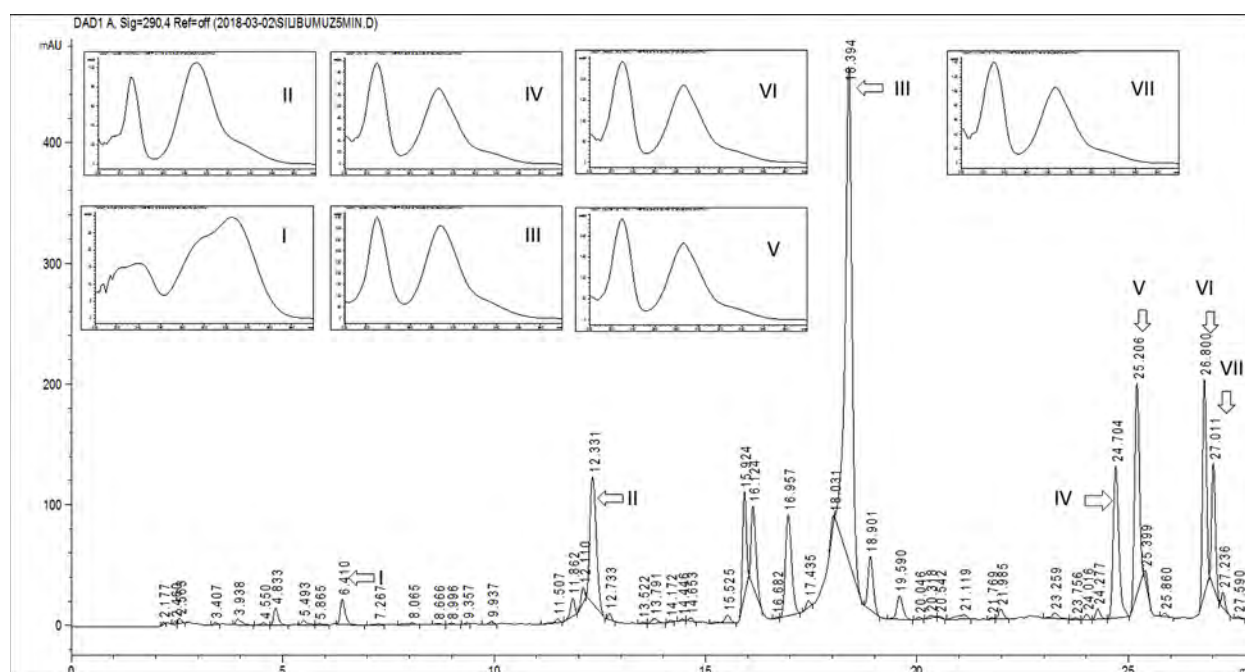


Figure 5 – Chromatogram of flavolignan of the thick extract of milk thistle fruits

According to the chromatogram data, the component composition of a thick extract of milk thistle has been determined. It is shown in Table 2.

Table 2 – Component composition of a thick extract of milk thistle fruits

Identified compound	Retention time. t_R	Peak area. mAU*s
Chlorogenic acid (I)	6.16 ± 0.30	171.98 ± 4.20
Dihydroquercetin (II)	12.13 ± 0.36	1113.46 ± 10.51
Flavolignan (III)	18.20 ± 0.34	4620.89 ± 19.13
Silybin (IV)	24.31 ± 0.36	1182.60 ± 14.20
Silybin (V)	25.03 ± 0.33	1345.41 ± 16.80
Flavolignan (VI)	26.66 ± 0.25	1133.32 ± 12.16
Flavolignan (VII)	26.88 ± 0.24	625.80 ± 6.88
	$n = 3$	$P = 95\%$

From Table 2 it can be seen that in addition to the flavolignan complex with hepatoprotective activity, the thick extract of milk thistle fruits also contains chlorogenic acid and dihydroquercetin, which exhibit an anti-oxidant effect.

Obtained in the process of chromatography, the peak areas of flavonoids and flavolignans were used to calculate the relative content of each of the components by the method of internal normalization. The results are shown in the diagram (Figure 6).

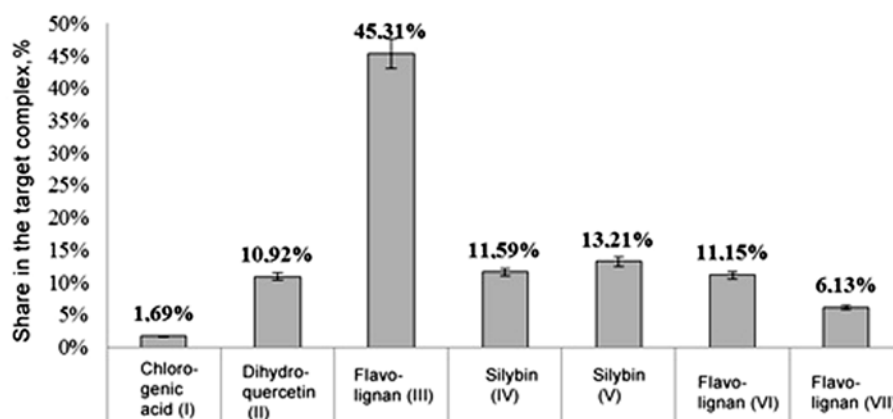


Figure 6 – Percentage parceling of flavonoids and flavolignans in a thick extract of milk thistle fruits

According to the data presented in Table 2 and in Figure 6, the share of silybin is 24.36%, chlorogenic acid – 1.69%, and dihydroquercetin – 10.92%.

CONCLUSION. It has been established that the total output of flavolignans from milk thistle fruits during processing the raw material and the extractant by ultrasound at the stage of soaking increases almost twice as compared to the non-sounded raw material. The maximum amount of flavolignans is extracted when processing the fruits of milk thistle and extractant with ultrasound at the frequency of 20 kHz for 5 minutes. When using ultrasound at a higher frequency or processing for a longer time, the concentration of flavolignans in the extract is slightly reduced. It is pos-

sible that such a decrease in the output of biologically active substances is associated with the destruction of flavolignans with increasing ultrasound frequency and ultrasonic processing time. By the RP-HPLC method it has been established that the thick extract of milk thistle fruits, obtained with the use of ultrasonic processing parameters, contains both the target flavolignan complex (87.39%, silybinin – 24.36%), providing the hepatoprotective effect, and flavonoids – chlorogenic acid (1.69%) and dihydroquercetin (10.92%) exhibiting antioxidant activity. The obtained thick extract is proposed to be used as an active pharmaceutical substance for the production of granules based on methionine and milk thistle flavolignans.

Библиографический список

1. Нерсесов А.В., Калиаскарова К.С., Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А., Джумабаева А.Е., Новицкая М.С., Жанкалова З.М. Характеристика амбулаторных пациентов с заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит, стеатоз печени, заболевания печени, возникшие на фоне сахарного диабета и ожирения), получающих Эссенциале форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – Vol. 9, № 171. – P. 35–50.
2. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 112.
3. Loguercio C., Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World Journal Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, № 18. – P. 2288–2301. DOI: 10.3748/wjg.v17.i18.2288.
4. Куркин В.А. Расторопша пятнистая – источник лекарственных средств // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2003. – Vol. 4, № 37. – P. 27–41.
5. Abouzid SF, Chen SN, Pauli GF Silymarin content in *Silybum marianum* populations growing in Egypt. *Ind Crops Prod.* – 2016. Vol. 83. – P. 729–737. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.12.012.
6. El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M. et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 391–400. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.02.002.
7. Elwekeel A., Elfshawy A., Abouzid S. Silymarin content in *Silybum marianum* fruits at different maturity stages. *Journal of Medicinal Plants Research*. – 2013. – Vol. 7, № 23. P. 1665–1669. DOI: 10.5897/JMPR12.0743.
8. Surai PF Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Antioxidants (Basel)*. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 204–247. DOI: 10.3390/antiox4010204.
9. William CS *Materia Medica for Various Cancers*. Springer Science & Business Media. 2011. P. 408. DOI: 10.1007/978-94-007-1983-5.
10. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.grls.gosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 12.10.2016).
11. Регистр лекарственных средств России. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rlsnet.ru/> (Дата обращения: 12.10.2016).
12. Пат. 2102999 Российская Федерация, МПК А61К35/78, 9/08 Способ получения экстракта расторопши пятнистой / В.А. Куркин, А.А. Лебедев, Е.В. Авдеева, Г.Г. Запесочная, С.В. Первушкин, Л.В. Симерзина, М.В. Булатова (РФ). № 96114047/14; заявл. 10.07.1996; опубл. 27.01.1998. Бюл. № 3 от 27.01.98 г. 6.
13. Пат. 2139724 Российская Федерация, МПК А61К35/78, В01Д11/02 Способ получения экстракта из обезжиренных плодов расторопши пятнистой / В.А. Куркин, А.А. Лебедев, Е.В. Авдеева, Г.Г. Запесочная, Г.В. Симонова, С.В. Первушкин, В.А. Егоров (РФ). №98115072/14; заявл. 03.08.1998; опубл. 20.10.1999. Бюл. № 29 от 20.10.99 г. 6.

