

2019 Том / Volume VII

№ 2

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

Научно-практический журнал
**ФАРМАЦИЯ И
ФАРМАКОЛОГИЯ**

Периодичность 6 номеров в год

Том 7, Выпуск 2, 2019

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

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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 Ивона 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

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 перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), РИНЦ, eLibrary, ВИНИТИ, РГБ, Киберленинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), 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, 2019

© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 2019

© Авторы, 2019

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Volume VII, Issue 2, 2019

The mass media registration certificate:

ПИ №ФЦ77–67428 or 13.10.2016

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov PhD (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Editorial Board

Pharmacognosy, Botany

Vladimir A. Kurkin PhD (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

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

Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Elena I. Sakanyan PhD (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Pharmaceutical and Toxicological Chemistry / Information Technologies in Pharmacy

Iwona Wawer PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Pharmacology and Clinical Pharmacology

Roman A. Khanfer`yan 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

Igor A. Narkevich 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

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 Higher Attestation Commission, Russian citation database, eLibrary, ARISTI

(All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), 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.

© Volgograd State Medical University, 2019

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2019

©Authors, 2019

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS**Оригинальные статьи / Research Articles****Фармацевтическая и токсикологическая химия / Pharmaceutical and Toxicological Chemistry**

<i>С.С. Катаев, О.Н. Дворская, М.А. Гофенберг</i>	<i>S.S. Kataev, O.N. Dvorskaya, M.A. Gofenberg</i>
ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ КАННАБИМИМЕТИКА MDMB(N)-073F В МОЧЕ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС- СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ70	IDENTIFICATION OF CANNABIMIMETIC MDMB(N)-073F METABOLITES IN URINE BY METHOD OF GAS CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION70

Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology

<i>Н.В. Авдеева</i>	<i>N.V. Avdeeva</i>
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАПИТАЛАМА НА ОКСОТРЕМОРИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТРЕМОР84	STUDY OF RAPITALAM INFLUENCE ON OXOTREMORINE-INDUCED TREMOR84
<i>М.П. Ефремова</i>	<i>M.P. Efremova</i>
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЖИРНОГО МАСЛА ИЗ СЕМЯН ЧЕРНУШКИ ДАМАССКОЙ (NIGELLA DAMASCENA L.) НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ90	EFFECT OF FATTY OIL EXTRACT FROM SEEDS OF NIGELLA DAMASCENA L. ON LIPID SPECTRUM IN RATS WITH SIMULATED DYSLIPIDEMIA90
<i>Т.В. Тимченко, В.Е. Погорельый, А.В. Воронков, Л.М. Макарова, Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев, А.И. Медвецкий, А.Ю. Платонова</i>	<i>T.V. Timchenko, V.E. Pogorelyi, A.V. Voronkov, L.M. Makarova, L.I. Scherbakova, V.A. Kompantsev, A.I. Medvetskiy, A.Y. Platonova</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОЧАСТИЦ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ОСНОВЕ ПОЛИ-DL-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА В СРАВНЕНИИ С ПЕНТОКСИФИЛЛИНОМ97	EXPERIMENTAL STUDY OF ANTI-THROMBOTIC ACTIVITY OF PENTOXYPHILLIN MICROPARTICLES: BASED ON POLY-DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE IN COMPARISON WITH PENTOXYPHILLIN97

Организация и экономика фармацевтического дела / Organization and Economy of Pharmacy

<i>О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз</i>	<i>O.A. Ryzhova, T.L. Moroz</i>
РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА 2013–2018 ГОДЫ105	RESULTS OF IMPORT SUBSTITUTION ANALYSIS OF ANTI-CANCER MEDICATIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION (2013–2018)105

Юбилей / Anniversaries

<i>В.О. Козьминых, Е.Н. Козьминых</i>	<i>V.O. Kozminykh, E.N. Kozminykh</i>
К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА О.К. КОЗЬМИНЫХ112	TO THE 100TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR O.K. KOZMINYKH112

УДК 340.67:543.51/.544.43:615.074



ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ КАННАБИМИМЕТИКА MDMB(N)-073F В МОЧЕ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

С.С. Катаев¹, О.Н. Дворская², М.А. Гофенберг^{3,4,5}¹Государственное казенное учреждение особого типа Пермского края

«Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»

614077, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Старцева, 61

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская

государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, 2

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области

«Областная наркологическая больница»

620030, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Халтурина, 44А

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области

«Свердловская областная клиническая психиатрическая больница»,

620034, Свердловская область, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 8 км.

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

E-mail: dvoksnik@gmail.com

Поступила в редакцию: 15.04.2019

Принята к печати: 30.04.2019

В начале 2019 года в ряде областей Российской Федерации появился новый представитель синтетических каннабимиметиков группы метилбутаноатиндазолкарбоксамидов – MDMB(N)-073F. Особенности фармакологического действия, клиническая картина отравлений MDMB(N)-073F не изучены, психоактивные эффекты, производимые MDMB(N)-073F, являются неисследованными. В этой связи изучение метаболизма нового каннабимиметика является важным аспектом в установлении факта приема MDMB(N)-073F при экспертных исследованиях биологических объектов.

Цель исследования – выявление метаболитов синтетического каннабимиметика MDMB(N)-073F в реальных образцах мочи с использованием твердофазной экстракции (ТФЭ) и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС).

Материалы и методы. 10 образцов мочи были собраны в период с 15 по 29 марта 2019г. 8 проб мочи были доставлены из кабинетов медицинского освидетельствования г. Екатеринбурга и Свердловской области от лиц, освидетельствуемых на состояние опьянения; 2 образца мочи были получены от пациентов Свердловского областного центра острых отравлений при поступлении в токсико-реанимационное отделение с предварительным диагнозом «острое отравление синтетическими каннабимиметиками». В исследовании для подготовки проб применялись патроны для ТФЭ SampliQ EVIDEX – 200 мг – 3 мл (Agilent, США), для ферментативного гидролиза использовалась β-глюкуронидаза, Type HP-2, From Helix Pomatia, 100000 ЕД/мл (Sigma-ALDRICH CHEMI, Германия), в качестве инструментального метода анализа – газовая хроматография – масс-спектрометрия с использованием газового хроматографа Agilent 7820 с масс-селективным детектором Agilent 5975 (Agilent, США).

Результаты и обсуждение. Описаны метаболиты, позволяющие установить факт употребления каннабимиметика MDMB(N)-073F в процедуре скрининга мочи на наличие наркотических и лекарственных веществ с применением методов твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Выполнена идентификация основных метаболитов MDMB(N)-073F в моче потребителей курительных смесей. Установлено, что метаболизм MDMB(N)-073F, главным образом, обусловлен гидролизом сложноэфирной группы, гидроксигированием, окислительным дефторированием и N-деалкилированием; большая часть образующихся метаболитов выводится с мочой в конъюгированном виде.

Заключение. Получены газохроматографические и масс-спектрометрические характеристики некоторых производных основных метаболитов нового синтетического каннабимиметика MDMB(N)-073F, которые могут быть полезны в практике судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

Ключевые слова: MDMB(N)-073F, каннабимиметики, метаболизм, ферментативный гидролиз, твердофазная экстракция, газовая хроматография – масс-спектрометрия

Для цитирования: С.С. Катаев, О.Н. Дворская, М.А. Гофенберг. Идентификация метаболитов каннабимиметика MDMB(N)-073F в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Фармация и фармакология*. 2019;7(2): 70-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-70-83

© С.С. Катаев, О.Н. Дворская, М.А. Гофенберг, 2019

For citation: S.S. Kataev, O.N. Dvorskaya, M.A. Gofenberg. Identification of cannabimimetic MDMB(N)-073F metabolites in urine by method of gas chromatography with mass spectrometric detection. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(2): 70-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-70-83

IDENTIFICATION OF CANNABIMIMETIC MDMA(N)-073F METABOLITES IN URINE BY METHOD OF GAS CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION

S.S. Kataev¹, O.N. Dvorskaya², M.A. Gofenberg^{3,4,5}

¹ Perm Regional Bureau of Forensic-Medical Expertise
61, Startsev Str, Perm, Russia, 614077

² Perm State Pharmaceutical Academy
2, Polevaya Str., Perm, Russia, 614990

³ Regional Narcological Hospital
144 A, Khalturin Str., Yekaterinburg, Russia, 620030

⁴ Regional Clinical Psychiatric Hospital
8 km, Sibirsky Trakt, Yekaterinburg, Russia, 620034

⁵ Ural State Medical University
3, Repin Str., Yekaterinburg, Russia, 620028

E-mail: dvoksnik@gmail.com

Received: 15.04.2019

Accepted for publication: 30.04.2019

Background. At the beginning of 2019, the use of a new representative of synthetic cannabimimetics of the methylbutanoate indazole carboxamides group, MDMA(N)-073F, was recorded in a number of regions in the Russian Federation. Characteristic features of the pharmacological effect, the clinical picture of MDMA(N)-073F poisoning have not been studied, the psychoactive effects produced by MDMA(N)-073F remain unexplored. In this regard, the study of the new cannabimimetic metabolism is an important aspect in establishing the fact of taking MDMA(N)-073F during expert studies of biological objects.

The aim of the research is identifying metabolites of synthetic MDMA(N)-073F cannabimimetics in real urine samples using solid-phase extraction (SPE) and gas chromatography (GC) with mass spectrometric detection (GC-MS).

Materials and methods. 10 urine samples were collected from March 15 to March 29, 2019. 8 urine samples were taken from the medical examination offices of the city of Yekaterinburg and the Sverdlovsk region from the persons examined for intoxication; 2 urine samples were obtained from the patients of the Sverdlovsk regional center of acute poisoning upon enrolment to the toxic-intensive care unit with a preliminary diagnosis of "acute poisoning by synthetic cannabimimetics". In the research, SampliQ EVIDEX-200 mg – 3 ml (Agilent, USA) cartridges were used for the sample preparation; β -glucuronidase Type HP-2, From Helix Pomatia, 100000 U/ml (Sigma-ALDRICH CHEMI, Germany) was used for enzymatic hydrolysis. Gas chromatography – mass spectrometry with the use of Agilent 7820 gas chromatograph with Agilent 5975 mass selective detector (Agilent, USA) was used as an instrumental method of the analysis.

Results. The metabolites that make it possible to establish the fact of taking MDMA(N)-073F cannabimimetics via urine screening procedure to detect the presence of narcotic and medicinal substances with the use of solid-phase extraction and gas chromatography methods with mass spectrometry, have been described. The major metabolites MDMA(N)-073F in the urine of smoking mixtures consumers have been identified. The metabolism of MDMA(N)-073F has been found to be mainly due to hydrolysis of the ester group, hydroxylation, oxidative defluorination and N-dealkylation. Most of the resulting metabolites are excreted in the urine in the conjugated form.

Conclusion. Gas chromatographic and mass spectrometric characteristics of some derivatives of the main metabolites of the new synthetic MDMA(N)-073F cannabimimetic have been obtained. This data can be used in the practice of forensic chemical and chemical toxicological analysis.

Keywords: MDMA(N)-073F, cannabimimetics, metabolism, enzymatic hydrolysis, solid-phase extraction (SPE), gas chromatography – mass spectrometry

ВВЕДЕНИЕ

Законодательные усилия в области контроля за оборотом наркотических средств и психотропных веществ, предпринимаемые в последние годы, сократили масштабы появления серий новых «дизайнерских наркотиков», но тенденция к периодическому появлению новых представителей синтетических каннабимиметиков сохраняется. Синтетические каннабимиметики (СК) являются наиболее разнообразно представленной группой психоактивных веществ на

рынке нелегального оборота наркотических средств. За несколько последних лет сменилось несколько «поколений» синтетических каннабимиметиков.

Так, по химической структуре большинство СК, выявленных в 2014-2015 годах, входило в группы нафтоиндолов, 1-амино-1-оксобутаниндазолкарбоксамидов и метилбутаноатиндазолкарбоксамидов [1].

В начале 2019 года в ряде субъектов Российской Федерации появился новый представитель

СК группы метилбутаноатиндазолкарбоксаминов – MDMB(N)-073F, являющийся 4-фторпроизводным ранее встречавшегося MDMB(N)-073 [2].

СК MDMB(N)-073F согласно Постановлению Правительства РФ № 1097 (от 12 октября 2015 года) подпадает под действие перечня I списка наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров [3]. Исходя из химической структуры, MDMB(N)-073F является производным 2-(1-бутил-1H-индазол-3-карбоксамино)уксусной кислоты.

Особенности фармакологического действия, клиническая картина отравлений MDMB(N)-073F не изучены, психоактивные эффекты, производимые MDMB(N)-073F являются неисследованными. В этой связи изучение метаболизма нового каннабимиметика представляется актуальным в практике экспертных учреждений, осуществляющих химико-токсикологический и судебно-химический анализ объектов.

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ является выявление метаболитов синтетического каннабимиметика MDMB(N)-073F в реальных образцах мочи с использованием твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оборудование

- Газовый хроматограф – *Agilent 7820* (капиллярная колонка HP-5MS с внутренним диаметром 0,25 мм, длиной 30 м, толщиной пленки 0,25 мкм (*Agilent*, США);
- масс-селективный детектор *Agilent 5975* (*Agilent*, США);
- система с вакуумной камерой (12 позиций) (*Supelco*);
- насос низкого вакуума *KNF lab LABOPORT* (Франция);
- термоблок ПЭ-4030 (ОАО «Экрос», Россия);
- одноканальный испаритель ПЭ-2300 (ОАО «Экрос», Россия);
- микровстряхиватель ПЭ-2 (ОАО «Экрос», Россия);
- бытовая микроволновая печь *Supra MWS-1824SW* (Россия);
- патроны для ТФЭ *SampliQ EVIDEX* – 200 мг – 3 мл (*Agilent*, США);
- полуавтоматические пипетки-дозаторы (для отбора объемов жидкостей: 4–40, 40–200 мкл и 0,2–1, 1–5 мл).

Материалы

Бис-триметилсилил-трифторацетамид (BSTFA), содержащий 1% триметилхлорсилана; β-глюкуронидаза, *Type HP-2, From Helix Pomatia*, 100000 ЕД/мл (*Sigma-ALDRICH CHEMI*, Германия). Используемые в исследовании реактивы и растворители марки «х.ч.». Хранение проб мочи до исследования осуществляли при + 4°C.

Подготовка проб

10 образцов мочи были собраны в период с 15 по 29 марта 2019 г. 8 проб мочи были доставлены из кабинетов медицинского освидетельствования г. Екатеринбурга и Свердловской области от лиц, освидетельствуемых на состояние опьянения; 2 образца мочи были получены от пациентов Свердловского областного центра острых отравлений при поступлении в токсико-реанимационное отделение с предварительным диагнозом «острое отравление синтетическими каннабимиметиками». Подготовка образцов мочи с применением ферментативного гидролиза: к пробам мочи объемом по 1 мл прибавляли по 50 мкл спиртовых растворов внутренних стандартов: этилморфина гидрохлорида (0.02 мг/мл), *N*-этилбензиламина (0.01 мг/мл) и гексенала (0.2 мг/мл). Далее для одной параллели образцов мочи проводили предварительную подготовку образцов с применением ферментативного гидролиза. К пробе мочи прибавляли 250 мкл 1/15M фосфатного буфера pH 6 и 50 мкл β-глюкуронидазы, флакон укупоривали и выдерживали при 45°C в течение 2 часов.

К образцам мочи без гидролиза и после гидролиза прибавляли 2 мл 1/15 М фосфатного буфера (pH 4.8). Содержимое флаконов центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, центрифугат отделяли от осадка.

Для экстракции использовали патроны для ТФЭ *SampliQ EVIDEX* (200 мг/3 мл) со смешанной фазой. Кондиционирование сорбента осуществляли путем последовательного пропускания через картридж 2 мл 95% этанола и 2 мл 1/15 М фосфатного буфера (pH 4.8). Далее загружали образец со скоростью 1 мл/мин. Промывку проводили последовательно: 1 мл 1/15 М фосфатного буфера (pH 4.8) и 1 мл 10% этанола. Сушку патрона производили под вакуумом в течение 20 минут. Элюат I получали двукратным пропусканием через патрон смеси *n*-гексан–этилацетат (2:1) по 2 мл. Элюат II - двукратным пропусканием через патрон смеси дихлорметан-2-пропанол – 25% аммиак (2:1:0.1) по 2 мл. Элюаты I и II испаряли в токе азота при 45°C.

Дериватизация и исследование

Метилирование

К сухому остатку элюата I прибавляли 500 мкл безводного ацетона, 40 мкл йодистого метила и 20–25 мг безводного карбоната калия, герметично закрывали и нагревали при 60°C в течение 60 минут в термоблоке. Флакон охлаждали, отбирали жидкую фракцию реакционной смеси, переносили в чистую виалу и испаряли в токе азота при 40°C. Сухой остаток растворяли в 100 мкл безводного этилацетата и 1 мкл вводили в испаритель газового хроматографа.

Ацетилирование

К сухому остатку элюата II или элюата I (последний после процедуры метилирования) прибавляли 40

мкл безводного пиридина и 60 мкл уксусного ангидрида (замывая стенки виалы), виалу плотно закупоривали и обрабатывали микроволновым излучением в СВЧ-печи с мощностью 560 Вт в течение 5 минут. После охлаждения флакон вскрывали и выпаривали избыток реагентов в токе азота (не выше 40°C). Сухой остаток растворяли в 100 мкл безводного этилацетата и 1 мкл вводили в испаритель газового хроматографа.

Получение триметилсилиловых эфиров

К сухому остатку элюата I или II прибавляли 100 мкл BSTFA, содержащего 1% триметилхлорсилана, герметично закрывали, перемешивали на микровстряхивателе и нагревали при 80°C в течение 60 минут в термоблоке. Виалу охлаждали и 2 мкл вводили в испаритель газового хроматографа.

Режим работы газового хроматографа с масс-селективным детектором

Скорость потока газа-носителя (гелий) через колонку 1.5 мл/мин, режим работы split/splitless (деление потока 15:1, с задержкой включения 1 мин после ввода пробы). Температура испарителя хроматографа и интерфейса детектора задавалась 250 и 280°C. Температура колонки: начальная 70°C в течение 2 мин и прогрев до 280°C со скоростью программирования 20 град/мин, выдержка при конечной температуре 8 мин.

Напряжение на умножителе масс-селективного детектора устанавливали равной величине автоматической настройки детектора. Регистрация масс-спектров для ацетильных и метильных производных в режиме полного сканирования ионов в интервале масс 42–450 а.е. Регистрация масс-спектров триметилсилильных производных в режиме полного сканирования ионов в интервале масс 43–650 а.е.

Обработку хроматограмм с целью идентифика-

ции компонентов проб проводили с использованием программ *MSD ChemStation E.02.01.1177 (Agilent)* и *AMDIS (The Automatic Mass Spectral Deconvolution and Identification System, NIST)*.

Степень конъюгирования метаболитов MDMB(N)-073F определяли для их метиловых эфиров по отношению площади пиков иона с величиной m/z : для M1 и артефакт M4 – 219, M2 – 249, M3 – 159, M5 – 245, M6 – 235, M7 и M9 – 189, M8 – m/z 217 и площади пика иона m/z 235 для *N*-метилгексенала (внутренний стандарт) в элюате I мочи без гидролиза и с ферментативным гидролизом. Для их триметилсилиловых эфиров M1, M10, M4 и артефакта M4 относительное содержание определяли путем внутренней нормализации по отношению площади пиков иона с величиной m/z 219 в элюате I мочи с ферментативным гидролизом.

Результаты расчетов физико-химических констант ($\log P$, K_{oc}) получены с использованием пакета программ *ACD/Labs v6.0 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada)*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химическое название каннабимиметика MDMB(N)-073F – 2-[1-(4-фторбутил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид]-3,3-диметилбутановой кислоты метиловый эфир; брутто формула: $C_{19}H_{26}FN_3O_3$; молекулярная масса = 363.4 г/моль. Синонимы: 4-fluoro MDMB-BINACA, 4F-MDMB-BINACA, 4-fluoro MDMB-BUTINACA.

MDMB(N)-073F является производным уже известного соединения MDMB(N)-073 [2] и отличается от последнего наличием фтора в положении 4 алкильного заместителя индазольного гетероцикла. Химические структуры каннабимиметиков MDMB(N)-073 и MDMB(N)-073F приведены на рисунке 1.

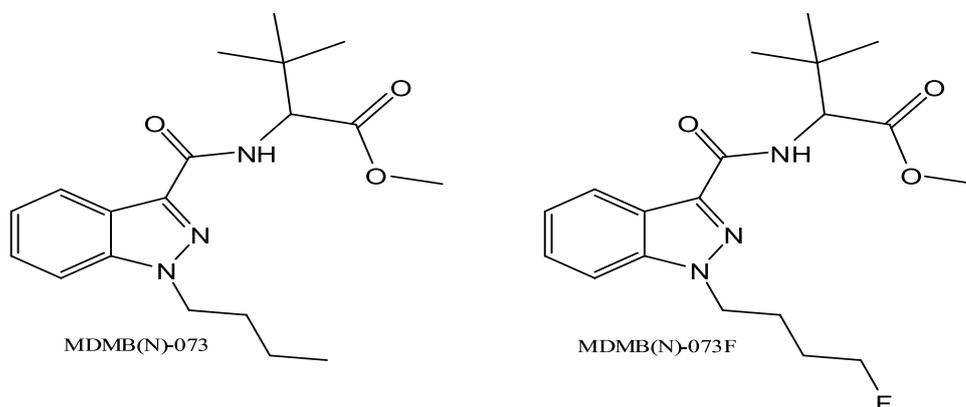


Рисунок 1 – Химические структуры каннабимиметиков MDMB(N)-073 и MDMB(N)-073F

Предполагаемая химическая структура метаболитов MDMB(N)-073F, идентифицированных при исследовании образцов мочи лиц, употреблявших курительные смеси, представлена на рисунке 2.

Структуры метаболитов определяли на основании масс-фрагментации пиков, выявленных на хроматограммах, полученных при исследовании проб мочи потребителей наркотических средств, а также, исходя

из литературных данных по масс-фрагментации метаболитов MDMB(N)-073 [2] и 5F-AB-PINACA [4]. Для установления свойств функциональных групп в структуре метаболитов применяли различные виды

derivatизации, а также последовательное их сочетание. На рисунках 3–16 приведены предполагаемые структуры и масс-спектры производных метаболитов M1-M10 MDMB(N)-073F.

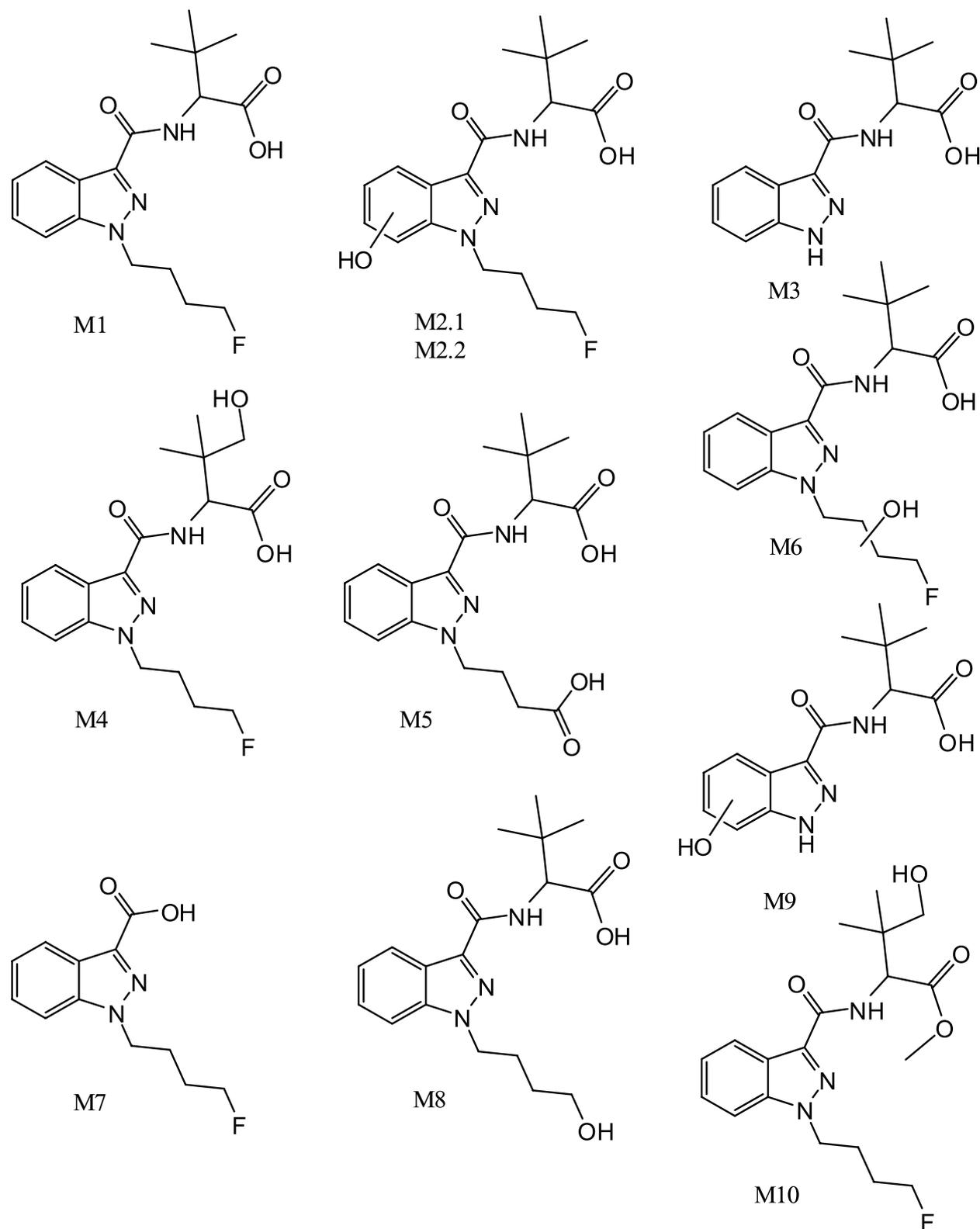


Рисунок 2 – Предполагаемые химические структуры метаболитов каннабимиметика MDMB(N)-073F

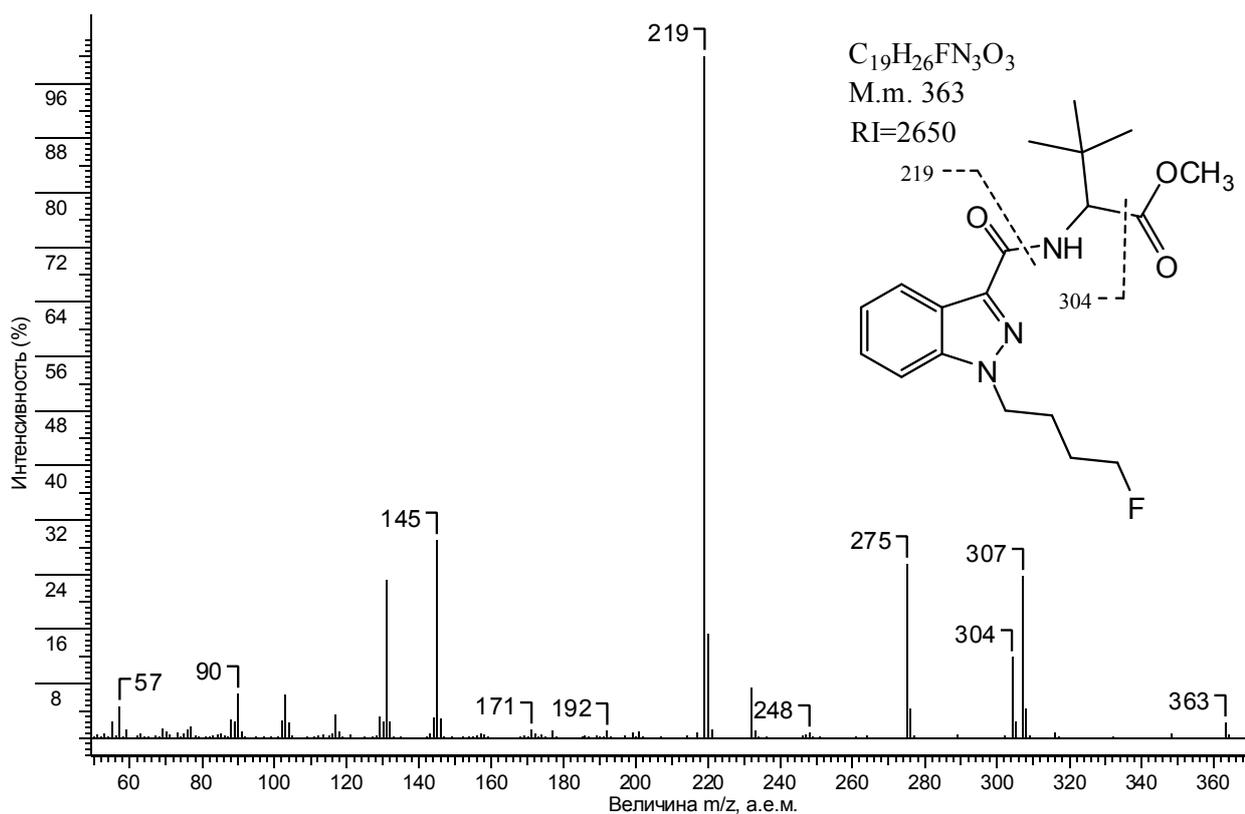


Рисунок 3 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира метаболита M1

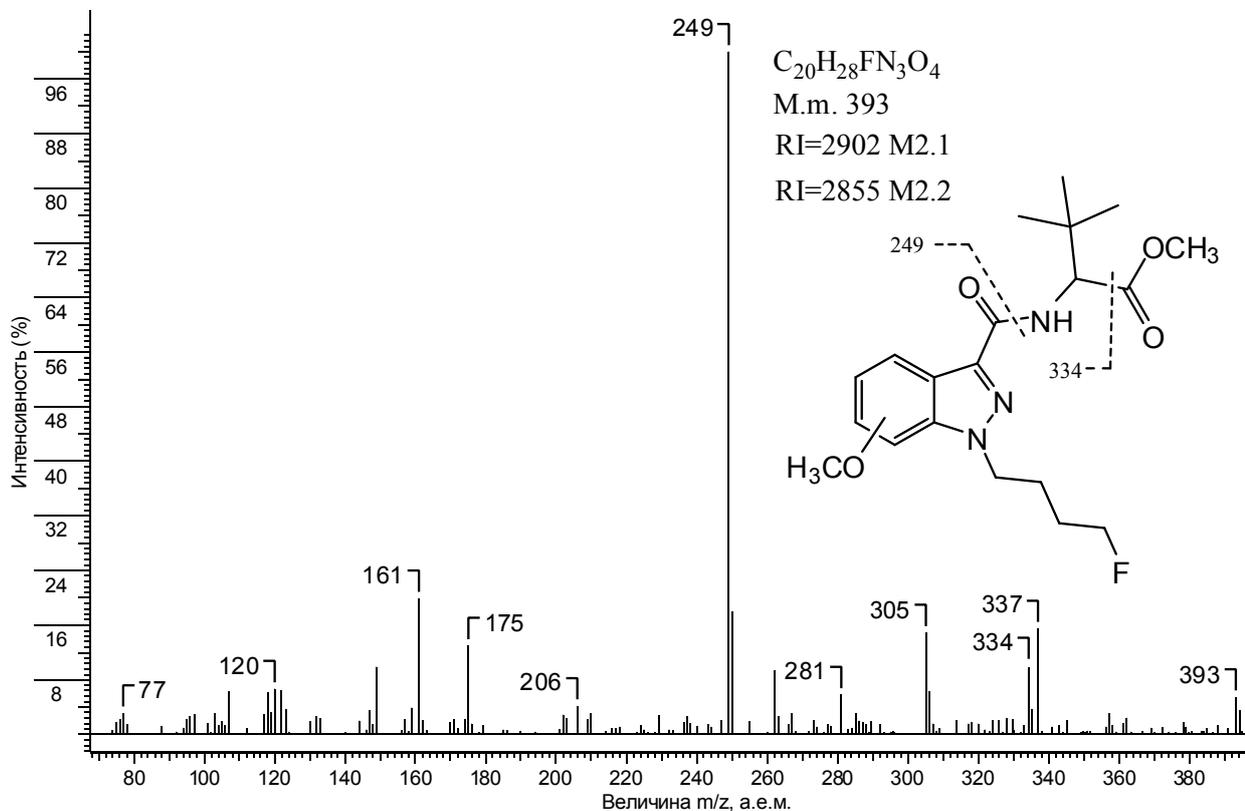


Рисунок 4 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура диметилового эфира метаболита M2.2.