14. Пат. 2354396 Российская Федерация, МПК A61K36/185, A61P 1/16 . Способ получения экстракта из обезжиренных плодов расторопши пятнистой / О.К. Антонова (РФ), ЗАО «Вифитех» (РФ) №2008105487/15; заявл. 15.02.200825.; опубл. 10.05.2009. Бюл. № 13. 8.
15. Щекатикина А.С., Власова Т.М., Курченко В.П. Получение биологически активных веществ из семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.)). Труды БГУ. – 2008. – Т.3, – Ч. 1. – С. 218–229.
16. Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Сокольская Т.А. Экспериментальное и клиническое изучение фитопрепаратов из расторопши пятнистой. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. № 4. – С. 36.
17. Наumenко А.Г., Шевченко А.М. Выбор рациональной технологии получения сухого экстракта плодов расторопши пятнистой // Современные проблемы науки и образования. – 2015. № 2–2. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_24921345_12504556.pdf. (дата обращения 27.04.2016).
18. Пат. 2424818 Российская Федерация, МПК A61K36/28, B01D11/02 Способ получения расторопши экстракта сухого / В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, В.М. Рыжов, П.Г. Мизина, Н.Д. Лужнов, П.В. Алексенко, П.Е. Грядунов (РФ). 2009143217/15; заявл. 25.11.2009; опубл. 27.07.2011. Бюл. № 21 от 27.07.2011 г. 6 с.
19. Сафин Р.Р., Назипова Ф.В., Воронин А.Е., Зиятдинов Р.Р. Ультразвуковая экстракция водорастворимых сахаров из древесины в производстве композиционных материалов // Вестник казанского технологического университета. – 2015. – Т. 18, № 16. – С. 188–190.
20. Бекетова Е.В., Пахомов В.П., Нестерова О.В. Совершенствование процесса извлечения флавоноидов из плодов черемухи обыкновенной // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, №6. – С. 33–35.
21. Филоненко Е.С., Зибарева Е.С. Влияние ультразвукового облучения на степень извлечения экдистероидов из растительного сырья // Евразийский союз ученых. – 2015. – Т. 3, № 12. – С. 22–25.
22. Шингисов А.У., Тасполтаева А.Р., Ханжаров Н.С. Исследование состава полифитокомпонента из растений, произрастающих в южных регионах Казахстана // Современные проблемы науки и образования. – 2015. № 5. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21528> (дата обращения: 26.02.2016).
23. Кошелева Е.А. Структурно-функциональная изменчивость *Silubum marianum* (L.) GAERTN в условиях интродукции на Среднем Урале: дис. ... канд. биол. наук / Е.А. Кошелева. Екб. – 2014. – С. 132.
24. Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Boyko N.N., Pisarev D.I., Tsvetkova Z.E. Substantiation of the technology for obtaining an extract from the fruit of blessed milk thistle for a geriatric drug creation. // Drug Invention Today. – 2017. – Vol. 9, №3. – P. 59–64.

References

1. Nersesov AV, Kaliaskarova KS, Raisova AM, Kaybullaeva DA, Dzhumabaeva AE, Novitskaya MS, Zhankalova ZM. Characterization of outpatients suffering from liver conditions (Chronic viral hepatitis, hepatic steatosis, hepatic disease related to diabetes or obesity) managed under real life conditions and receiving a treatment with Essentiale® as an adjunctive treatment to standard care. *Medicine (Almaty)*. 2016; 9(171):35–50. Russian.
2. Okovity SV, Bezborodkina NN, Uleychik SG. *Gepatoprotektory [Hepatoprotectors]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 112. Russian.
3. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World Journal Gastroenterol*. 2011; 17(18):2288–301.
4. Kurkin VA. Rastoropsha pyatnistaya – istochnik lekarstvennykh sredstv [Milk thistle – a source of medicines]. *Chemical-pharmaceutical journal*. 2003; 4(37):27–41. Russian.
5. Abouzid SF, Chen SN, Pauli GF. Silymarin content in *Silybum marianum* populations growing in Egypt. *Ind Crops Prod*. 2016; 83:729–737.
6. El-Kamary SS, Shaddell MD, Abdel-Hamid M. et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. 2010;16(5):391–400.
7. Elwekeel A, Elfishawy A, Abouzid S. Silymarin content in *Silybum marianum* fruit at different maturity stages. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2013; 7(23):1665–1669.
8. Surai PF. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Antioxidants (Basel)*. 2015; 4(1):204–247.
9. William CS. *Materia Medica for Various Cancers*. Springer Science & Business Media. 2011. pp. 408.
10. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv [State Register of Medicines] [cited 2016 Oct 12]. Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/>. Russian.
11. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii [Register of medicines of Russia] [cited 2016 Oct 12]. Available from: <http://www.rlsnet.ru>. Russian.
12. Kurkin VA, Lebedev AA, Avdeeva EV, Zapesochynaya GG, Pervushkin SV, Simerzina LV, Bulatov MV. A method of obtaining an extract of milk thistle. Russian Federation patent №96114047/14. 1998 Jan 27. Russian.
13. Kurkin VA, Lebedev AA, Avdeeva EV, Zapesochynaya GG, Simonova GV, Pervushkin SV, Yegorov VA. The method of obtaining the extract of the fat-free milk thistle fruits. Russian Federation patent №98115072/14. 1999 Oct 20. Russian.
14. Antonova OK The method of obtaining the extract of the fat-free milk thistle fruits. Russian Federation patent №2008105487/15. 2009 May 10. Russian.
15. Schekatikina AS, Vlasov TM, Kurchenko VP. Obtaining biologically active substances from the seeds of milk thistle (*Silybum marianum* (L.)). *Proceedings of the Belarusian State University*. 2008; 3(1):218–29. Russian.
16. Krepkova LV, Shkarenkov AA, Sokolskaya TA. *Ekspperimental'noe i klinicheskoe izuchenie fitopreparatov iz rastoropshi pyatnistoy* [Experimental and clinical study of herbal remedies of milk thistle]. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2008; 4:36. Russian.
17. Naumenko AG, Shevchenko AM. Choice of rational technology of receiving dry extract of fruits of the thistle

- spotty. Modern problems of science and education. 2015; 2(2). [cited 2016 Apr 27]. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22328f>. Russian.
18. Kurkin VA, Avdeeva EV, Ryzhov VM, Mizina PG, Luzhnov ND, Aleksenko PV, Gryadinov PE. The method of obtaining milk thistle dry extract. Russian Federation patent №2009143217/15. 2011 Jul 27. Russian.
 19. Safin RR, Nazipova FV, Voronin AE, Ziatdinov RR. Ul'trazvukovaya ekstraktsiya vodorastvorimykh sakharov iz drevesiny v proizvodstve kompozitsionnykh materialov [Ultrasonic extraction of water-soluble sugars from wood in the production of composite materials]. Herald of Kazan Technological University. 2015;18(16):188–190. Russian.
 20. Beketova EV, Pakhomov VP, Nesterova OV. Sovershenstvovanie protsessa izvlecheniya flavonoidov iz plodov cheremukhi obyknovvennoj [Improving the process of extracting flavonoids from the fruits of bird cherry]. Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal. 2005; 39(6):33–35. Russian.
 21. Filonenko ES, Zibareva ES. Vliyanie ul'trazvukovogo oblucheniya na stepen' izvlecheniya ekdisteroidov iz rastitel'nogo syr'ya [The effect of ultrasonic radiation on the degree of extraction of ecdysteroids from plant materials]. Eurasian Union of Scientists. 2015; 3–7(12):22–25. Russian.
 22. Shingisov AU, Taspoltayeva AR, Khanzharov NS. Issledovanie sostava polifitokomponenta iz rastenij, proizrastayushchikh v yuzhnykh regionakh Kazakhstana [Study of the composition of the polyphyte component from plants growing in the southern regions of Kazakhstan]. Modern problems of science and education. 2015; 5. [cited 2016 Feb 26]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21528>. Russian.
 23. Kosheleva EA. Structural and functional variability of *Silibum marianum* (L.) GAERTN in the conditions of introduction in the Middle Urals [dissertation]. Yekaterinburg; 2014.
 24. Zhilyakova ET, Novikov OO, Boyko NN, Pisarev DI, Tsvetkova ZE. Substantiation of the technology for obtaining an extract from the fruit of blessed milk thistle for a geriatric drug creation. Drug Invention Today. 2017; 9(3):59–64.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Жилиякова Елена Теодоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая технология. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Цветкова Зоя Евгеньевна – ассистент кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая технология. E-mail: tsvetkova_z@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0002-6358-2680.