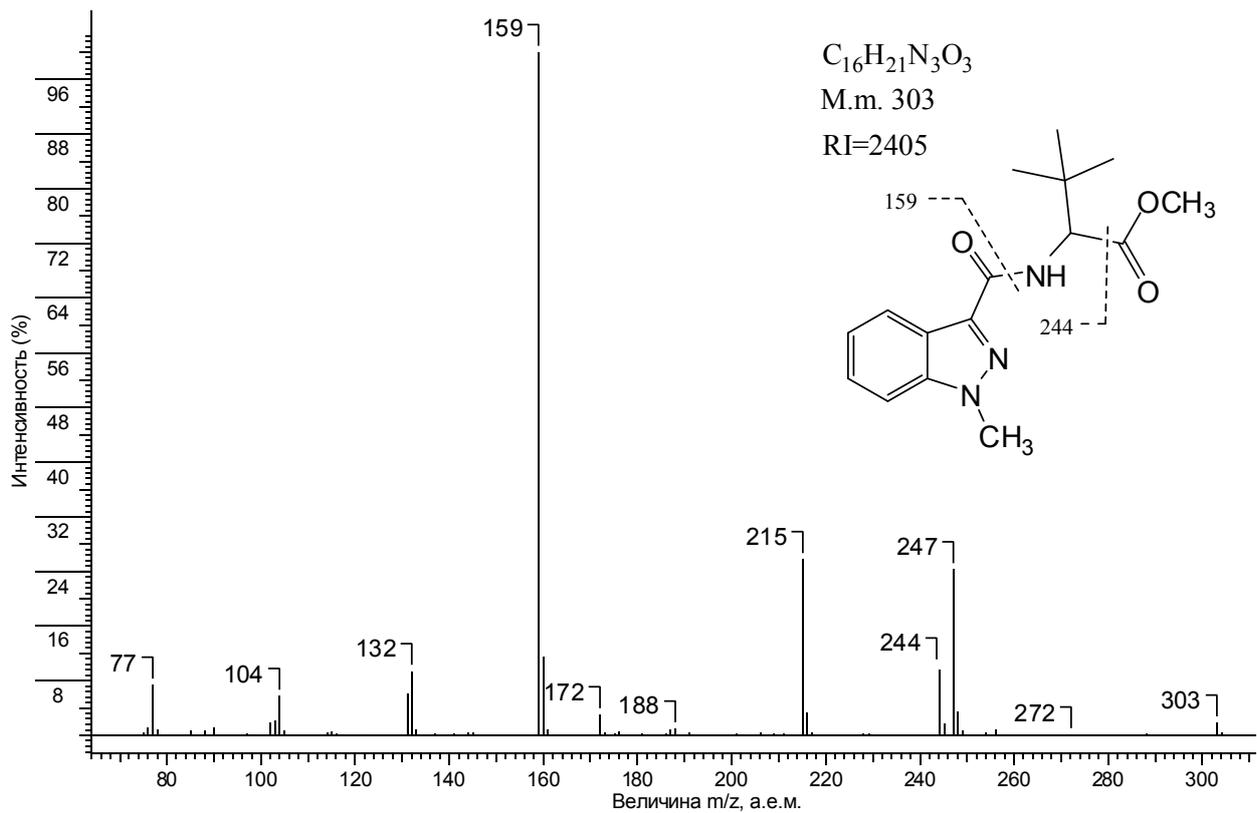


Рисунок 5 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура диметильного производного М3

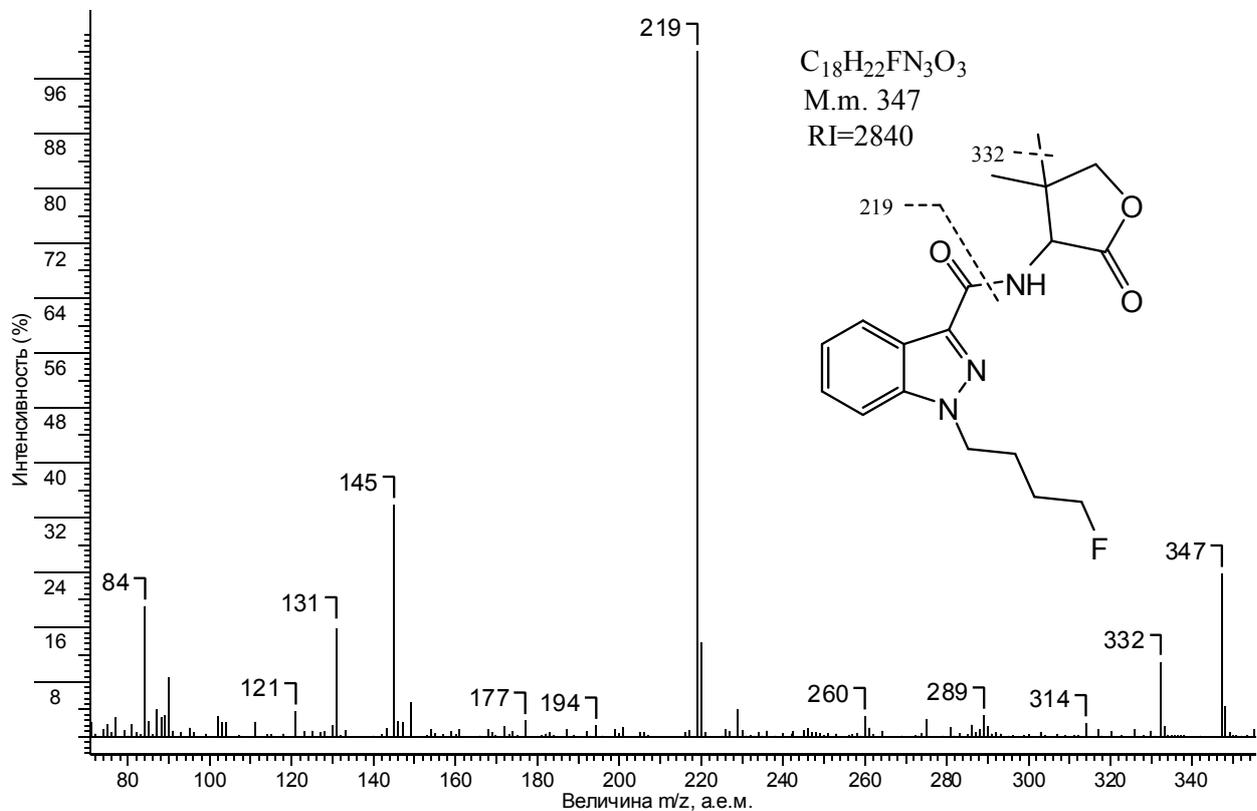


Рисунок 6 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура артефакта метаболита М4

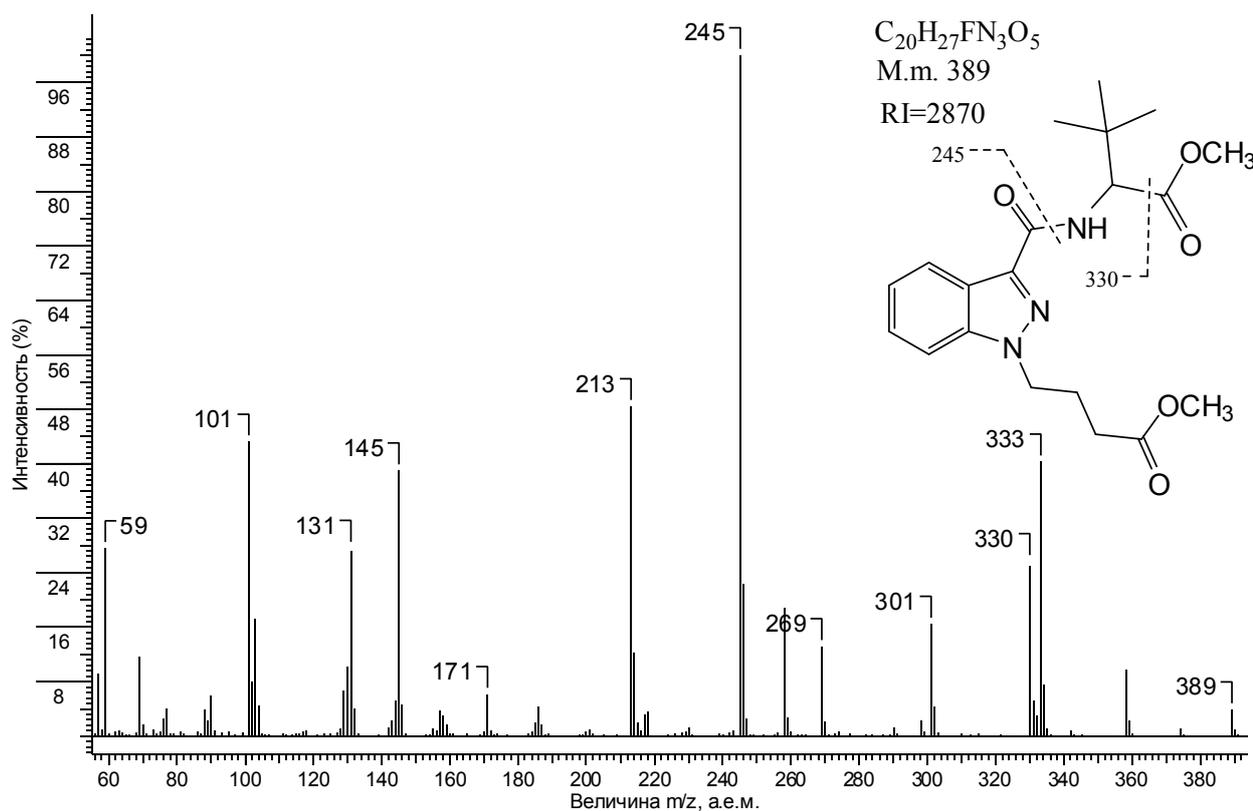


Рисунок 7 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура диметилового эфира метаболита М5