Писарев Дмитрий Иванович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая химия, фармакогнозия. E-mail: pisarev@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0002-2996-7712.

Бойко Николай Николаевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая технология, фитохимия. E-mail: boykoniknik@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9222-2935.

Тимошенко Елена Юрьевна – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая технология. E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru

Authors

Zhilyakova Elena Teodorovna – PhD (Pharmacy), professor, head of pharmaceutical technology department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical technology. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Tsvetkova Zoya Evgenievna – assistant of the of pharmaceutical technology department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical technology. E-mail: tsvetkova_z@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0002-6358-2680

Pisarev Dmitry Ivanovich – PhD (Pharmacy), associated professor, professor of pharmaceutical chemistry and pharmacognosy department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical analysis, pharmacognosy. E-mail: pisarev@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0002-2996-7712

Boyko Nikolay Nikolaevich – PhD (Pharmacy), associated professor, associated professor of pharmaceutical technology department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical technology, phytochemistry. E-mail: boykoniknik@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9222-2935

Timoshenko Elena Yuryevna – lecturer of pharmaceutical technology department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical technology. E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru

Поступила в редакцию: 15.07.2018
Отправлена на доработку: 14.08.2018
Принята к печати: 10.10.2018

Received: 15.07.2018
Sent back for revision: 14.08.2018
Accepted for publication: 10.10.2018

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРХНЕГО ПРЕДЕЛА АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС

А.В. Воронков, А.С. Лысенко

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11
E-mail: a.s.lysenko@bk.ru

Основной задачей феномена ауторегуляции мозгового кровообращения является поддержание постоянной скорости мозгового кровотока при изменениях системного артериального давления в диапазоне от 50 мм рт. ст. до 150 мм рт. ст. Для изучения данного явления существует два подхода: динамический и статический. Известно, что динамический подход изучения ауторегуляции может при помощи расчетных показателей косвенно охарактеризовать данный феномен, а описанные статические методы только нижний предел ауторегуляции мозгового кровотока. **Целью исследования** явилась разработка метода определения значения давления в точке «срыва» верхнего предела ауторегуляции церебральной гемодинамики. **Материалы и методы.** Эксперимент был выполнен на крысах самцах 200–250 г линии Wistar, содержащихся в стандартных условиях вивария. Суть метода установления верхней точки «срыва» ауторегуляторных механизмов мозгового кровообращения заключается в нагнетании при помощи перистальтического насоса крови из бедренной артерии в обе сонные, контролируя при этом давление и скорость мозгового кровотока. Во избежание потери крови в результате перераспределения кровотока перевязывали наружные сонные артерии. Давление измеряли прямым методом. Так как давление создается сопротивлением сосудов головного мозга, то его можно измерить в месте входа специально смоделированных катетеров в сонные артерии. Скорость мозгового кровотока измеряли ультразвуковым доплерографом, используя программу ММ-Д-К-MinimaxDoppler v.2.1. Для установления возможности использования данного метода в изучение влияния веществ на ауторегуляцию мозгового кровообращения был изучено влияние ницерголина на данный феномен. Препарат вводили в виде суспензии интрагастрально крысам за 1 час до снятия показаний. **Результаты и обсуждение** эксперимента показали, что у интактных крыс точка «срыва» верхнего предела ауторегуляции была зафиксирована на $165,0 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($M \pm m$). Статистическая обработка полученных данных свидетельствует о нормальности распределения полученной выборки и валидности разработанного метода. Введение ницерголина привело к увеличению давления при котором наблюдался «срыв» механизмов ауторегуляции до $181,7 \pm 4,7$ мм рт. ст., что было достоверно выше значений интактной группы. **Заключение.** В результате эксперимента на крысах самцах была разработана валидная методика определения значения кровяного давления в верхней точке «срыва» ауторегуляции церебральной гемодинамики и установлено, что ницерголин сдвигает границу функционирования феномена ауторегуляции к более высоким значениям.

Ключевые слова: ауторегуляции церебральной гемодинамики, верхний предел, динамическая ауторегуляция, статическая ауторегуляция, точка «срыва», ницерголин

Для цитирования:

А.В. Воронков, А.С. Лысенко
МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРХНЕГО
ПРЕДЕЛА АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС.
Фармация и фармакология. 2018;6(5):488-498
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-488-498
© А.В. Воронков, А.С. Лысенко, 2018

For citation:

A.V. Voronkov, A.S. Lyenko
METHOD FOR DETERMINING THE UPPER
LIMIT OF CEREBRAL AUTOREGULATION
IN RATS.
Pharmacy & Pharmacology. 2018; 6(5):488-498 (In Russ)
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-488-498

METHOD FOR DETERMINING THE UPPER LIMIT OF CEREBRAL AUTOREGULATION IN RATS

A.V. Voronkov, A.S. Lysenko

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532
E-mail: a.s.lysenko@bk.ru*

*The main objective of the phenomenon of cerebral autoregulation is to maintain a constant cerebral blood flow rate with changes in systemic arterial pressure in the range of 50 mmHg up to 150 mmHg. To study this phenomenon, there are two approaches: dynamic and static. The dynamic approach is known to the study autoregulation, can indirectly characterize this phenomenon with the help of calculated indicators, and the described static methods can characterize only the lower limit of autoregulation of cerebral blood flow. **The aim** of the study was to develop a method for determining the value of pressure at the “breakdown” point of the upper limit of cerebral hemodynamics autoregulation. **Materials and methods.** The experiment was carried out on male rats of the Wistar line weighing 200–250 g, kept in standard vivarium conditions. The essence of the method of establishing the upper “breakdown” point of the autoregulatory mechanisms of cerebral circulation is pumping blood from the femoral artery to both carotid arteries by means of a peristaltic pump, while controlling the pressure and cerebral blood flow velocity. In order to avoid blood loss as a result of blood flow redistribution, external carotid arteries were ligated. The pressure was measured by the direct method. Since the pressure is created by the resistance of the cerebral vessels, it can be measured at the entrance by specially modeled carotid catheters. Cerebral blood flow velocity was measured by an ultrasound doppler scanner using MDK-Minimax Doppler v.2.1 program. To establish the possibility of using this method in the study of the influence of substances on the autoregulation of cerebral circulation, the effect of nicergoline on this phenomenon was studied. The drug was administered as a suspension intragastrally to rats 1 hour before metering. **The results and discussion** of the experiment showed that in intact rats the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation was recorded at 165.0 ± 3.4 mmHg ($M \pm m$). Statistical processing of the obtained data indicates the normal distribution of the sample and the validity of the developed method. The introduction of nicergoline led to the increase in pressure at which there was a “breakdown” of the autoregulation mechanisms to 181.7 ± 4.7 mmHg, which was significantly higher than the values of the intact group. **Conclusion.** As a result of the experiment on male rats, a valid method was developed for determining the blood pressure value at the highest point of “breakdown” of cerebral hemodynamics autoregulation and it was established that nicergoline shifts the functioning limit of the autoregulation phenomenon to higher values.*

Keywords: cerebral hemodynamic autoregulation, upper limit, dynamic autoregulation, static autoregulation, «breakdown» point, nicergoline

ВВЕДЕНИЕ. Особенностью кровоснабжения головного мозга является феномен ауторегуляции, который играет ключевое значение в поддержание постоянного перфузионного давления в сосудах мозга при изменяющемся системном артериальном давлении в диапазоне от 50 мм рт. ст. до 150 мм рт. ст. [1–4]. Для изучения данного феномена и влияние на него различных лекарственных средств существует два метода: динамический и статический [5, 6]. Динамический метод впервые был описан Rune Aaslid et al. в 1989 году [7]. В дальнейшем время этот метод получил признание ученых всего мира и применяется повсеместно [8–10]. Суть метода заключается в измерении не границ ауторегуляции, а расчетных показателей, характеризующих этот феномен [11]. Примерами могут служить компрессионный тест, ингаляции газами, тест с задержкой дыхания, манжетный тест и т.д. [12–14]. В результате проведения данные манипуляции позволяют математически рассчитать коэффициенты характеризующие состояние системы ауторегуляции церебральной гемодинамики. Статический метод был открыт гораздо раньше динамического, его суть заключается в изучении не пара-

метров, характеризующих систему саморегуляции, а границ, в пределах которых эта система способна функционировать, удовлетворяя потребности головного мозга в кислороде и питательных веществах [15]. Для определения нижнего предела ауторегуляции используются множество методик основанных на снижении артериального давления путем порционного забора крови из системы кровообращения и измерения скорости мозгового кровотока различными методиками: ингаляции закиси азота, водородный клиренс, внутривенное введение радионуклеидов (Xe133), ультразвуковая доплерография, лазерная доплерография и т.д. [16, 17]. Однако современных методов определения верхнего предела ауторегуляции в известной нам литературе обнаружено не было.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – разработка метода определения верхнего предела ауторегуляции церебральной гемодинамики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Разработка метода была проведена на крысах самцах линии Wistar массой 200–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Условия содержания животных соответствовали

требованиям постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Манипуляция с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986) и с учетом Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). Все манипуляции соответствовали национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Метод. Для установления точного значения давления, которое будет соответствовать верхней точке «срыва» ауторегуляции церебральной гемодинамики осуществлялся ряд операционных вмешательств. Крысам под хлоралгидратным наркозом (400 мг/кг) проводили трепанацию черепа в проекции средней мозговой артерии для контроля скорости мозгового кровотока и катетеризировали (катетер Flexicat APREXMED G24) правую бедренную артерию. Затем проводили перевязку обеих наружных сонных арте-

рий, чтобы избежать потери крови во время перераспределения кровотока. При этом обе общие сонные артерии катетеризировали специально смоделированными трубками по направлению к голове. Далее при помощи силиконовой трубки, кранов для инфузионной терапии и мониторинга (Discofix[®]– B|BRAUN) и специально смоделированных муфт соединяли катетер (стоящий в бедренной вене) и трубки (стоящие в сонных артериях). Саму силиконовую трубку пропускали через перистальтический насос Ismatec IP Peristaltic Pump. Вся система трубок заполнялась раствором гепарина (5000 МЕ/мл) в соотношении 1/10 на физиологическом растворе. Таким образом, воспроизведенная система позволяет изменять давление кровотока в сонных артериях, регулируя количество оборотов барабана насоса. А так как давление в системе зависит от сопротивления сосудов головного мозга, то измерить его можно на месте соединения силиконовой трубки и трубок, стоящих в сонных артериях, куда и подключался манометр. Контроль скорости мозгового кровообращения осуществляли при помощи ультразвукового доплерографа, ММ-Д-К-MinimaxDoppler v.2.1. (Санкт-Петербург, Россия). Полученная система позволяет исследователю регулировать давление в сонных артериях, которое не зависит от системного артериального давления, и наблюдать при этом изменения скорости мозгового кровотока (рис.1).

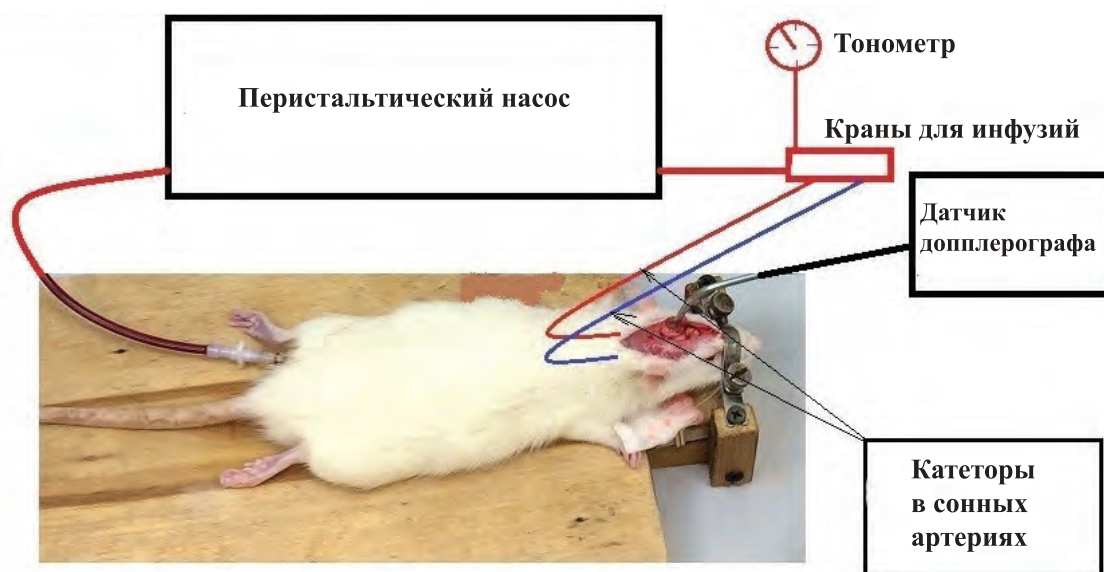


Рисунок 1 – Схема установки для определения верхнего предела ауторегуляции у крыс (фото автора)

Для определения возможности использования данного метода в изучение влияния биологически активных веществ на систему ауторегуляции церебральной гемодинамики было выполнено исследование влияния ницерголина на этот феномен. Ницерголин вводили животным в виде суспензии интрагастрально за 1 час до эксперимента в дозе 10 мг/кг. Выбор препарата был обоснован его влиянием на саморегуляцию мозгового кровообращения согласно литературным данным [18].

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы StatPlus2009.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В результате определения точки «срыва» верхнего предела ауторегуляции по разработанной нами методике мы столкнулись с одной проблемой, даже имея цифровые значения зависимости скорости мозгового кровотока от давления, определить точку верхнего предела ауторегуляции не возможно (таб. 1).

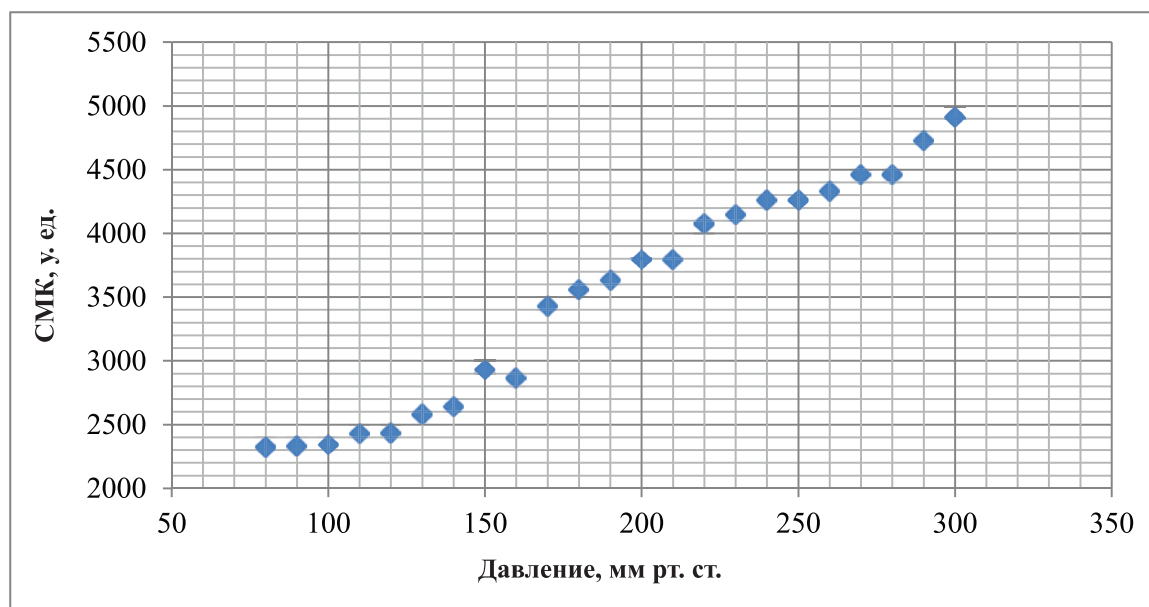
Таблица 1 – Зависимость скорости мозгового кровотока от давления, первичные данные по интактной крысе