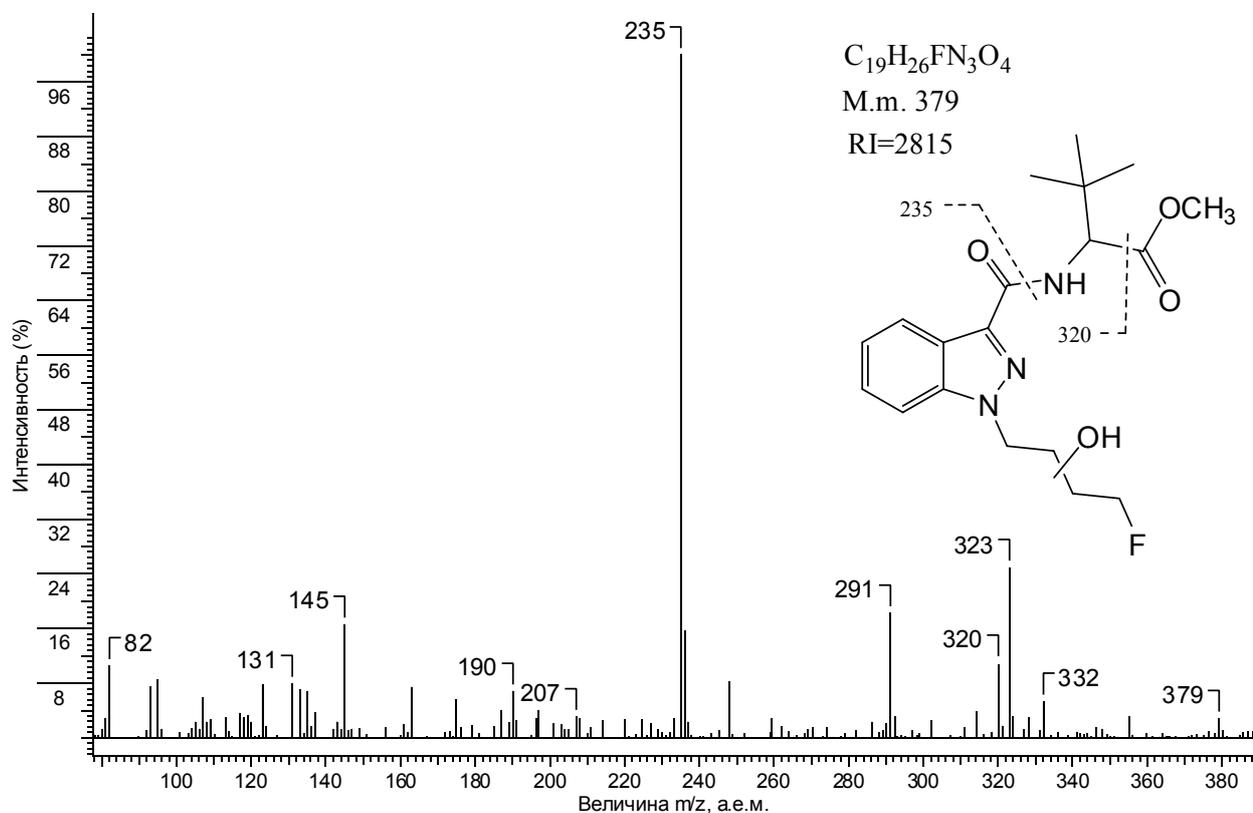


Рисунок 8 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира метаболита М6

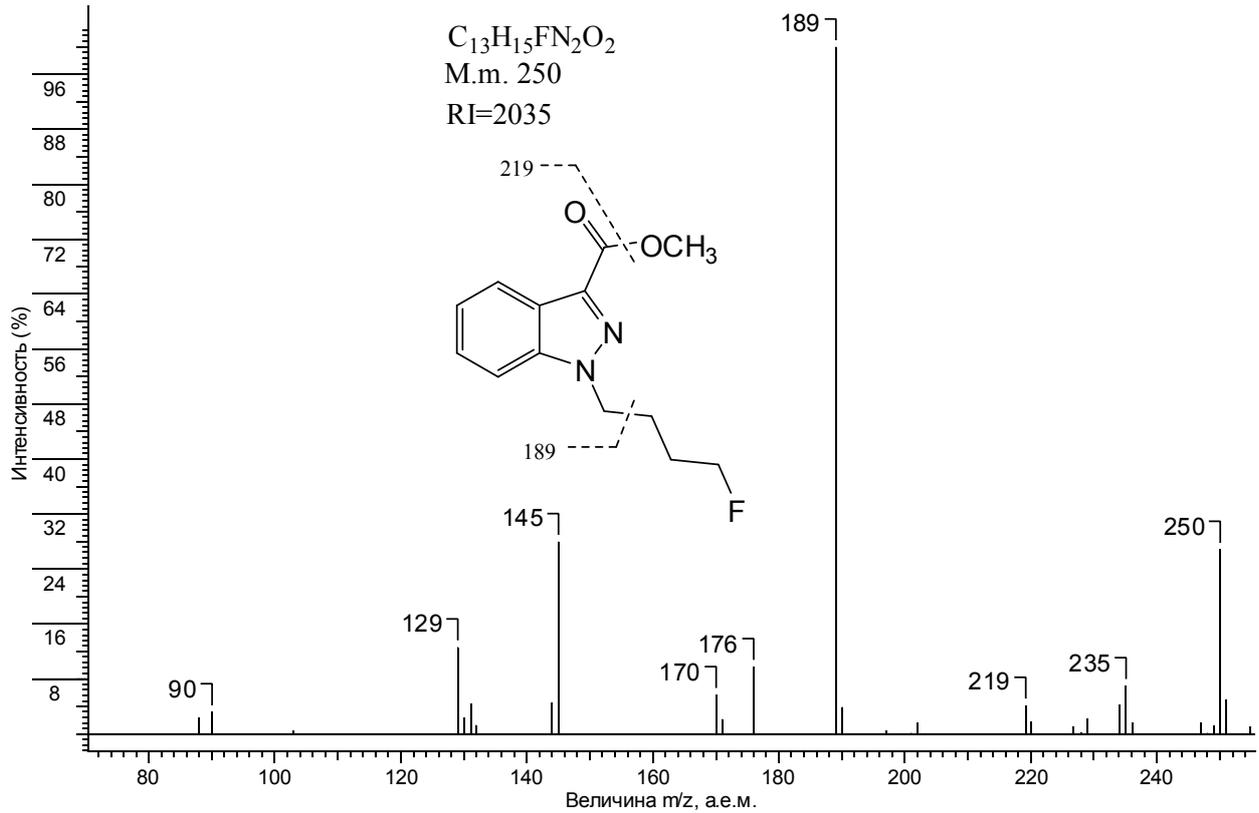


Рисунок 9 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира метаболита М7

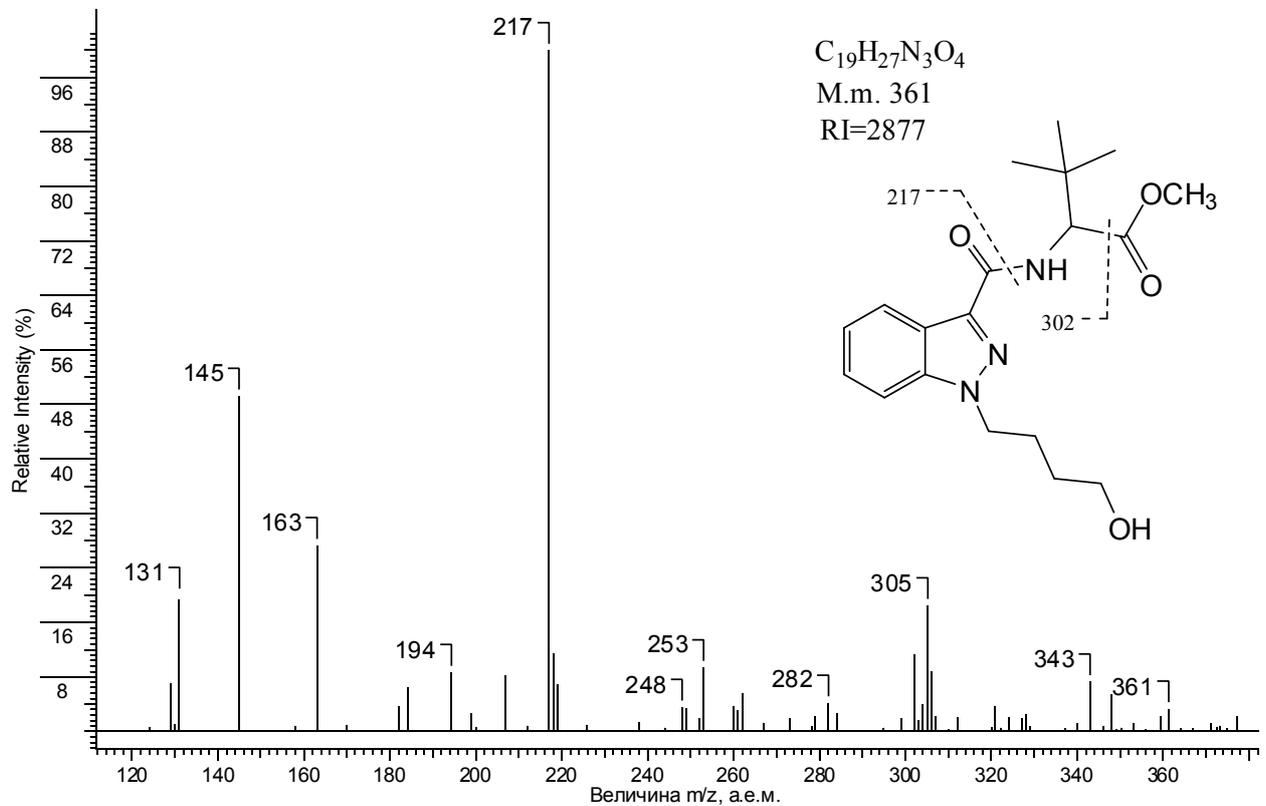


Рисунок 10 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира метаболита М8

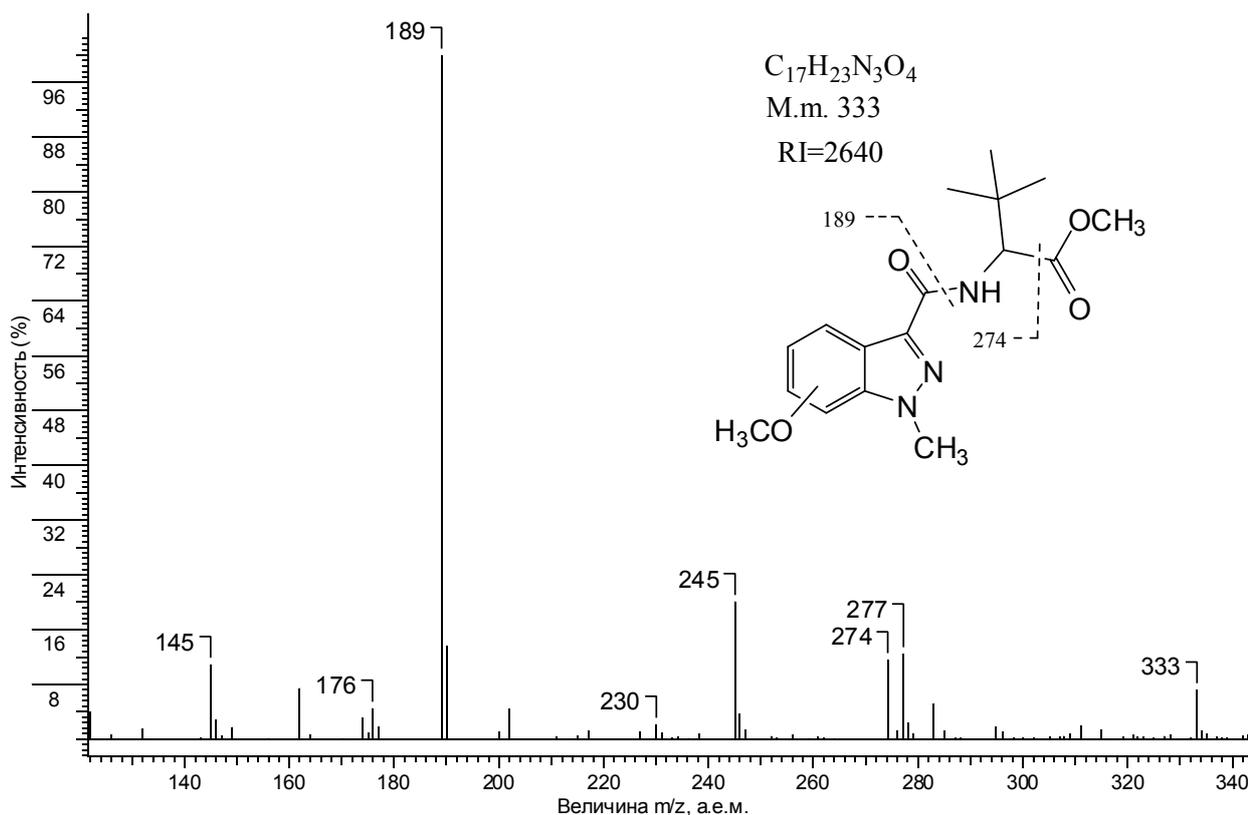


Рисунок 11 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура триметильного производного метаболита М9

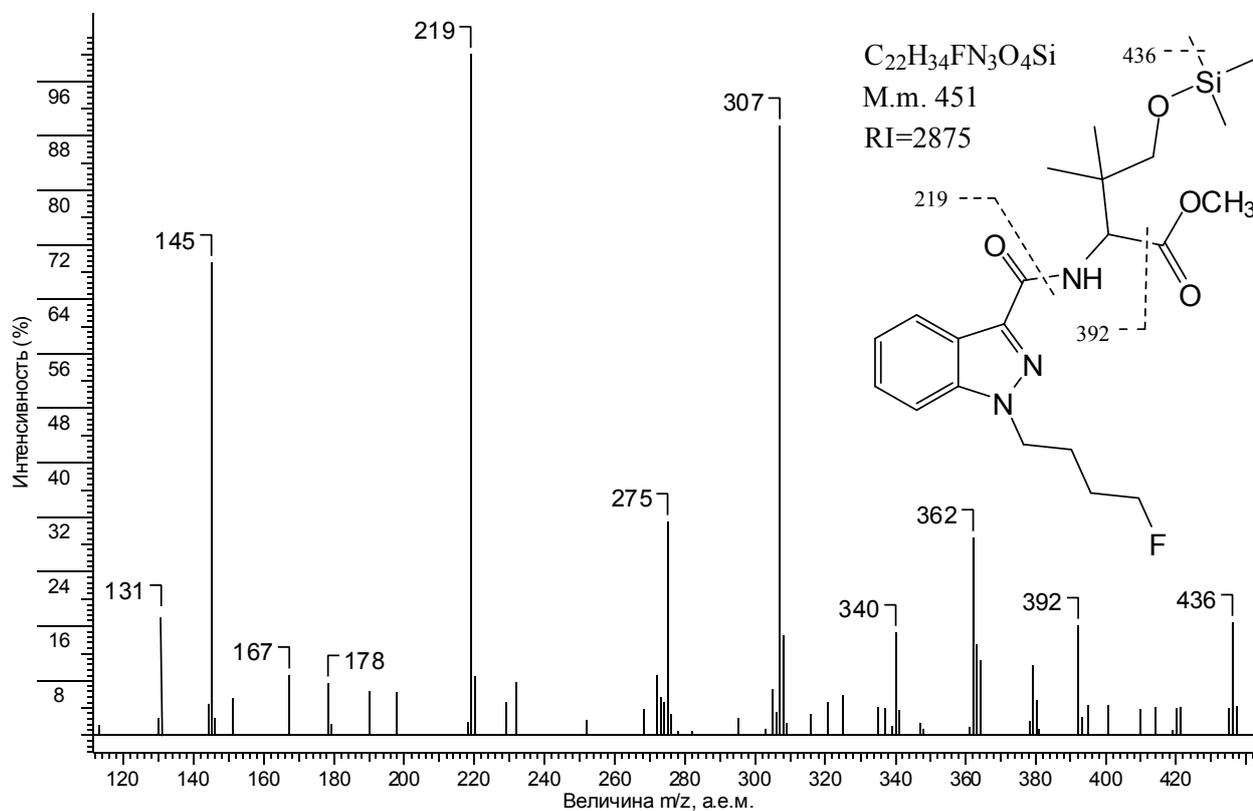


Рисунок 12 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура триметилсилильного эфира метаболита М10

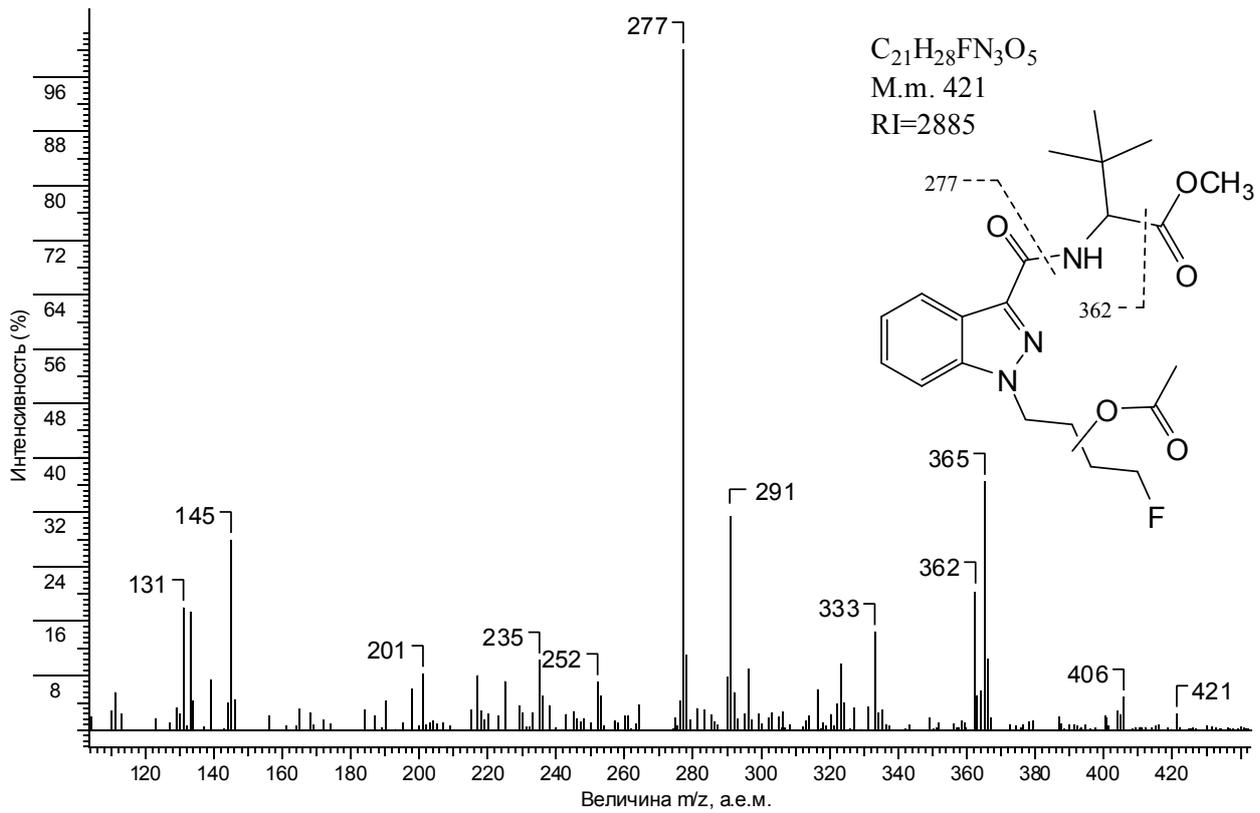


Рисунок 13 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура монометилового эфира метаболита М6 после ацетилирования

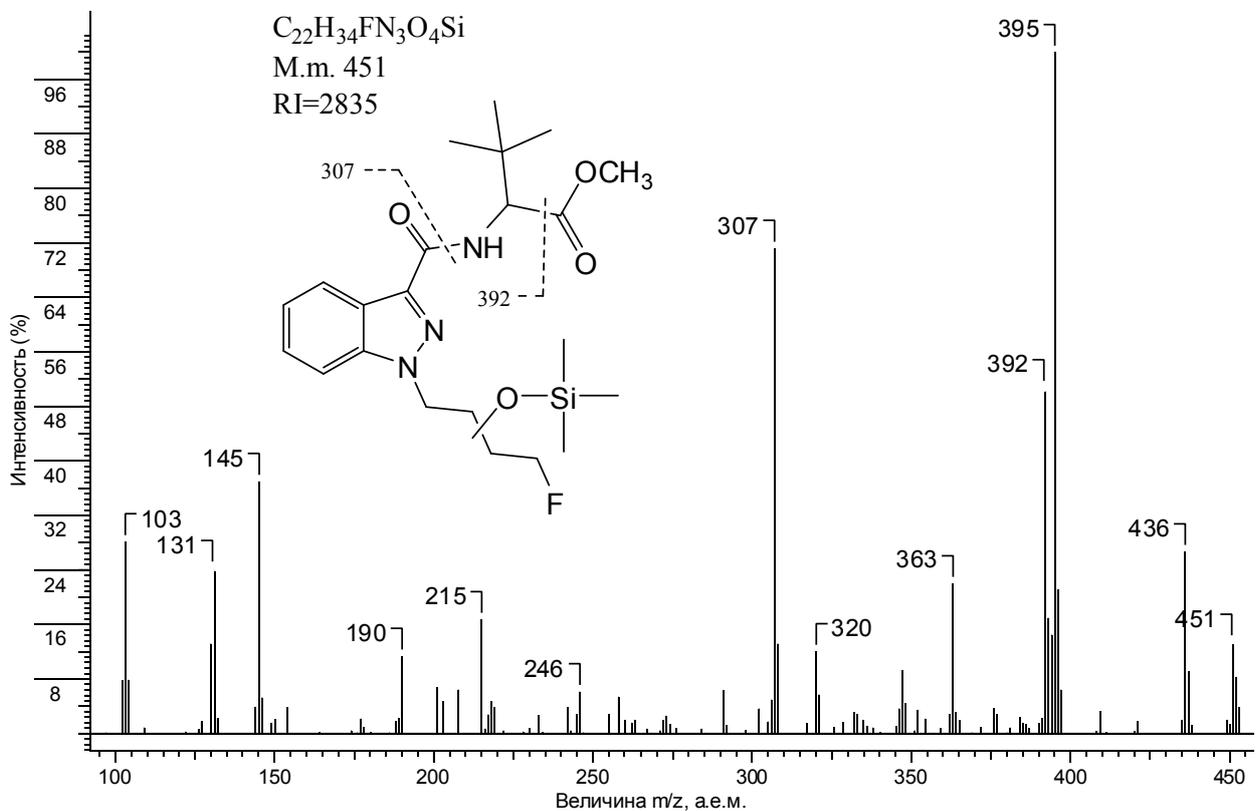


Рисунок 14 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура монометилового эфира метаболита М6, после обработки BSTFA