Давление, мм рт. ст.	СМК, у.е.	Давление, мм рт. ст.	СМК, у.е.
80	2321	200	3795
90	2331	210	3793
100	2341	220	4074
110	2430	230	4146
120	2433	240	4262
130	2582	250	4262
140	2641	260	4329
150	2930	270	4462
160	2865	280	4462
170	3429	290	4727
180	3561	300	4914
190	3631		

Примечание: СМК – скорость мозгового кровотока

Как видно из таб. 1 однозначно сказать, в какой момент произошел «срыв» ауторегуляторных механизмов нельзя, поэтому нами было решено перейти к графической обра-

ботке (рис. 2), но и этот вариант позволяет лишь определить диапазон значений давления, в котором наблюдается резкое увеличение скорости мозгового кровотока.

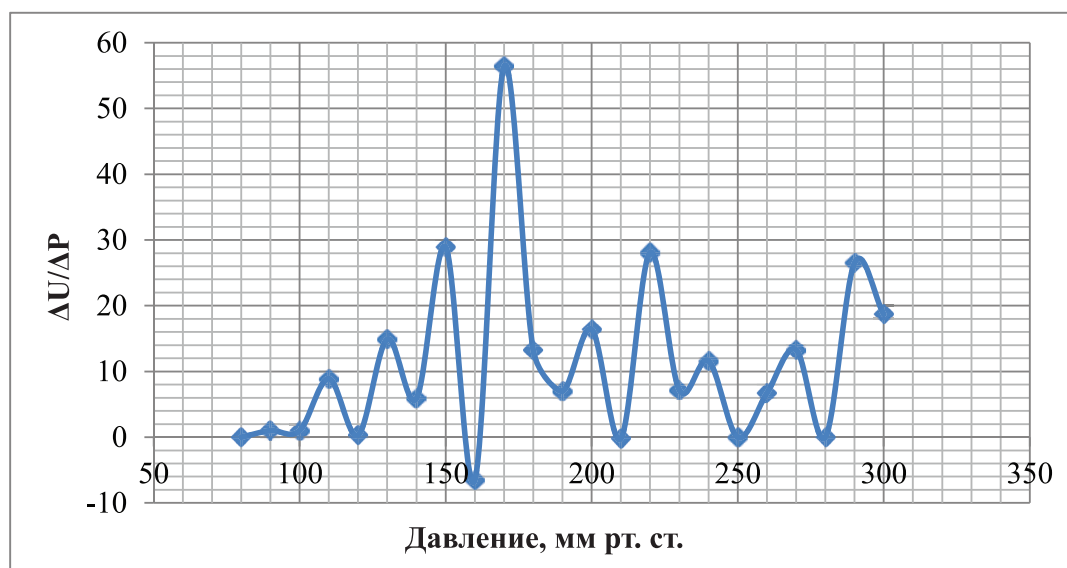


Примечание: СМК – скорость мозгового кровотока

Рисунок 2 – График зависимости скорости мозгового кровообращения от давления у интактного животного

На рис. 2 видно, что точка «срыва» верхнего предела ауторегуляции находится в диапазоне давления от 150 мм рт. ст. до 170 мм рт. ст., что выразилось в резком увеличении скорости мозгового кровотока. Для того, чтобы точно определить значение давления при котором механизмы ауторегуляции не смогли компенсировать увеличивающееся-

ся давление, нами был предложен математический подход. Если применить метод численного дифференцирования функции и по полученным данным построить дифференциальный график, то можно точно определить значение давления в системе, при котором феномен ауторегуляции уже не срабатывает (рис. 3).



Примечание: ΔU – разность между последовательными измерениями СМК;
 ΔP – разность между последовательными точками давления

Рисунок 3 – Дифференциальный график, построенный по первичным данным, полученным от интактной крысы

На рис. 3 видно, что максимальный пик дифференциальной кривой соответствует давлению 170 мм рт. ст.,

таким образом, и точка «срыва» верхнего предела ауторегуляции будет соответствовать этому значению давления.

Таблица 2 – Значения некоторых параметров описательной статистики

Уровень значимости (альфа)	0,5%
Размер выборки	10
Среднее	165,0
Дисперсия	116,666
Стандартное отклонение	10,801
Стандартная ошибка (среднего)	3,415
Коэффициент вариации	0,065
Минимум	150,0
Максимум	180,0
Размах	30,0
Медиана	165,0
Ошибка медианы	1,353
Абсолютное отклонение от медианы (MAD)	15,0
Коэффициент дисперсии (COD)	0,054

В результате статистической обработки данных ($n=10$) было установлено, что у интактных крыс давление, при котором наблюдается «срыв» ауторегуляции церебральной гемодинамики равно $165,0 \pm 3,4$ мм рт. ст.

($M \pm m$), $165,0 \pm 10,8$ ($M \pm \sigma$). Другие показатели описательной статистики обработанных данных свидетельствуют о валидности данного метода (таб. 2) и нормальности распределения данных (таб. 3).

Таблица 3 – Статистические данные о проверке на нормальность распределения

Размер выборки	10	Среднее	165,0
Стандартное отклонение	10,8	Медиана	0,0
	Значение статистики	Уровень значимости	Вывод: (5%)
Критерий Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса	0,0	1,0	Нормальность принята
Критерий Колмогорова-Смирнова/Стифенса	0,0	0,150	Никаких подтверждений против нормальности
Критерий Шапиро-Уилка	0,906	0,258	Нормальность принята

У животных, которые за 1 час до эксперимента получали ницерголин, точка «срыва» верхнего предела ауторегуляции была зафиксирована на $181,7 \pm 4,7$ мм рт. ст. ($M \pm m$, $n = 6$), что было достоверно выше значений у интактных крыс ($P < 0,05$, t -критерий Стьюдента).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, нами была разработана валидная методика для определения точки «срыва» верхнего предела ауторегуляции це-

ребральной гемодинамики у интактных крыс. Данный метод может быть использован для изучения влияния лекарственных средств на этот показатель. Также установлено, что применение ницерголина способствует увеличению значения давления, при котором наблюдается «срыв» ауторегуляции церебральной гемодинамики, т.е. увеличивает широту диапазона давления (до максимально высокого), сохраняя феномен.

INTRODUCTION. A peculiarity of cerebral blood supply is the phenomenon of autoregulation, which plays a key role in maintaining a constant perfusion pressure in the vessels of the brain with varying systemic arterial blood pressure in the range of 50 MmHg up to 150 MmHg [1–4]. To study this phenomenon and the effect of various drugs on it, there are two methods: dynamic and static [5, 6]. The dynamic method was first described by Rune Aaslid et al. in 1989 [7]. Later this method was recognized by scientists all over the world and has been applied everywhere [8–10]. The essence of the method consists in measuring not the limits of autoregulation, but the calculated indices characterizing this phenomenon [11].

There can be the following examples: compression test, gas inhalation, breath hold test, cuff test, etc. [12–14]. As a result of these manipulations, mathematical calculation of the coefficients characterizing the state of the system of cerebral hemodynamics autoregulation is possible. The static method was discovered much earlier than the dynamic one. The essence of this method is to study not the parameters characterizing the self-regulation system, but the limits within which this system is able to function, satisfying the brain's oxygen and nutrient demands [15]. To determine the lower limit of autoregulation, a variety of techniques are used. They are based on lowering blood pressure by dose blood sampling from the circulatory system and measuring the cerebral blood flow velocity by various methods: nitrous oxide inhalation, hydrogen clearance, intravenous injection of radio-nuclides (Xe^{133}), ultrasonic dopplerography, laser dopplerography, etc. [16, 17]. However, modern methods for determining the upper limit of autoregulation have not been found in the literature so far.