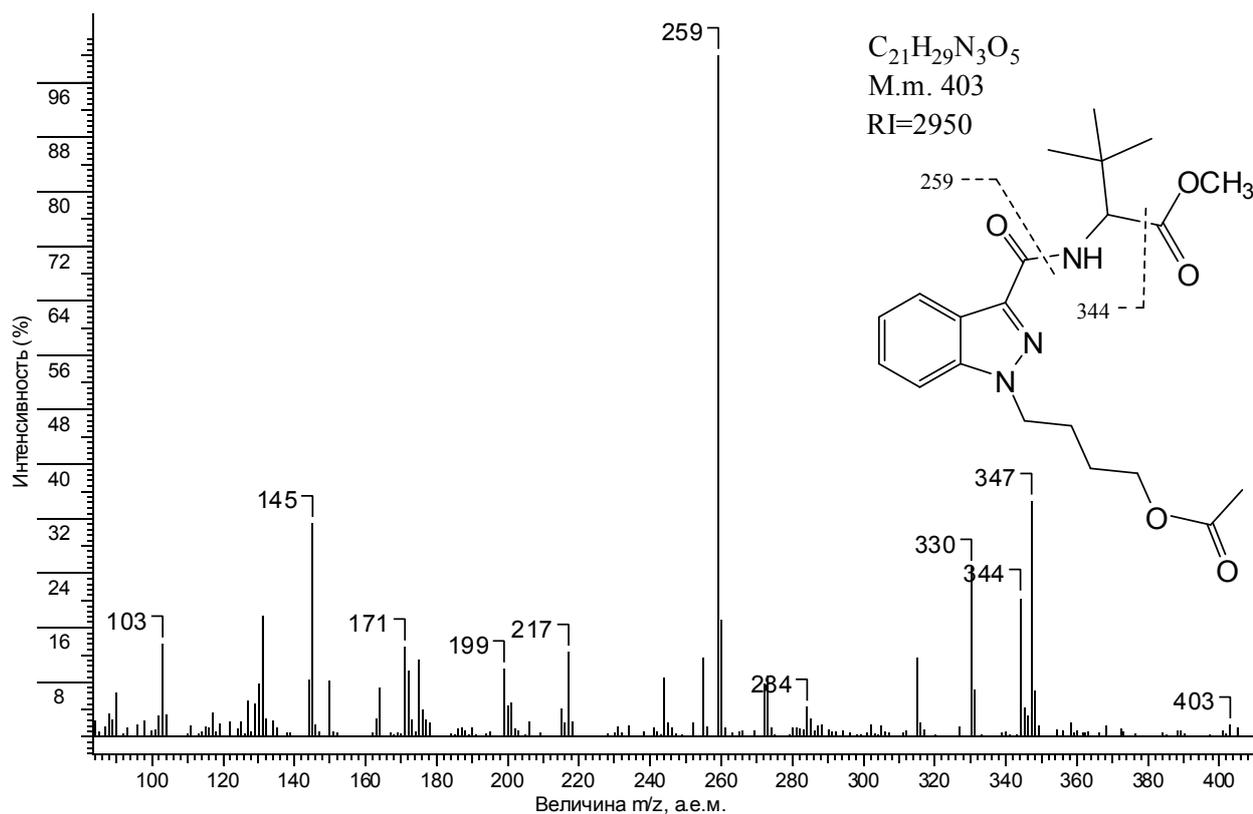


Рисунок 15 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура монометилового эфира метаболита М8 после ацетилирования

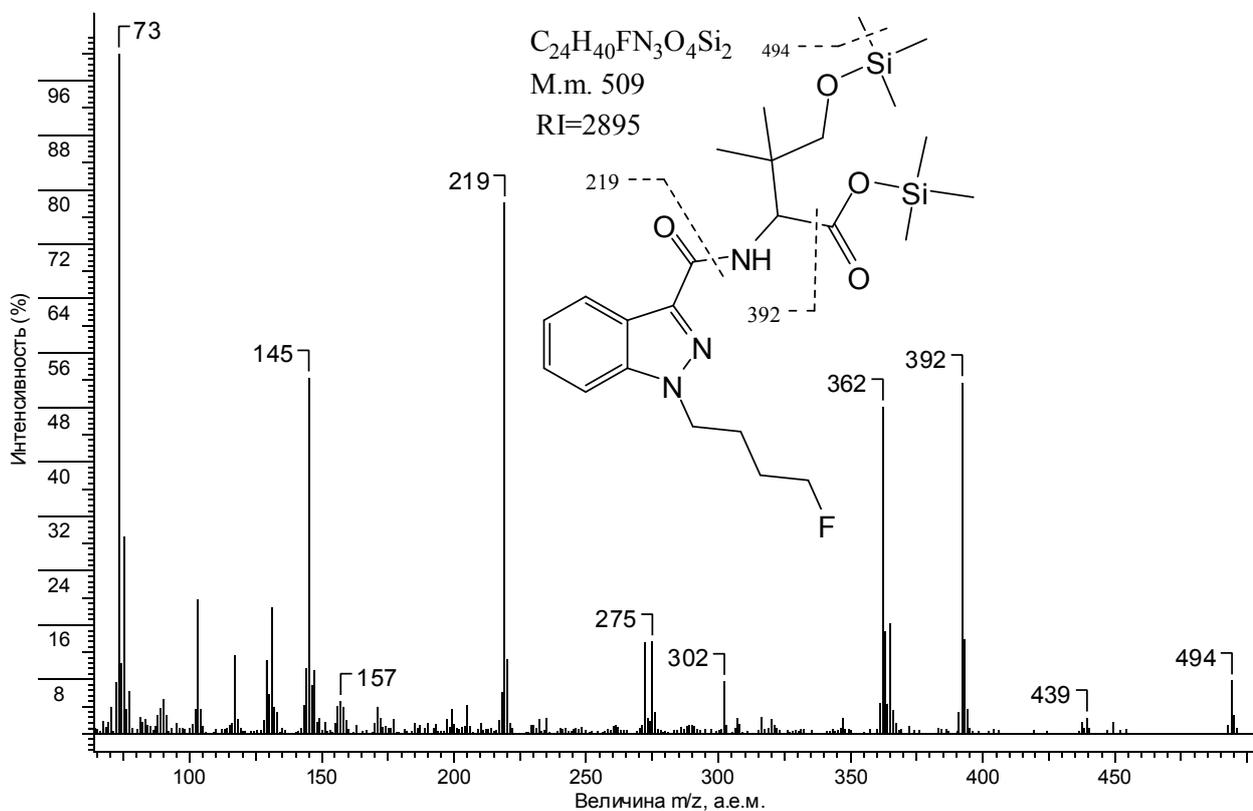


Рисунок 16 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура бис-триметилсилильного эфира метаболита М4

В результате исследования проб с применением последовательной дериватизации путем метилирования и последующего ацетилирования или силилирования для метаболитов М6 и М8 наблюдалось изменение характера масс-фрагментации и сдвиг времен удерживания, что указывает на наличие в структуре соединений спиртовых гидроксильных групп. Относительное содержание и степень конъюгации для метаболитов М4 и М10 определяли суммарно после получения метильных производных, так как полученные производные склонны при газохроматографическом исследовании к внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующего артефакта. Содержание М10 определяли только после гидролиза и дериватизации с BSTFA, как индивидуальное соединение.

В масс-спектрах метиловых эфиров метаболитов

MDMB(N)-073F наблюдается выраженный молекулярный ион-радикал. Имеются общие направления фрагментации, характерные для метиловых эфиров, за исключением метаболита М7 и артефакта метаболита М4, такие как $[M-59]^+$ и отщепление 2-метилпроп-1-ена, образующегося из трет-бутильной группировки с образованием ион-радикала $[M-56]^+$.

Общие характеристические ионы для метаболитов М1, М4–М8 с величинами m/z 131, 145 представлены на рисунке 17. Для диметиловых эфиров метаболитов М2.1, М2.2 (наличие двух изомеров обусловлено местоположением гидроксильной группы в гетероцикле метаболитов) наблюдаются выраженные ионы с величинами m/z 161 и 175, при этом ионы с величинами m/z 131 и 145 в масс-спектре отсутствуют.

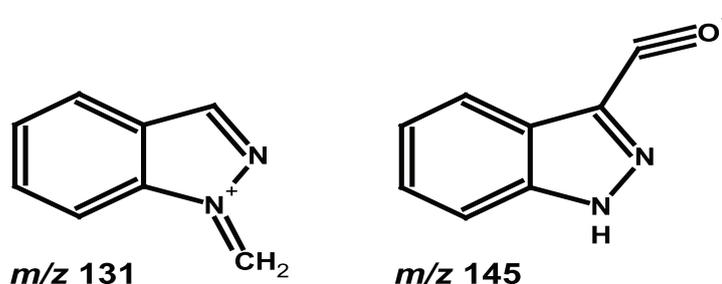


Рисунок 17 – Предполагаемая структура характеристических ионов, свойственных масс-фрагментации метаболитов MDMB(N)-073F

Высокая степень конъюгирования маркеров каннабимиметиков требует проведения гидролиза перед их анализом (оптимально: ферментативного или щелочного), а липофильность маркеров позволяет их выделять с использованием гидрофобных сорбентов, либо сорбентов смешанного типа (сочетание обращеннофазных свойств и свойств катионита). Последние позволяют определять маркеры СК непосредственно в процедуре скрининга мочи на наркотические и лекарственные вещества [5].

Использование при пробоподготовке ТФЭ позволило провести фракционирование веществ на вещества кислотного и основного характера. Все идентифицированные метаболиты MDMB(N)-073F были обнаружены в элюате I.

Расчеты физико-химических констант LogP и K_{OC} , результаты определения степени конъюгирования, относительное содержание в исследованных образцах мочи каннабимиметика MDMB(N)-073F и его метаболитов приведены в таблице 1.

Исследование десяти образцов мочи потребителей каннабимиметиков MDMB(N)-073F показало, что большинство метаболитов выводятся из организма в конъюгированном виде. Неизмененный канна-

бимиметик MDMB(N)-073F в исследованных образцах мочи обнаружен не был.

Из относительного содержания метаболитов в образцах мочи следует, что основным метаболитом каннабимиметика MDMB(N)-073F является М1, являющийся продуктом гидролиза сложноэфирной связи MDMB(N)-073F. В силу выраженного характера в исследованных объектах метаболит М1 может использоваться в качестве маркера употребления каннабимиметика MDMB(N)-073F.

Метаболиты М10, М4 и его производные являются термолабильными и при ГХ/МС исследовании вследствие внутримолекулярной циклизации образуют артефакт (рисунок 6).

Метаболиты М8 и М9 являются общими для каннабимиметиков MDMB(N)-073F и MDMB(N)-073 [2]. Единственным выявленным метаболитом MDMB(N)-073F с сохранением сложноэфирной связи, на уровне чувствительности примененных методов, оказался метаболит М10. Последний был идентифицирован в пяти образцах мочи с относительным содержанием от 0,82 до 8,00% (медиана 2,72%). Прочие метаболиты MDMB(N)-073F не имеют диагностического значения ввиду их незначительного содержания в моче.

Таблица 1 – Характеристика каннабимиметика MDMB(N)-073F и его основных метаболитов

Соединение	Log P	K _{oc} (pH=4.8)	Конъюгирование		Относительное содержание*		
			n	медиана, %	Интервал (n=10), %	n медиана, %	
MDMB(N)-073F	2.89	893.54	10	н.д.	н.д.	–	–
M1	2.39	19.05	10	97.5	100	–	–
M2.1	1.65	6.05	10	100	0.13 – 2.14	10	0.37
M2.2	1.65	6.05	10	71.7	0.14 – 0.68	10	0.23
M3	1.29	4.70	10	29.0	2.96 – 14.80	10	6.67
M4**	1.44	3.74	10	26.3	1.66 – 10.11	10	5.18
M5	1.32	8.88	10	52.0	1.47 – 12.77	10	6.14
M6***	1.13–1.28	3.90–4.57	10	85.7	0.18 – 1.33	10	0.51
M7	2.39	27.04	9	83.7	0.07 – 0.98	9	0.49
M8	1.23	4.51	5	100	0.14 – 0.75	5	0.36
M9	0.55	1.66	10	83.1	0.11 – 6.06	10	0.36
M10	2.09	324.71	5	н.о.	0.82 – 8.00	5	2.72

Примечание:

* Содержание M1 принято за 100%, относительное содержание прочих метаболитов рассчитывали по соотношениям площадей хроматографических пиков, образованных наиболее интенсивными ионами в их спектрах. Н.д. – не детектируется, н.о. – не определяли.

** Относительное содержание и конъюгация определялась суммарно для метаболитов M4 и M10.

*** Значение величин LogP и K_{oc} варьирует в зависимости от местоположения гидроксильной группы в алкильной цепи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием метода газовой хроматографии – масс-спектрометрии в образцах мочи потребителей MDMB(N)-073F идентифицированы основные его метаболиты; рассчитаны физико-химические и получены

масс-спектральные и хроматографические характеристики некоторых дериватов основных метаболитов MDMB(N)-073F; установлены основные пути метаболизма MDMB(N)-073F; большая часть образующихся метаболитов выводится с мочой в виде конъюгатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Головкин, А.И. Краткий обзор синтетических каннабиноидов, появившихся в незаконном обороте в 2014–2015 гг. / А.И. Головкин, М.Б. Иванов, Е.Ю. Бонитенко, В.А. Баринин, В.А. Башарин // Наркология. – 2016. – Т. 15, №2(170). – С. 59–73.
2. Грибкова, С. Е. Исследование нового синтетического наркотика – метилового эфира алкилиндозола (MDMB(N)-073), поиск и идентификация его метаболитов методом ВЭЖХ-МС/МС / С.Е. Грибкова, В.А. Калашников, Е.В. Никитин // Наркология. – 2015. – Т. 14, № 10(166). – С. 87–97.
3. О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств [Электронный ресурс]: постановление Правительства Рос. Федерации от 12.10.2015 № 1097. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_187423/.
4. Катаев, С.С. Идентификация метаболитов каннабимиметика 5F-AB-PINACA в моче методом ГХ-МС / С.С. Катаев, О.Н. Дворская, М.А. Гофенберг, А.Б. Мелентьев // Бултеровские сообщения. – 2014. – Т. 39, №8. – С. 150–160.
5. Дворская О.Н., Катаев С.С., Мелентьев А.Б. Идентификация маркеров некоторых синтетических каннабиноидов в биологических объектах: информационное письмо. – Ижевск: Принт, 2017. – 34 с.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Катаев Сергей Сергеевич – кандидат химических наук, заведующий судебно-химическим отделением ПКБСМЭ, ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6742-2054>. E-mail: forenschemist@narod.ru

Дворская Оксана Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической химии, ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохране-

ния Российской Федерации. E-mail: dvoksnik@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-8887>.

Гофенберг Мария Александровна – заведующий химико-токсикологической лабораторией ГАУЗ СО «ОНБ», провизор-аналитик химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ СО «СОКПБ», ассистент кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2877-1301>. E-mail: Hoffenberg@yandex.ru

УДК: 615.038



ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАПИТАЛАМА НА ОКСОТРЕМОРИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТРЕМОР

Н.В. Авдеева

ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

E-mail:

Поступила в редакцию: 04.12.18

Принята к печати: 03.03.2019

Аннотация. Во всем мире идет поиск новых препаратов для лечения болезни Паркинсона, которая является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. До настоящего времени «идеального» лекарственного средства, обладающего минимальными побочными эффектами и способного полностью вылечить пациентов с данным заболеванием, не существует. В научно-исследовательском институте «Фармакология живых систем» (г. Белгород) изучается новое лекарственное средство для лечения дрожательной формы болезни Паркинсона – Рапиталам, механизм действия которого заключается в активации метаботропных рецепторов группы mGluR4.

Цель – изучить влияние Рапиталама на оксотреморин-индуцированный тремор у крыс.