THE AIM of the study was to develop a method for determining the upper limit of cerebral hemodynamics autoregulation.

MATERIALS AND METHODS. Animals. The development of the method was carried out on male Wistar rats weighing 200–250 g, kept in standard vivarium conditions. The animal welfare was in compliance with the Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of August 29, 2014 No. 51 “On Approval of JV 2.2.1.3218-14 “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Device, Equipment

and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)”.

Manipulations with experimental animals were carried out in accordance with the generally accepted ethical standards adopted by the European Convention for Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes (1986), taking into account the International Recommendations of the European Convention for the protection of Vertebrate Animals used in experimental studies (1997). All manipulations met the national standard of the Russian Federation GOST R-53434-2009 “Principles of good laboratory practice”.

Method. To establish the exact value of the pressure, which will correspond to the upper point of “breakdown” of cerebral hemodynamic autoregulation, a number of surgical interventions were carried out. The rats under chloral hydrate anesthesia (400 mg / kg) were trepanned in the projection of the middle cerebral artery to control the cerebral blood flow velocity, and then their right femoral artery was catheterized (Flexicat APEXMED G24 catheter). Then both external carotid arteries were ligated to avoid blood loss during the blood flow redistribution. Hereby, both common carotid arteries were catheterized by specially modeled tubes towards the head. Then, the catheter in the femoral vein and the tubes in the carotid arteries were connected by a silicone tube, taps for infusion therapy and monitoring (Discifix– B|BRAUN) and specially modeled couplings. The silicone tube itself was passed through the Ismatec IP Peristaltic Pump peristaltic pump. The whole system of the tubes was filled with the solution of heparin (5000 IU/ml) at the ratio of 1/10 in physiological salt solution. Thus, the reproduced system makes it possible to change the pressure of blood flow in the carotid arteries, adjusting the number of revolutions of the pump drum. And since the pressure in the system depends on the resistance of the vessels of the brain, it can be measured at the junction of the silicone tube and the tubes in the carotid arteries, where the manometer was interconnected. The velocity control of cerebral circulation was carried out by ultrasonic dopplerography, MM-D-K-v MinimaxDoppler.2.1. (St. Petersburg, Russia). The resulting system makes it possible to regulate the pressure in the carotid arteries which does not depend on the system blood pressure, and observe the changes in the velocity of cerebral blood flow (Fig. 1).

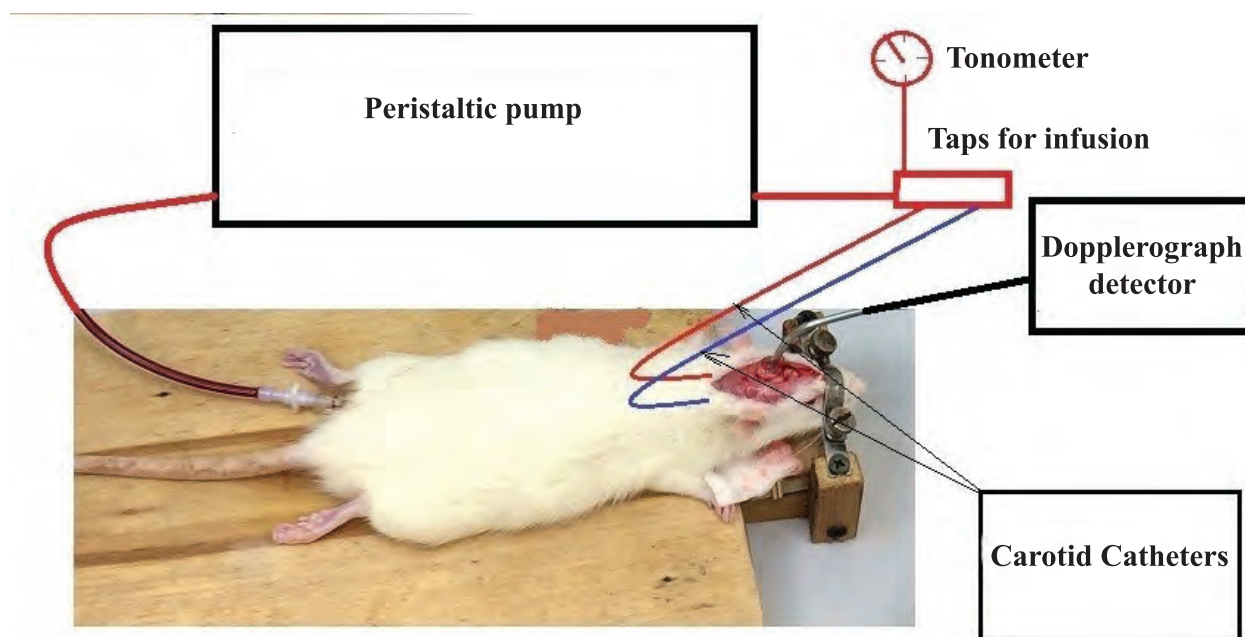


Figure 1 – Installation diagram for determining the upper limit of autoregulation in rats (author photo)

To determine the possibility of using this method in studying the influence of biologically active substances on the system of cerebral hemodynamics autoregulation, a study of the effect of nicergoline on this phenomenon was performed. Nicergolin was administered to the animals as suspension intragastrally 1 hour before the experiment at the dose of 10 mg/kg. The choice of the drug was justified by its effect on the cerebral hemodynamics autoregulation according to the literature data [18].

Statistical data processing. Statistical data processing was performed using StatPlus2009 program.

RESULTS AND DISCUSSION. As a result of determining the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation by our methods, we faced the following problem: even with digital values of the dependence of the cerebral blood flow velocity on pressure, it is not possible to determine the point of the upper limit of autoregulation (Table 1).

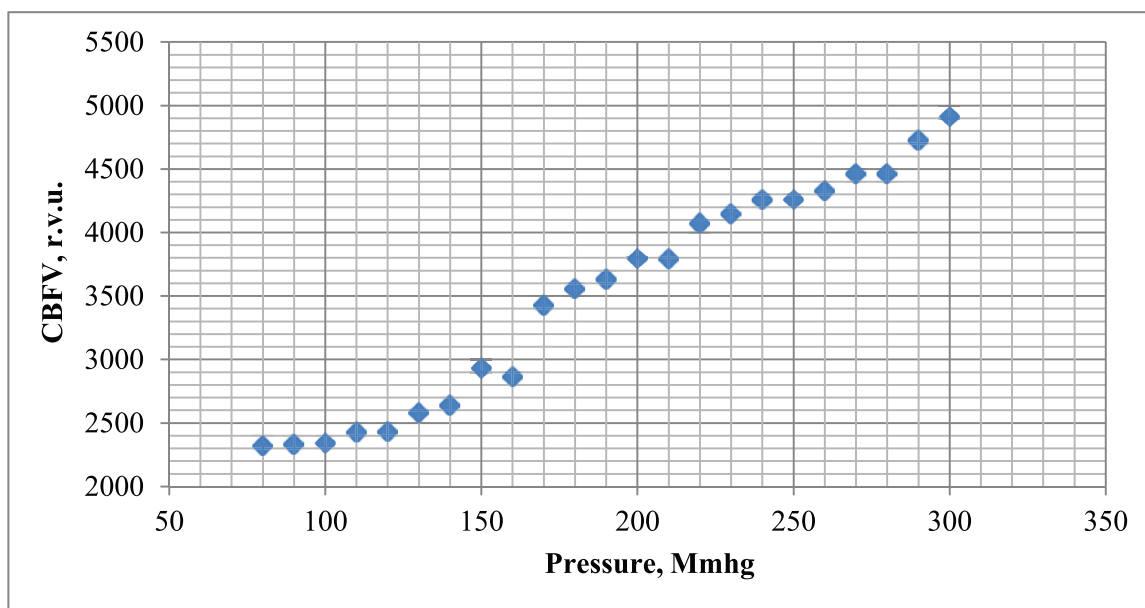
Table 1 – Dependence of cerebral blood flow velocity on pressure, primary data on intact rats

Pressure, mmhg	CBFV, r.v. u.	Pressure, mmhg	CBFV, r.v.u.
80	2321	200	3795
90	2331	210	3793
100	2341	220	4074
110	2430	230	4146
120	2433	240	4262
130	2582	250	4262
140	2641	260	4329
150	2930	270	4462
160	2865	280	4462
170	3429	290	4727
180	3561	300	4914
190	3631		

Notes: CBFV – cerebral blood flow velocity; r.v.u. – relative value units

It is evident from Table 1, that it is impossible to say unambiguously, at what point the “breakdown” of the autoregulatory mechanisms occurred, therefore we decided to switch on to graphical process-

ing (Fig. 2), but this option only makes it possible to determine the range of pressure values in which a sharp increase in cerebral blood flow velocity is observed.

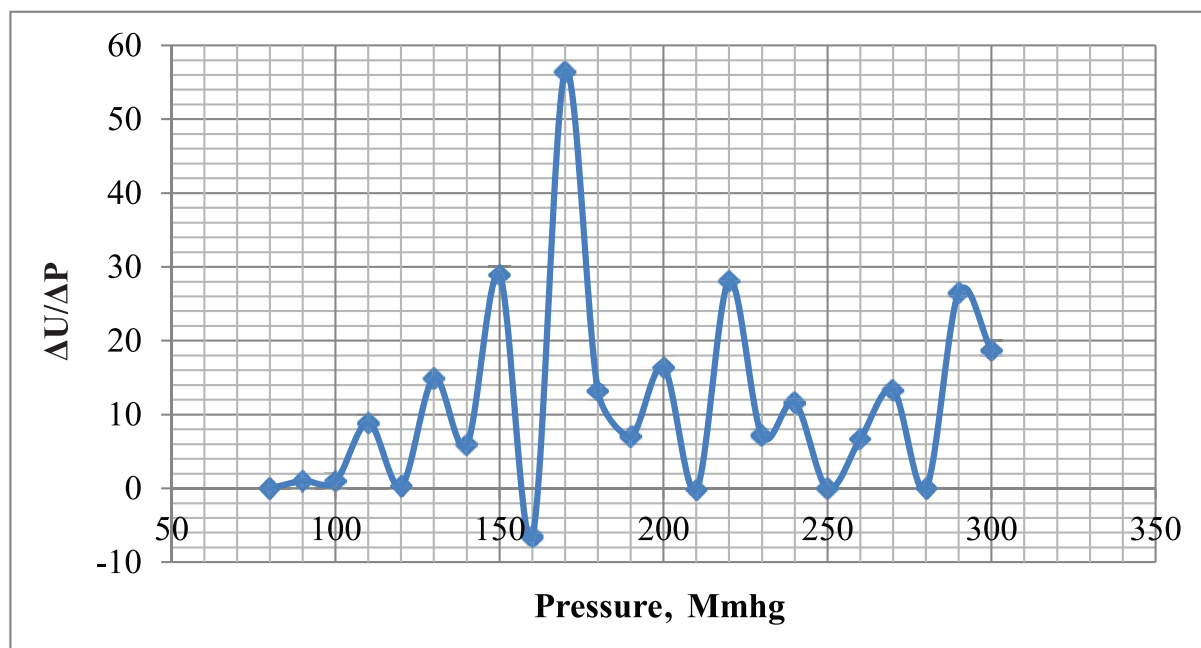


Notes: CBFV – cerebral blood flow velocity; r.v.u. – relative value units

Figure 2 – Diagram of dependence of the cerebral circulation velocity on the pressure in an intact animal

In Figure 2 it can be seen that the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation is in the pressure range from 150 Mmhg. to 170 Mmhg. That was expressed by a sharp increase in the cerebral blood flow velocity. In order to accurately determine the value of pressure at which the mechanisms of autoregulation could not compensate

for the increasing pressure, a mathematical approach was proposed. If we apply the method of numerical differentiation of the function and make up a differential graph from the data obtained, we can accurately determine the pressure value in the system at which the autoregulation phenomenon does not work any longer (Fig. 3).



Notes: ΔU – difference between successive measurements of CBFV; ΔP – difference between successive pressure points

Figure 3 – Differential graph, based on the primary data obtained from an intact rat

In Figure 3 it can be seen that the maximum peak of the differential curve corresponds to the pressure of

170 Mmhg, so the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation will correspond to this pressure value.

Table 2 – Values of some parameters of descriptive statistics

Level of significance (alpha)	0.5%
Sample size	10
Average	165.0
Dispersion	116.666
Standard deviation	10.801
Standard error (average)	3.415
Coefficient of variation	0.065
Minimum	150.0
Maximum	180.0
Swipe	30.0
Median	165.0
Median error	1.353
Median Absolute Deviation from (MAD)	15.0
Coefficient of Dispersion (COD)	0.054

As a result of statistical data processing ($n = 10$), it was found out that in intact rats the pressure at which “breakdown” of cerebral hemodynamics autoregulation is observed, is equal to 165.0 ± 3.4 mmHg

($M \pm m$), $165,0 \pm 10,8$ ($M \pm \sigma$). Other indicators of descriptive statistical processed data show the validity of this method (Table 2) and normality of the data distribution (Table 3).

Table 3 – Statistical data on testing for normality of distribution

Sample size	10	Average	165.0
Standard deviation	10.8	Median	0.0
	Statistics value	Level of significance	Conclusion: 5%
Kolmogorov-Smirnov/ Lilliefors test	0.0	1.0	Normality accepted
Kolmogorov-Smirnov/ /Stephens test	0.0	0.150	No evidence against normality
Shapiro-Wilk test	0.906	0.258	Normality accepted

In animals receiving nicergoline 1 hour before the experiment, the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation was fixed at 181.7 ± 4.7 MmHg ($M \pm m$, $n = 6$), which was significantly higher than the values of intact rats ($P < 0.05$, Student’s t-test).

CONCLUSION. Thus, we have developed a valid method for determining the “breakdown” point of the

upper limit of cerebral hemodynamics autoregulation in intact rats, which can be used to study the effect of drugs on this indicator. It has also been established that the use of nicergoline increases the pressure value at which there is “breakdown” of cerebral hemodynamics autoregulation, i.e. nicergoline increases the breadth of the pressure range (to the highest), at which the phenomenon persists.

Библиографический список

1. Eric C. Peterson, Zhengfeng Wang, Gavin Britz Regulation of Cerebral Blood Flow // International Journal of Vascular Medicine. – 2011. – Vol. 2011, – P. 8. DOI:10.1155/2011/823525.
2. Черток В.М., Коцюба А.Е. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. №2. – С. 17–26.
3. Воронков А.В., Лысенко А.С., Бандура А.Ф. Влияние новых производных пиримидин-4-она на показатели ауторегуляции мозгового кровообращения и вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга крыс на фоне хронической гемической гипоксии // Анализ риска здоровью. – 2018. №1. – С. 98–103. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.11.
4. Воронков А.В., Лавинский Н.Г., Арлыт А.В., Лысенко А.С. Оценка ауторегуляции церебральной гемодинамики у крыс самок при эндотелиальной дисфункции, вызванной недостаточностью половых гормонов // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №3. – С. 107–111.
5. Strebel S. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia // Anesthesiology. – 1995. – Vol. 83, №1. – P. 66–76.
6. Tiecks F. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements // Stroke. – 1995. – Vol. 26, №6. – P. 1014–19.
7. Aaslid R. Cerebral autoregulation dynamics in humans // Stroke. – 1989. – Vol. 20, №1. – P. 45–52.
8. Семенютин В.Б. Печиборщ Д.А., Алиев В.А. Оценка динамической ауторегуляции мозгового кровотока с помощью передаточной функции // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 2, № 42. – С. 86–98.