Методы. В исследование было включено 60 крыс мужского пола, которые были разделены на 6 групп по 10 особей. Животным внутривенно в течение 10 дней вводили исследуемые соединения. Всем группам животных, кроме группы Контроль 1, через 30 мин после введения Рапиталама и препарата сравнения Леводопа внутривенно вводили раствор оксотреморина в дозе 1,5 мг/кг. Животным из группы Контроль 1 аналогичным образом вместо оксотреморина вводили растворитель (0,9% раствор натрия хлорида) эквивалентном объеме.

Результаты. Введение крысам исследуемого соединения Рапиталам в дозе 3 мг/кг вызывало достоверное в сравнении с группой контроля снижение выраженности тремора через 50 мин, в дозе 10 мг/кг уже через 30 мин после введения оксотреморина. Также введение Рапиталама в дозе 3 и 10 мг/кг приводило к уменьшению количества крыс (выраженное в %) в группе с проявлениями тремора через 60 мин и 50 мин соответственно.

Заключение. В результате исследования выявлено, что Рапиталам обладает выраженным антитреморным эффектом, что подтверждалось снижением проявлений оксотреморин-индуцированного тремора у крыс после введения исследуемого препарата.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, mGluR4, Рапиталам, оксотреморин-индуцированный тремор, Леводопа

STUDY OF RAPITALAM INFLUENCE ON OXOTREMORINE-INDUCED TREMOR

N.V. Avdeeva

Belgorod National Research University
85, Pobeda St., Belgorod, Russia, 308015

E-mail:

Received: 04.12.18

Accepted for publication: 03.03.2019

Parkinson's disease is the second most common (after Alzheimer's) neurodegenerative disease. All over the world, there is a search for new drugs aimed at the treatment of Parkinson's disease. Till up to the present, there is no "ideal" medicine that can completely cure this disease and has minimal adverse side effects. Belgorod research institute of pharmacology of living systems is studying Rapitalam, a new drug for the treatment of tremulous Parkinson's disease. This is an agonist of the mGluR4 group of metabotropic receptors.

Для цитирования: Н.В. Авдеева. Изучение влияния рапиталама на оксотреморин-индуцированный тремор. *Фармация и фармакология*. 2019;7(2): 84-89. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-84-89

© Н.В. Авдеева, 2019

For citation: N.V. Avdeeva. Study of rapitalam influence on oxotremorine-induced tremor. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(2): 84-89. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-84-89

The aim of the article is to study Rapitalam influence on the oxotremorine-induced tremor in rats.

Methods. The study comprised 60 rats (6 groups of 10 males), which were administered intragastrically with the studied substances for 10 days. All the animal groups except Control group 1, were administered with Rapitalam and the reference drug Levodopa. 30 minutes after Rapitalam and Levodopa, they were administered abdominally with the solution of Oxotremorine at the dose of 1.5 mg/kg. The animals of Control group 1, instead of Oxotremorine, were similarly administered with a solvent of 0.9% sodium chloride in the equivalent volume.

Results. In comparison with the reference group, Rapitalam at the dose of 3 mg/kg significantly reduced the severity of tremor 50 min. after its administration. The same effect took place 30 min after the administration of Oxotremorine at the dose of 10 mg/kg. At the dose of 3 and 10 mg/kg, Rapitalam also decreased the number of rats in the group (in %) with the signs of tremor 60 min. and 50 min. after the administration of Oxotremorine, respectively.

Conclusion. The study revealed that Rapitalam has a pronounced anti-tremor effect. Its administration at the studied doses reduced the symptoms of Oxotremorine-induced tremor in rats.

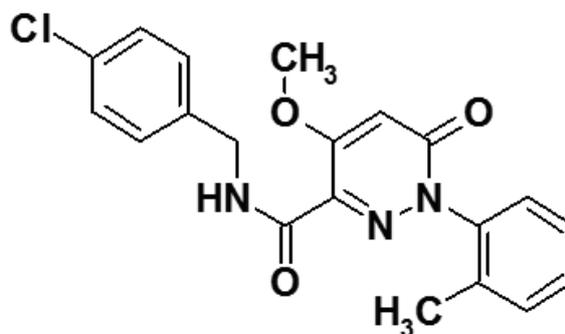
Keywords: Parkinson's Disease; mGluR4; Rapitalam; Oxotremorine-induced tremor; Levodopa

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона – хроническое заболевание, характеризующееся нарушением функций нервной системы и двигательными расстройствами. Данное заболевание имеет прогрессирующее течение, в связи с чем диагностику и лечение необходимо проводить как можно ранее. Подбор лекарственных препаратов должен быть осуществлен индивидуально в соответствии с клиническими проявлениями болезни. Однако при назначении тех или иных препаратов есть высокая вероятность развития толерантности к препаратам, что требует обязательного увеличения их дозировки [1]. По этой причине на ранних стадиях болезни лечение пациента начинается с назначения более щадящих препаратов в минимальных дозах. К сожалению, лекарственных препаратов, способных полностью вылечить пациентов с болезнью Паркинсона, на данный момент не существует. Поэтому актуальной задачей остается поиск новых терапевтических мишеней и препаратов, способных замедлить прогрессирование процесса нейродегенерации [2].

Метаботропные рецепторы (mGluRs) имеют способность оказывать нейромодулирующее влияние на глутаматергическую и ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, что очень интересно для разработки новых mGluR-лигандов, которые могут быть использованы для лечения различных неврологических и психических расстройств [3–5]. Рецепторы mGluR4 получили большое внимание в качестве терапевтической мишени [6–8]. Согласно литературным данным, рецепторы mGluR4 в большом количестве содержатся в синапсах стриаталлидарного пути, в частности, на нейронах внутреннего сегмента Globus pallidus и ретикулярной части Substantia nigra [9]. Активация данных рецепторов приводит к усилению передачи ГАМК-ергического торможения от данных структур на глутаматергические нейроны таламуса, а, следовательно, устранению дисбаланса между тормозными и возбуждающими влияниями, смещенными в сторону возбуждения, что лежит в основе патогенеза дрожательной формы болезни Паркинсона [10, 11]. Ранее на базе НИИ «Фармакология живых систем» был изучен механизм действия новой фармакологической субстанции – Рапиталам.

В результате данного исследования было выявлено, что Рапиталам является агонистом mGluR4-рецепторов [2, 12].



Структура Рапиталама

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучить влияние Рапиталама на оксотреморин-индуцированный тремор у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Исследование проводилось на самцах крыс линии Sprague Dawley, 12–14-недельного возраста, массой 230–260 г, полученных из питомника лабораторных животных «Филиала Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» г. Пущино. Все животные были разделены на 6 групп по 10 особей (табл. 1). Группы формировались методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения более, чем на 20%. Содержание животных соответствовало всем правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований на территории России. Животные содержались в стандартных условиях, соответствующих санитарным правилам СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от

29.08.2014 г. № 51 и ГОСТ 33215-2014. Содержание и все проводимые с животными манипуляции соответствовали требованиям Европейской конвенции по

защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986 г.).

Таблица 1 – Группы животных

№ группы	Вводимый препарат	Количество крыс в группе
1	Контроль 1 (РО – 0,5% Твин-80, IP – 0,9% р-р натрия хлорида)	10
Оксотреморин-индуцированный тремор		
2	Контроль 2 (РО – 0,5% Твин-80, IP – оксотреморин)	10
3	Леводопа 50 мг/кг	10
4	Рапиталам, 1 мг/кг	10
5	Рапиталам, 3 мг/кг	10
6	Рапиталам, 10 мг/кг	10

Примечание: РО – внутрижелудочно, IP – внутрибрюшинно

Дизайн исследования

Исследуемое соединение рапиталам и препарат сравнения Леводопа, вводили животным внутрижелудочно (РО) один раз в сутки в течение 10 дней. Непосредственно перед каждым введением исследуемого соединения и препаратов сравнения регистрировали массу тела животных.

Модель оксотреморин-индуцированного тремора

Всем группам животных кроме группы Контроль 1, через 30 мин после введения тестируемого соединения и Леводопа внутрибрюшинно (IP) вводили раствор оксотреморина в дозе 1,5 мг/кг. Животным из группы Контроль 1 аналогичным образом вводили растворитель (0,9% раствор натрия хлорида) в эквивалентном объеме. После введения оксотреморина у животных регистрировалась выраженность (в балах)

оксотреморин-индуцированного тремора и время, через которое происходило угасание симптоматики.

Методы статистического анализа данных

Межгрупповое статистическое сравнение проводили при помощи критерия Крускал-Уоллиса с постанализом по критерию Дана. Для статистического сравнения повторяющихся измерений (оксотреморин-вызванного тремора в течение периода наблюдения) был использован Repeated measures ANOVA, в случае выявления отличий между группами, применяли критерий Бонферони. Различия были определены при 0,05 уровне значимости (GraphPadPrism 5.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных всех групп, которым вводился оксотреморин, регистрировалось развитие тремора (Таблица 2).

Таблица 2 – Латентный период и длительность тремора в группах крыс, средн. ± ст. ош.

	латентный период, мин	длительность, мин
Контроль 1	0±0	0±0
Контроль 2	10±0*	68,8±5,8*
Леводопа 50 мг/кг	10±0*	62,2±4*
Рапиталам 1 мг/кг	10±0*	67,8±5,2*
Рапиталам 3 мг/кг	10±0*	57,8±2,8*
Рапиталам 10 мг/кг	8,9±1,1*	52,2±3,6*#

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с группой Контроль 1, # $p < 0,05$ в сравнении с группой Контроль 2 (непараметрический критерий Крускал-Уоллиса, постанализ Данна)

Оксотреморин при внутрибрюшинном введении крысам из группы Контроль 2 вызывал нарастающую степень выраженности тремора с 10-й по 20-ю минуты после введения. Через 40 мин после введения оксотреморина степень выраженности тремора у контрольных крыс начала снижаться, и, начиная с 80-й мин, проявлений тремора у животных зарегистрировано не было (Таблица 3).

В группе 3, которой вводили препарат Леводопа в дозе 50 мг/кг, по сравнению с группой Контроль 2, было отмечено достоверное уменьшение выражен-

ности тремора через 20, 30 и 50 мин после введения оксотреморина (Таблица 3). Через 60 мин в данной группе было отмечено значимое уменьшение % крыс с тремором (Таблица 4).

Как видно из таблицы 3, Рапиталам в дозе 1 мг/кг не оказывал влияния на показатели тремора у крыс. При введении Рапиталама в дозах 3 и 10 мг/кг происходило достоверное снижение выраженности тремора. В сравнении с группой контроля выраженность тремора достоверно угасала к 50 мин при дозе 3 мг/кг, а при дозе 10 мг/кг – начиная с 30 минуты

после введения оксотреморина. Из таблицы 4 видно, что количество крыс (в %) с тремором уменьшилось

через 60 и 50 мин при введении Рапиталама в дозах 3 и 10 мг/кг соответственно.

Таблица 3 – Выраженность оксотреморин-индуцированного тремора у крыс в баллах, средн. ± ст. ош.

Группы	Время после введения оксотреморина, мин											
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Контроль 1	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Контроль 2	1,8±0,3*	2±0,3*	1,9±0,4*	1,5±0,3*	1,3±0,3*	0,6±0,3*	0,4±0,2*	0,1±0,1*	0±0	0±0	0±0	0±0
Леводопа 50 мг/кг	1,4±0,2*	1,2±0,3*#	1±0,2*#	1,1±0,1*	0,6±0,2*#	0,1±0,1*	0,1±0,1*	0,1±0,1*	0±0	0±0	0±0	0±0
Рапиталам 1 мг/кг	1,9±0,3*	1,9±0,2*	1,4±0,2*	1,3±0,2*	0,9±0,1*	0,6±0,2*	0,2±0,1*	0,2±0,1*	0±0	0±0	0±0	0±0
Рапиталам 3 мг/кг	1,8±0,2*	1,8±0,2*	1,4±0,3*	1,2±0,1*	0,6±0,2*#	0,2±0,1*	0±0*	0±0*	0±0	0±0	0±0	0±0
Рапиталам 10 мг/кг	1,3±0,3*	1,4±0,2*	1±0,2*	0,8±0,1*	0,2±0,1*#	0,2±0,1*	0±0*#	0±0*	0±0	0±0	0±0	0±0

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с группой Контроль 1, # $p < 0,05$ в сравнении с группой Контроль 2 (Repeated measures ANOVA, критерий Бонферони)

Таблица 4 – Выраженность оксотреморин-индуцированного тремора у крыс в %, средн. ± ст. ош.

Группы	Время после введения оксотреморина, мин											
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Контроль 1	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Контроль 2	100±0*	100±0*	88,9±11,1*	87,5±12,5*	87,5±12,5*	50±18,9*	37,5±18,3*	12,5±12,5*	0±0	0±0	0±0	0±0
Леводопа 50 мг/кг	100±0*	100±0*	100±0*	100±0*	55,6±17,6*	11,1±11,1*#	11,1±11,1*	11,1±11,1*	0±0	0±0	0±0	0±0
Рапиталам 1 мг/кг	100±0*	100±0*	100±0*	88,9±11,1*	88,9±11,1*#	55,6±17,6*#	22,2±14,7*	22,2±14,7*	0±0	0±0	0±0	0±0
Рапиталам 3 мг/кг	100±0*	100±0*	88,9±11,1*	100±0*	55,6±17,6*	22,2±14,7*	0±0#	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Рапиталам 10 мг/кг	88,9±11,1*	100±0*	77,8±14,7*	77,8±14,7*	22,2±14,7*#	22,2±14,7*	0±0#	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с группой Контроль 1, # $p < 0,05$ в сравнении с группой Контроль 2, & $p < 0,05$ в сравнении с группой Леводопа 50 мг/кг (Repeated measures ANOVA, критерий Бонферони)

Таким образом, на модели оксотреморин-индуцированного тремора у крыс показана эффективность Рапиталама при внутрижелудочном введении в течение 10 дней (1 раз в сутки) в дозах 3 и 10 мг/кг. В дозе 3 мг/кг исследуемое соединение вызывало достоверное в сравнении с контролем снижение выраженности тремора с 50 мин и уменьшению количества крыс с тремором с 60 мин после введения оксотреморина. В дозе 10 мг/кг Рапиталам приводил к уменьшению выраженности тремора у крыс с 30-й мин, а количество животных с тремором с 50 мин. и далее. В группе крыс, которым вводили препарат сравнения Леводопа в дозе 50 мг/кг, степень тремора достоверно снижалась, начиная с 20-й мин после введения оксотреморина, а через 60 мин после введения в данной группе было отмечено значимое уменьшение % крыс с тремором.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рапиталам снижает проявление оксотреморин-индуцированного тремора у крыс за счет выра-

женного холиноблокирующего эффекта. Для того, чтобы объяснить холиноблокирующий эффект Рапиталама необходимо более подробно рассмотреть механизмы взаимодействия в экстрапирамидной системе головного мозга. Экстрапирамидная система представляет собой совокупность структур головного мозга, участвующих в управлении движениями, поддержании мышечного тонуса и позы. Эту систему можно представить в виде трех основных образований: paleostriatum (бледным шаром), neostriatum (хвостатое ядро и скорлупа) и s. nigra (черное вещество) [13]. При нормальном функционировании структур экстрапирамидной системы, холинергические мотонейроны спинного мозга находятся в состоянии постоянной активности и повышают тонус мышц. ГАМК-ергические нейроны бледного шара тормозят двигательные нейроны спинного мозга, что приводит к снижению мышечного тонуса. Параллельно ГАМК-ергические нейроны хвостатого ядра тормозят бледный шар, следовательно, угнетение

двигательных нейронов спинного мозга прекращается, и тонус мышц повышается. Адекватный контроль мышечного тонуса в экстрапирамидной системе осуществляется путем взаимодействия возбуждающих глутаматергических нейронов коры, тормозных дофаминергических нейронов черного вещества и возбуждающих холинергических нейронов хвостатого ядра (рис. 1) [14, 15].

В основе патогенеза болезни Паркинсона лежит гибель дофаминергических нейронов черной суб-

станции, что приводит к повышению тонуса холинергических нейронов хвостатого ядра. Под влиянием глутаматергических нейронов коры происходит стимуляция холинергических нейронов хвостатого ядра и те, в свою очередь, поддерживают ГАМК-ергические нейроны в активном состоянии. Поскольку хвостатое ядро постоянно тормозит бледный шар, то он не оказывает сдерживающего влияния на двигательные нейроны и тонус мышц остается повышенным [16].