9. Hlatky, R. Analysis of dynamic autoregulation assessed by the cuff deflation method // *Neurocrit. Care.* – 2006. – Vol. 4, №2. – P. 127–132. DOI: 10.1385/NCC:4:2:127.
10. Newell, D. Effect of transient moderate hyperventilation on dynamic cerebral autoregulation after severe head injury // *Neurosurgery.* – 1996. – Vol. 39, №1. – P. 35–43.
11. Гайдар Б.В., Свистов Д.В., Храпов К.Н. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2000. № 6. – С. 38–41.
12. Семенютин В.Б., Алиев В.А. Современные методы оценки ауторегуляции мозгового кровотока // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* – 2011. – Т. 10, №4 (40). – С. 13–27.
13. Ekström-Jodal B, Häggendal E, Linder LE, Nilsson NJ. Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs. *Eur Neurol.* – 1971. – Vol. 6, № 1. – P. 6–10. DOI: 10.1159/000114457.
14. Enevoldsen, E. Autoregulation and CO₂ responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury // *Neurosurg.* – 1978. – Vol. 48, №5. – P. 689–703. DOI: 10.3171/jns.1978.48.5.0689.
15. Александрин В.В. Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и в период постишемической гипоперфузии // *Патогенез.* – 2012. – Т. 10. № 1. – С. 27–30.
16. Погорельный В.Е. Гаевый М.Д., Арлыт А.В., Давидов Е.Р., Гацура В.В. Влияние препаратов цитохрома С на ауторегуляцию мозгового кровотока в условиях ишемии мозга // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1996. №5. – С. 18–20.
17. Лысенко А.С. Изучение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях экспериментально смоделированного срыва ауторегуляции // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины Материалы 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолГМУ с международным участием. Волгоград. 2014. С. 32–33.
18. Онбыш Т.Е. Погорельный В.Е., Макарова Л.М., Слюнькова Н.Е. Влияние ницерголина на ауторегуляторные реакции сосудов мозга при реперфузионных нарушениях мозгового кровообращения / Онбыш Т.Е. // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции.* – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2005. – Вып. 60. – С. 401–402.

References

1. Eric C. Peterson, Zhengfeng Wang, Gavin Britz Regulation of Cerebral Blood Flow. *International Journal of Vascular Medicine.* 2011. Vol. 2011, Article ID 823525, P. 8. DOI:10.1155/2011/823525.
2. Chertok VM, Kocyuba AE. Ehndotelialnyj (intimalnyj) mekhanizm reguljacii mozgovojo gemodinamiki transformacija vzglyadov [Endothelial (intimal) mechanism of of cerebral hemodynamics regulation: changing views]. *Pacific medical journal.* 2012; 2:17–26. Russian.
3. Voronkov AV, Lysenko AS, Bandura AF. Vliyanie novyh proizvodnyh pirimidin-4-ona na pokazateli autoreguljacii mozgovogo krovoobrashcheniya i vazodilatirovushchuyu funkciu ehndoteliya sosudov golovnogogo mozga krysa na fone hronicheskoj gemicheskoj gipoksii [Influence exerted by new pyrimidine derivatives on cerebral circulation auto-regulation and vasodilating function of vessels endothelium in rats' brains under chronic hemic hypoxia]. *Health Risk Analysis.* 2018; 1:98–103. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.11. Russian.
4. Voronkov AV, Lavinskij NG, Arlt AV, Lysenko AS. Ocenka autoreguljacii cerebralnoj gemodinamiki u kryssamok pri ehndotelialnoj disfunkcii vyzvannoj nedostatochnostyu polovyh gormonov. [Assessment of cerebral haemodynamic autoregulation of female rats in condition of endothelium dysfunction caused by insufficiency of reproductive hormones]. *The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium».* 2016; 18(3): 107–111. Russian.
5. Strebel S. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology.* – 1995; 83(1):66–76.
6. Tiecks F. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke.* 1995; 26(6):1014–19.
7. Aaslid R. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989; 20(1):45–52.
8. Semenytin VB, Pechiborshch DA, Aliyev VA. Otsenka dinamicheskoy autoreguljatsii mozgovogo krovotoka s pomoshchyu peredatochnoj funktsii [Evaluation of dynamic autoregulation of cerebral blood flow using the transfer function]. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2013; 2(42):86–98.
9. Hlatky R. Analysis of dynamic autoregulation assessed by the cuff deflation method. *Neurocrit. Care.* 2006; 4(2):127–132.
10. Newell, D. Effect of transient moderate hyperventilation on dynamic cerebral autoregulation after severe head injury. *Neurosurgery.* 1996; 39(1):35–43.
11. Gajdar BV, Svistov DV, Hrapov KN. Polukolichestvennaya ocenka autoreguljacii krovosnabzheniya golovnogogo mozga v norme. [Semi-quantitative assessment of autoregulation of the blood supply to the brain is normal]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2000; 6: 38–41. Russian.
12. Semenytin VB, Aliyev VA. Sovremennye-metody-ocenki-autoreguljacii-mozgovogo-krovotoka [Modern methods of cerebral autoregulation assessment]. *Regional circulation and microcirculation.* 2011; 10(4): 13–27. Russian.

13. Ekström-Jodal B, Häggendal E, Linder LE, Nilsson NJ. Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs. *Eur Neurol.* 1971; 6(1):6–10. DOI: 10.1159/000114457.
14. Enevoldsen, E. Autoregulation and CO₂ responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *Neurosurg.* 1978; 48(5):689–703.
15. Aleksandrin VV. Autoregulyaciya mozgovogo krovotoka v norme i v period postishemicheskoy gipoperfuzii [Autoregulation of cerebral blood flow in normal and during postischemic hypoperfusion]. *Pathogenesis.* 2012; 10(1):27–30. Russian.
16. Pogorelyj VE, Gaevyj MD, Arlt AV, Davidov ER, Gacura VV. Vliyanie-preparatov-citohroma-s-na-autoregulyaciya-mozgovogo-krovotoka-v-usloviyah-ishemii-mozga [Effect of cytochrome C preparations on cerebral blood flow autoregulation under conditions of cerebral ischemia]. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 1996; 5: 18–20. Russian.
17. Lysenko AS. Izuchenie vazodilatoruyushchej funkcii ehndoteliya sosudov golovnog mozga kryz v usloviyah ehksperimentalno smodelirovannogo sryva autoregulyacii [Study of the vasodilating function of the endothelium of the vessels of the brain of rats under conditions of an experimentally modeled breakdown of autoregulation]. *Experimental and Clinical Pharmacology.* In the collection: Actual problems of experimental and clinical medicine. Materials of the 72nd open scientific-practical conference of young scientists and students of VolgSMU with international participation. 2014. p. 32–33. Russian.
18. Onbysh TE, Pogorelyi VE, Makarova LM, Slyun'kova NE. Vliyanie nitsergolina na autoregulyatornye reaktsii sosudov mozga pri gipoperfuzionnykh narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya [Impacts exerted by Nicergoline on cerebral vessels auto-regulatory functions under hypoperfusional disorders in cerebral circulation]. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmatsevticheskoi produktsii: sbornik nauchnykh trudov* [Development, examination, and marketing of new pharmaceuticals: scientific works collection]. Pyatigorsk, Pyatigorskaya GFA Publ., 2005, Vol. 60, pp. 401–402 (in Russian).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротективной активностью; разработка путей фармакологической коррекции состояний, возникающих у лиц, испытывающих постоянное экстремальное физическое и психоэмоциональное напряжение, в том числе в спорте высоких достижений; правовые аспекты спортивной медицины; инновационные подходы в сфере постдипломного образования специалистов. ORCID: 0000-0001-6638-6223. E-mail: prohor.77@mail.ru

Лысенко Александр Сергеевич – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: мозговое кровообращение, эндотелиальная дисфункция. E-mail: a.s.lysenko@bk.ru

Authors

Voronkov Andrey Vladislavovich – Doctor of Sciences (Medicine), docent, head of the Department of pharmacology with a course of clinical pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: search for substances with endothelioprotective activity; development of ways of pharmacological correction of conditions arising in individuals experiencing constant extreme physical and psychoemotional stress, including sports of high achievements; legal aspects of sports medicine; innovative approaches in the sphere of postgraduate education specialists. ORCID: 0000-0001-6638-6223. E-mail: prohor.77@mail.ru

Lysenko Alexander Sergeyevich – postgraduate student of the Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Medical Education VolgSMU of the Russian Ministry of Health. Research interests: cerebral circulation, endothelial dysfunction. E-mail: a.s.lysenko@bk.ru

Поступила в редакцию: 03.09.2018
Принята к печати: 09.10.2018

Received: 03.09.2018
Accepted for publication: 09.10.2018