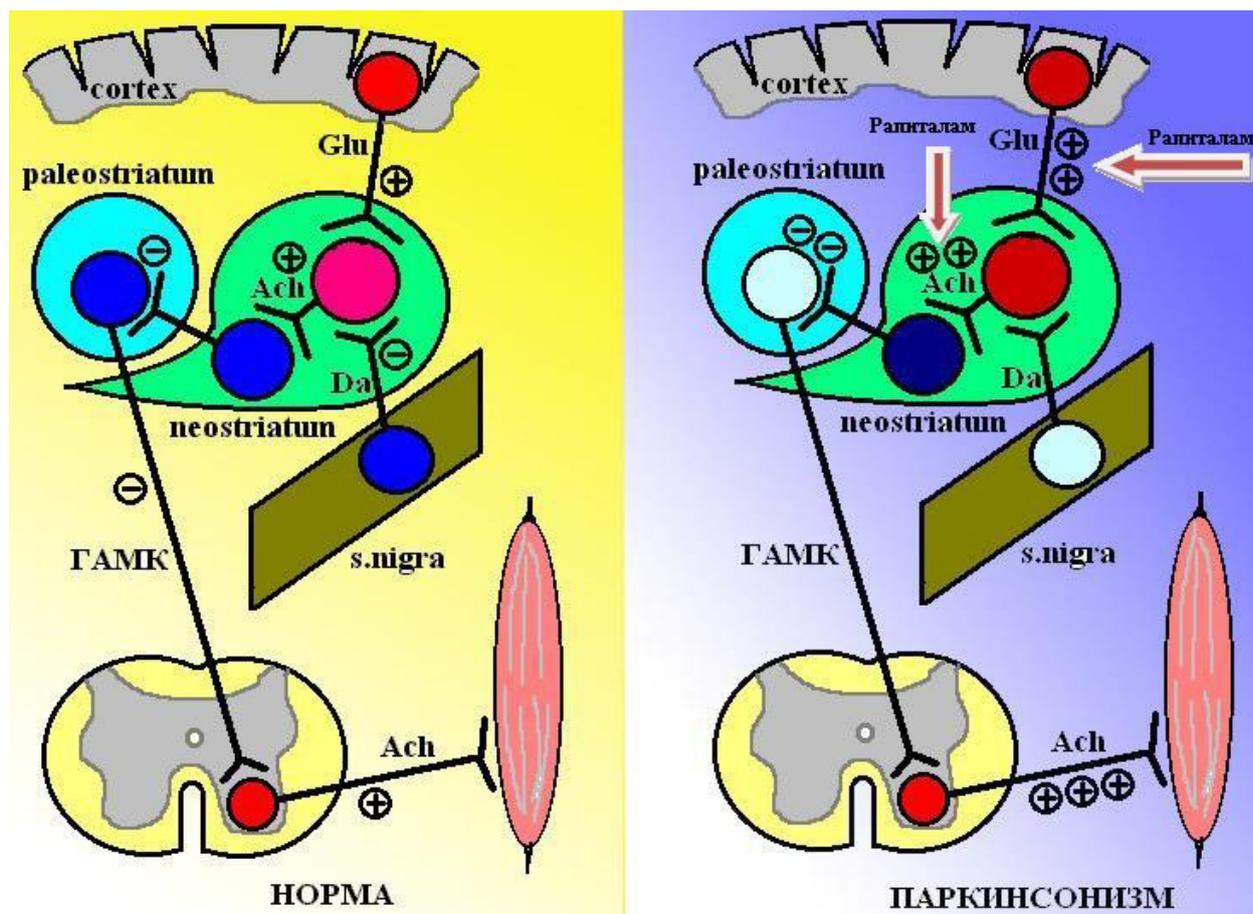


Рисунок 1 – Точки приложения Рапиталама при болезни Паркинсона.

Примечание: слева представлены нормальные взаимоотношения между компонентами экстрапирамидной системы. Справа представлена картина, которая имеет место у пациента с болезнью Паркинсона. Ach – ацетилхолин, Glu – глутаминовая кислота, Da – дофамин [16].

Как видно из рис. 1, под действием Рапиталама вследствие уменьшения возбуждающего влияния со стороны таламуса, происходит угнетение глутаматергических нейронов коры, а, следовательно, и угнетение холинергических нейронов neostriatum [17, 18]. Таким образом, под действием Рапиталама происходит снижение уровня ацетилхолина, поскольку 1–2% нейронов стриатума представлены ацетилхолин-содержащими интернейронами [19], что и обуславливает холиноблокирующее действие Рапиталама. В связи с этим, Рапиталам в перспективе может решить

проблему лечения дрожательной формы болезни Паркинсона на ранних стадиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рапиталам в дозе 1 мг/кг не обладает достоверным влиянием на проявления тремора у крыс. Рапиталам (3 и 10 мг/кг), как и Леводопа (50 мг/кг), обладают сопоставимыми антитреморными эффектами у крыс. Рапиталам в дозе 10 мг/кг снижает проявления оксотреморин-индуцированного тремора в сравнении с контрольной группой за более короткий промежуток времени, чем Леводопа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Schapira, A.H.V. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. // Trends Pharmacol. Sci. – 2009. – Vol. 30(1). – P. 41–47. DOI: 10.1016/j.tips.2008.10.005.
- Marino, M.J., Conn, P.J. Glutamate-based therapeutic approaches: allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors. // Curr. Opin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 6(1) – P. 98–102. DOI: 10.1016/j.coph.2005.09.006.
- Avdeeva, N.V., Nikitina, V.A., Kochkarova, I.S., Litvinova, A.S. The possibility of administration of glutamate receptors antagonists in the treatment of parkinson's disease. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2(3). – P. 86–94. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-86-94.
- Avdeeva, N.V., Kulikov, A.L., Pokrovskii, M.V., Avtina, T.V. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2(4). – P. 3–8. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8
- Voronkov, A.V., Pozdnyakov, D.I. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Vol. 4 (2). – P. 1–10. DOI:10.3897/rppharmacology.4.26519
- Corti, C., Aldegheri, L., Somogyi, P., Ferraguti, F. Distribution and synaptic localisation of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGluR4) in the rodent CNS. // Neuroscience. – 2002. – Vol. 110(3). – P. 403–420. DOI: 10.1016/S0306-4522(01)00591-7
- Marino, M.J., Hess, J.F., Liverton, N. Targeting the metabotropic glutamate receptor mGluR4 for the treatment of diseases of the central nervous system. // Curr. Top. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5(9). – P. 885–895. DOI:10.2174/1568026054750263
- Yang, Z.Q. Agonists and antagonists for group III metabotropic glutamate receptors 6, 7, and 8. // Curr. Top. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5(9). – P. 913–918. DOI :10.2174/1568026054750272
- Johnson, K. A., Conn, P. J., and Niswender, C. M. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. // CNS and Neurological Disorders. – 2009. – Vol. 8(6). – P. 475–491. DOI: 10.2174/187152709789824606
- Hopkins, C.R., Lindsley, C.W., Niswender, C.M. mGluR4-positive allosteric modulation as potential treatment for Parkinson's disease. // Future Med Chem. – 2009. – Vol. 1(3). – P. 501–513. DOI: 10.4155/fmc.09.38.mGluR4-positive
- Wichmann, T., DeLong, M.R. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. // Adv. Neurol. – 2003. – Vol. 91. – P. 9–18.
- Авдеева, Н.В., Сидорова, С.А., Поветкин, С.В., и др. Позитивная аллостерическая модуляция рецепторов mGluR4 как потенциальный подход к лечению болезни Паркинсона. // Известия высших учебных заведений. Медицинские науки. – 2018. – № 3. – С. 194–206.
- Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C.E. From single extracellular unit recording in experimental and human parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. // Prog. Neurobiol. – 2002. – Vol. 66(4). – P. 265–283. DOI: 10.1016/S0301-0082(01)00033-8
- Conn, P.J., Pin, J.P., Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1997. DOI: 37:205–237. 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205
- Dauer, W., Predborski, S. Parkinson's disease: mechanisms and models. // Neuron. – 2003. – Vol. 39(6). – P. 889–909. DOI:10.1016/S0896-6273(03)00568-3
- Электронный ресурс, лекции белорусского государственного медицинского университета. <https://studfiles.net/preview/6011051/>
- Pisani, A., Bernardi, G., Ding, J., Surmeier, D.J. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. // Trends Neurosci. – 2007. – Vol. 30. – P. 545–553. DOI:10.1016/j.tins.2007.07.008
- DiChiara, G., Morelli, M., Consolo, S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. // Trends Neurosci. – 1994. – Vol. 17(6). – P. 228–233. DOI: 10.1016/0166-2236(94)90005-1
- Lester, D.B., Rogers, T.D., Blaha, C.D. Acetylcholine-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. // CNS Neurosci Ther. – 2010. – Vol. 16(13). – P. 137–162. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00142.x

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

АВТОР

Авдеева Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-4555>. E-mail: 7400468@mail.ru

ственный национальный исследовательский университет. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-4555>. E-mail: 7400468@mail.ru

УДК 616.13.002.2-004.6



ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЖИРНОГО МАСЛА ИЗ СЕМЯН ЧЕРНУШКИ ДАМАССКОЙ (*NIGELLA DAMASCENA L.*) НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

М.П. Ефремова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: efremova.marinka26@gmail.com

Поступила в редакцию: 13.03.2019

Принята к печати: 22.04.2019

Цель исследования. Провести исследование по определению липидного спектра плазмы крови и печени у крыс при моделированной дислипидемии на фоне введения экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской.

Материалы и методы. В работе использовались лабораторные животные – крысы самцы линии Wistar. Для изучения гиполлипидемической активности использовали такие модели как – острую твиновую, субхроническую D₂-витаминную модели и модель хронической сердечной недостаточности. Определяемыми параметрами служили концентрация холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и печени, а также концентрация атерогенных и неатерогенных липопротеидов в сыворотке крови, и коэффициент атерогенности.

Результаты. В результате исследования было установлено, что курсовое введение экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской на фоне моделированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) по правожелудочковому типу, нормализует липидный спектр сыворотки крови экспериментальных животных, вызывая увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности (не атерогенных), и снижает концентрацию липопротеидов низкой плотности (атерогенных). Однократное введение экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской способствует коррекции нарушений липидного обмена в условиях острой твиновой липидопатии, в то время как курсовое применение изучаемого объекта снижает концентрацию холестерина и триглицеридов печени, и сыворотки крови в условиях субхронической дислипидемии. При этом эффект от применения экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской не уступал таковому у препарата сравнения «Омакор».

Заключение. Возможность применения экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской в профилактических и лечебных целях при сердечнососудистых патологиях.

Ключевые слова: дислипидемия, чернушка дамасская, Омакор, холестерин, хроническая сердечная недостаточность

EFFECT OF FATTY OIL EXTRACT FROM SEEDS OF *NIGELLA DAMASCENA L.* ON LIPID SPECTRUM IN RATS WITH SIMULATED DYSLIPIDEMIA

M.P. Efremova

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

E-mail: efremova.marinka26@gmail.com

Received: 13.03.2019

Accepted for publication: 22.04.2019

The aim of the study is to determine a lipid spectrum of blood plasma and liver in rats in with simulated dyslipidemia against the background of the administration of the fatty oil extract from the seeds of *Nigella damascena L.*

Для цитирования: М.П. Ефремова. Влияние экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской (*nigella damascena l.*) на липидный спектр крыс при моделированной дислипидемии. *Фармация и фармакология.* 2019;7(2): 90-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-90-96

© М.П. Ефремова, 2019

For citation: M.P. Efremova. Effect of fatty oil extract from seeds of *nigella damascena l.* on lipid spectrum in rats with simulated dyslipidemia. *Pharmacy & Pharmacology.* 2019;7(2): 90-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-90-96

Materials and methods. Laboratory animals – Wistar male rats – were used in the work. To study the hypolipidemic activity, such models as acute Tween, subchronic vitamin-D2 models and a model of chronic heart failure were used. The identifiable parameters were the concentration of cholesterol and triglycerides in the blood serum and liver; as well as the concentration of atherogenic and non-atherogenic lipoproteins in the blood serum, and the atherogenic coefficient.

Results. As a result of the study, it was found out that a course administration of the fatty oil extract from the seeds of *Nigella damascena* L. against the background of simulated chronic heart failure (CHF) by the right ventricular type, normalizes the lipid spectrum of the experimental animals' blood serum, causing an increase in the concentration of high-density (non-atherogenic) lipoproteins, and reduces the concentration of low-density (atherogenic) lipoproteins. A single administration of the fatty oil extract from the seeds of *Nigella damascena* L. promotes the correction of lipid metabolism disorders under the conditions of acute Tween lipidopathy, while the direction of the object being studied reduces the concentration of cholesterol and triglycerides in the liver and blood serum under the conditions of subchronic dyslipidemia. At the same time, the effect of the use of the fatty oil extract from the seeds of *Nigella damascena* L. was not inferior to "Omacor", the reference drug.

Conclusion. The possibility of using a fatty oil extract from the seeds of *Nigella damascena* L. for preventive and therapeutic aims in cardiovascular diseases has been established.

Keywords: dyslipidemia, *Nigella damascena* L., Omacor, cholesterol, chronic heart failure

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день сердечнососудистые заболевания являются ведущей причиной смертности населения, как в развитых, так и в экономически развивающихся странах. Во многом значительное число случаев летального исхода связано со значительным числом факторов риска, к которым можно отнести дислипидемию [1]. Установлено, что нарушения липидного обмена играют существенную роль в развитии атеросклероза и, как следствие, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), что предполагает необходимость коррекции липидного дисбаланса [2].

К основным гиполипидемическим препаратам относятся статины, фибраты и анионообменные смолы, которые рекомендуются как одна из составляющих стратегии терапии, а также первичной или вторичной профилактики сердечнососудистых заболеваний у взрослых с 20% и выше риска развития патологий сердечнососудистой системы [3]. В крупных, рандомизированных, контролируемых исследованиях статинов, было показано, чтобы применение препаратов группы статинов уменьшает риск развития ишемической болезни сердца и, кроме того, способствует снижению общей смертности [4]. Поэтому данные средства рекомендуются в качестве первой линии терапии, в то время как фибраты и анионообменные смолы считаются второй линией или средствами для комбинированной терапии при использовании статинов [5]. Однако, несмотря на высокую эффективность, данные средства обладают значительным числом побочных эффектов, что ограничивает их применение у пациентов с умеренным повышением холестерина и триглицеридов в крови [6]. Альтернативными средствами терапии у лиц с умеренным риском атерогенеза могут являться препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, демонстрирующие высокий уровень эффективности и безопасности использования, как в экспериментальных, так и в клинических условиях [7, 8]. Установлено, что в состав экстракта жирного масла

семян чернушки дамасской входят полиненасыщенные жирные кислоты (олеиновая, эйкозодиеновая, эйкозанолевая), аминокислоты, органические кислоты (миристиновая кислота, бензойная кислота), а также токоферол, β -ситостерин [9]. Таким образом, богатый химический состав экстракта жирного масла семян чернушки дамасской послужил основанием для включения данного объекта в исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биологическая модель

В эксперименте участвовали крысы самцы породы Wistar массой 220–240 грамм в количестве – 150 особей. Животные для проведения исследования были выращены в виварии НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного университета, г. Белгород, содержались на стандартном режиме вивария: температура окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 12-часовой синхронизированный световой режим, комбинированный корм и вода подавались *ad libitum*. При проведении эксперимента на лабораторных животных мы руководствовались общепризнанными биоэтическими принципами «трех R», а также положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) и принципами гуманной экспериментальной техники по программе UFAW [10, 11].

Гиполипидемические свойства экстракта жирного масла семян чернушки дамасской (ЭЖМЧД) изучали на трёх моделях липидопатологии: острой твиновой, субхронической – D_2 -витаминной моделях и модель хронической сердечной недостаточности (ХСН) по правожелудочковому типу, при однократном и курсовом введении изучаемого объекта. При этом было сформировано 5 равных экспериментальных групп животных ($n=10$) для каждой из экспериментальных моделей дислипидемии. Первая группа – интактные животные. Вторая группа – группа крыс негативного контроля (НК) с воспроизведенной липидопатологией, но лишенной фармакологической поддержки. Третья и четвертые группы животных получали исследуемый ЭЖМЧД в дозе 2,3 мл/кг од-

нократно и при курсовом введении (профилактически на протяжении 14 дней) соответственно. Пятой группе животных вводили референтный препарат «Омакор» в дозе 2 мл/кг. Изучаемый ЭЖМЧД и препарат сравнения вводились *per os*.

Модель острой твиновой дислипидемии

Данную модель воспроизводили однократным внутрибрюшинным введением твина-80 (250 мг/100 г массы животного в 1 мл воды для инъекций). Спустя 12 часов после введения твина-80 крысы подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации в утренние часы. На исследование были взяты сыворотка крови и печень испытуемых крыс [12].

Моделирование субхронической Д2-витаминовой липидопатологии

Субхроническую гиперлипидемию моделировали курсовым введением витамина Д₂ совместно с ежедневным введением холестерина алиментарного и мерказолила для ингибирования обмена веществ в течении 4 дней. На 5-й день животных декапитировали и производили забор биоматериала – сыворотка крови и печень [13].

Модель хронической сердечной недостаточности

По методу Н.Н. Пятницкого и Ю.А. Блинкова (1970) моделировали хроническую сердечную недостаточность по правожелудочковому типу. Крысам дробно вводили, под гексеналовым наркозом (100 мг/кг веса внутрибрюшинно), силиконовое масло в каждую плевральную полость в количестве 1,5 мл/100 г веса [14]. По прошествии 30 дней было введено еще по 1 мл масла на 100 г веса крысы, в каждую плевральную полость. Изучаемый экстракт вводили спустя сутки после повторной инъекции силиконового масла в течение 14 дней [15].

Забор биоматериала и пробоподготовка

Для определения концентрации общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови использовали стандартный набор реактивов «Lahema». В печени концентрацию холестерина оценивали колориметрическим методом, основанном на реакции Либермана-Бурхарда. Экстракцию из ткани печени проводили по Колмакову [13]. Содержание триглицеридов в печени определяли после экстракции, аналогичной извлечению холестерина с помощью стандартного набора реактивов «Lahema» [16].

Определение ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП в сыворотке крови проводили турбидиметрически по Бурштейну и Самай. Принцип метода: ЛПНП ЛПОНП и ЛПВП образуют с гепарином комплекс, который осаждается без денатурации в присутствии хлористого кальция. На наличие ЛПНП и ЛПОНП указывает степень мутности. Полученные растворы измеряли

на КФК-2 с длиной волны 720 нм [17]. Так же рассчитывали коэффициент атерогенности плазмы (Ка) по формуле [18]:

$$Ka = \frac{OX - ЛПВП}{ЛПВП}, \text{ где}$$

OX – это общий холестерин,

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Определение липопротеидлипазы (LPL) в сыворотке крови проводили по методу Титца и соавт. Исследуемой сывороткой воздействовали на стабилизированную суспензию оливкового масла. Выделившиеся жирные кислоты титровали раствором гидроксида натрия. Результаты выражали в единицах липазы (ЕЛ) [19]

Методы статистического анализа

Полученные данные статистически обрабатывали в пакете компьютерной программы Microsoft Excel Ver 9, 2000. Результаты представляли в виде $M \pm SEM$. Для сравнения групп средних применяли t-критерий Стьюдента [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У группы крыс НК в условиях острой твиновой липидопатологии отмечено повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови по отношению к интактным животным на 70,1% ($p < 0,001$) и 70,15% ($p < 0,001$) соответственно, при увеличении содержания холестерина и триглицеридов в печени на 23,5% ($p < 0,001$) и 75% ($p < 0,001$) соответственно. Также установлено, что применение экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской в дозе 2,3 мл/кг оказывало значительный гипохолестеринемический и гипотриглицеридемический эффекты при однократном и курсовом применении в условиях острой твиновой липидопатологии. В сравнении с группой контроля наблюдалось снижение уровня холестерина в сыворотке крови при однократном введении ЭЖМЧД на 23,32% ($p < 0,001$) и на 42,46% ($p < 0,001$) при курсовом введении. В печени, по отношению к группе негативного контроля крыс содержание холестерина уменьшилось на 27,16% ($p < 0,001$) при однократном применении ЭЖМЧД. Содержание триглицеридов в сыворотке крови и печени понизилось (относительно группы контроля) на 57,46% ($p < 0,001$) и 25,82% ($p < 0,001$) при однократном введении животным ЭЖМЧД. При курсовом применении ЭЖМЧД содержание триглицеридов в печени и сыворотки крови уменьшилось в сравнении с контрольной группой крыс на 43,86% ($p < 0,001$) и 35,19% ($p < 0,001$) соответственно. При введении Омакора у животных концентрация холестерина и триглицеридов в сыворотке крови уменьшилась на 55,87% ($p < 0,001$) и 44,74% ($p < 0,001$) соответственно, в печени данные показатели снизились на 47,65% ($p < 0,001$) и 47,80% ($p < 0,001$) соответственно относительно группы контроля.

Таблица 1 – Изменение показателей липидного обмена в сыворотке крови и печени при введении ЭЖМЧД в условиях острой твиновой дислипидемии

Группы животных	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, мг/г	Триглицериды,
	Сыворотка крови	Сыворотка крови	Печень	мкмоль/г Печень
Интактные животные	4,21±0,14	1,34±0,01	3,28±0,23	1,04±0,01
НК	7,16±0,33#	2,28±0,12#	4,05±0,13#	1,82±0,02#
ЭЖМЧД однократно	5,49±0,25*	0,97±0,02*	2,95±0,15*	1,35±0,23*
ЭЖМЧД курсовое введение	4,12±0,31*	1,28±0,12	4,12±0,31#	1,18±0,11*
«Омакор»	3,16±0,21*	1,26±0,11*	2,12±0,05*#	0,95±0,02*

Примечание: # – статистически значимо относительно интактных животных ($p < 0,001$);

* – статистически значимо относительно НК группы крыс ($p < 0,001$).

Так же нами учитывалась активность фермента липопротеидлипазы сыворотки крови. Влияние экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской в дозе 2,3 мл/кг на активность липопротеидлипазы определялось у интактных белых крыс и крыс с моделированной твиновой гиперлипидемией.

Опыты показали (табл. 2), что активность липопротеидлипазы у интактных животных составила $1,213 \pm 0,21$ ЕЛ. На фоне однократного введения животным экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской в дозе 2,3 мл/кг наблюдалось повышение активности фермента до $2,833 \pm 0,17$ ЕЛ, т.е. на 133,6%, ($p < 0,001$). Несколько менее выраженный эффект наблюдался при курсовом введении здоровым животным исследуемого экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской. Активность LPL в этих опытах возросла до $2,45 \pm 0,24$ ЕЛ, что на

102% ($p < 0,001$) превышало показатель интактных животных. При экспериментальной гиперлипидемии в группе контрольных животных, получавших физиологический раствор, наблюдалось недостоверное снижение активности фермента по сравнению с ее величиной у интактных животных ($p > 0,05$). Повышение активности LPL у экспериментальных животных при моделированной острой патологии при однократном и курсовом введении исследуемого ЭЖМЧД в дозе 2,3 мл/кг, составило $1,784 \pm 0,13$ ЕЛ и $1,321 \pm 0,20$ ЕЛ соответственно. Следует отметить, что на фоне твиновой интоксикации, при однократном введении ЭЖМЧД активность LPL была выше чем при курсовом применении. На фоне применения Омакора отмечено повышение активности LPL относительно группы контроля на 123,1% ($p < 0,001$) и на 64,1% ($p < 0,001$) в сравнении с интактной группой животных.

Таблица 2 – Влияние экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской в дозе 2,3 мл/кг на активность LPL сыворотки крови

Группы животных	LPL, ЕЛ	
	M±m	%, P
Интактные животные	$1,213 \pm 0,21$	100%
ЭЖМЧД однокр. 2,3 мл/кг	$2,833 \pm 0,17$	+133,6% $p_1 < 0,001$
ЭЖМЧД курс. 2,3 мл/кг	$2,45 \pm 0,24$	+102% $p_1 < 0,001$
физиологический р-р + твин (контроль)	$0,892 \pm 0,25$	-26,5% $p_1 > 0,5$
ЭЖМЧД однокр. 2,3 мл/кг + твин 80	$1,784 \pm 0,13$	+47,07% $p_1 < 0,5$ +100% $p_2 < 0,001$
ЭЖМЧД 2,3 мл/кг курс+твин 80	$1,321 \pm 0,20$	+8,9% $p_1 < 0,001$ +48,1% $p_2 < 0,001$
«Омакор»	$1,99 \pm 0,361$	+64,1% $p_1 < 0,001$ +123,1% $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – достоверность различия по отношению к показателям интактных животных;

p_2 – достоверность различия по отношению к показателям контрольных животных.

У животных группы НК в условиях субхронической D_2 витаминной липидопатологии отмечено повышение концентрации холестерина в сыворотке крови и печени относительно интактных животных на 112,04% ($p < 0,001$) и 85,6% соответственно, при увеличении содержания триглицеридов сыворотки крови

и печени на 131,5% ($p < 0,001$) и 211,5% ($p < 0,001$) соответственно. В условиях витаминной D_2 липидопатологии (табл. 3) курсовое применение ЭЖМЧД способствовало уменьшению содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови в сравнении с НК группой крыс на 24,4% ($p < 0,001$) и 25,73% ($p < 0,001$)

соответственно. При однократном введении ЭЖМЧД концентрация холестерина и триглицеридов сыворотки крови статистически значимо относительно НК группы животных не изменилась. В печени содержание холестерина уменьшилось по отношению к НК группе крыс на 24,6% ($p<0,001$) и 22% ($p<0,001$) соответственно при однократном и курсовом применении ЭЖМЧД. Концентрация триглицеридов в печени

уменьшилась только при курсовом введении ЭЖМЧД – на 36,7% ($p<0,001$) относительно животных НК группы (табл. 3). Применение «Омакора» способствовало уменьшению содержания холестерина в сыворотке крови и печени в сравнении с НК группой крыс на 45,7% ($p<0,001$) и 43,5% ($p<0,001$) соответственно, концентрация триглицеридов при этом снизилась на 30,8% ($p<0,001$) и 32,7% ($p<0,001$) соответственно.

Таблица 3 – Изменение показателей липидного обмена в сыворотке крови и печени при введении ЭЖМЧД в условиях субхронической D_2 витаминной дислипидемии

Группы животных	Холестерин, ммоль/л Сыворотка крови	Триглицериды, ммоль/л Сыворотка крови	Холестерин, мг/г Печень	Триглицериды, мкмоль/г Печень
Интактные животные	3,57±0,12	1,78±0,01	3,26±0,13	1,04±0,01
НК	7,57±0,24#	4,12±0,12#	6,05±0,17#	3,24±0,02#
ЭЖМЧД однократно	6,78±0,15#	4,23±0,02#	4,56±0,31*#	3,25±0,42#
ЭЖМЧД курсовое введение	5,72±0,52*#	3,06±0,11*#	4,72±0,37*#	2,05±0,22*#
«Омакор»	4,11±0,11*	2,85±0,17*#	3,42±0,43*	2,18±0,41*#

Примечание: # – статистически значимо относительно интактных животных ($p<0,001$);

* – статистически значимо относительно НК группы крыс ($p<0,001$).

Исследование крови экспериментальных крыс, с моделированной патологией ХСН, показало выраженное нарушение липидного спектра (табл. 4), это отразилось на увеличении коэффициента атерогенности (Ка) на 111,32% ($p<0,05$), в сравнении с группой животных, не подвергавшихся экспериментальному воздействию. О дислипидемии возможно судить по возросшей концентрации атерогенных липопротеидов – ЛПНП на 178,2%, и общего холестерина на 25,1% по сравнению с группой интактных животных. Так же

наблюдалось снижение неатерогенных липопротеидов на 19,11% относительно интактной группы крыс.

Необходимо отметить, тот факт, что у интактных крыс, введение исследуемого ЭЖМЧД, не оказывало существенного влияния на концентрацию общего холестерина и липопротеидов.

Из липидного профиля (табл. 4) можно сделать вывод, что при моделированной патологии ХСН, курсовое введение ЭЖМЧД в дозе 2,3 мл/кг препятствует нарушению метаболизма липидов.

Таблица 4 – Влияние экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской в дозе 2,3 мл/кг на липидный обмен у крыс при моделированной ХСН

Группа	ОХ	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	Ка
Интактные	1,833±0,08	1,015±0,06	0,234±0,03	0,583±0,04	0,848±0,11
%	100	100	100	100	100
Контроль (патология)	2,293±0,02*	0,821±0,03	0,651±0,05*	0,569±0,03*	1,792±0,12*
% к интактным	+25,09	-19,11	+178,2	-2,4	+111,32
ЭЖМЧД 2,3 мл/кг без патологии	1,762±0,021	0,989±0,027	0,146±0,053	0,582±0,031	0,782±0,03
% к интактн.	-3,9	+2,6	-37,61	-0,17	-7,8
ЭЖМЧД 2,3 мл/кг однокр +патология	2,021±0,02	1,001±0,02	0,341±0,12#	0,453±0,03	1,019±0,08
% к контр.	-12	+21,9	-47,6	-20,4	-41,97
ЭЖМЧД 2,3 мл/кг курс +патология	1,980±0,110#	1,014±0,042#	0,394±0,112#*	0,572±0,010	0,953±0,06#
% к контр.	-13,65	+23,51	-39,47	-1,89	-43,1
«Омакор»	1,942±0,213#	1,088±0,129#	0,425±0,029#*	0,523±0,098	0,509 ±0,143#
% к контр.	-15,4	+32,5	-34,7	-8,1	-56,2

Примечание: * – к интактным животным ($p<0,05$)

– к группе моделированной патологии (контроль) ($p<0,05$)

Концентрация атерогенных липопротеидов (ЛПНП) у при курсовом введении ЭЖМЧД снизилась на 39,5% ($p<0,05$) относительно группы животных НК. А концентрация неатерогенных липопротеидов (ЛПВП), напротив, возросла на 23,5%, ($p<0,05$) относительно группы негативного контроля крыс. Общий

холестерин, так же имел тенденцию к снижению, при курсовом введении ЭЖМЧД на 13,65% ($p<0,05$). Коэффициент атерогенности плазмы крови на фоне курсового введения ЭЖМЧД статистически значимо снизился на 46,8% ($p<0,05$) по сравнению с группой контрольных животных. На фоне введения Омакора

у животных в сравнении с группой контроля наблюдалось повышение ЛПВП на 32,5% ($p < 0,05$), а также снижение ОХ, ЛПНП и коэффициента атерогенности на 15,4% ($p < 0,05$); 34,7% ($p < 0,05$); 56,2% ($p < 0,05$) соответственно. При этом статистически значимых отличий между группами крыс, получавших «Омакор» и ЭЖМЧД при курсовом и однократном введении в условиях модельной ХСН, не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в условиях острой твиновой липидопатологии наиболее выраженный эффект показателей липидного обмена в сыворотке крови и печени, наблюдался при однократном введении изучаемого экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской. Так же, необходимо отметить, что экстракт жирного масла из семян чернушки дамасской оказывает активирующее влияние на липопротеидлипазу сыворотки крови, при острой твиновой модели гиперлипидемии, и без моделированной патологии, причем, как при однократном так и при курсовом приеме.

При моделировании субхронической D_2 -витаминной дислипидемии положительная динамика липидного обмена, в сторону снижения уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и печени, отмечена при курсовом применении ЭЖМЧД, по сравнению с группой негативного контроля.

При моделированной экспериментальной патологии ХСН у крыс наблюдались патологические изменения липидного обмена в сторону увеличения концентрации K_a , что сопоставимо с описанными проявлениями в клинике [21, 22]. При курсовом и однократном введении ЭЖМЧД достоверно снижалась концентрация атерогенных липопротеидов и увеличивалась концентрация ЛПВП в сыворотке крови, что так же подтверждается литературными данными [23].

Следует отметить, что эффект от введения исследуемого экстракта был сопоставим с таковым у референтного препарата – «Омакор». Показатели животных, получавших исследуемый ЭЖМЧД достоверно не отличались от результатов группы животных, получивших препарат сравнения «Омакор». Доказано, что наблюдающийся в наших опытах гипотриглицеридемический эффект при введении животным исследуемого экстракта жирного масла из семян чер-

нушки дамасской связан с активированием фермента, метаболизирующего жирные кислоты и триглицериды – LPL (липопротеидлипаза). Применение экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской способствовало восстановлению липидного обмена, выражаемого в снижении холестерина и триглицеридов сыворотки крови, и печени. Подобное действие экстракта жирного масла семян чернушки дамасской, вероятно связано с входящими в его состав полиненасыщенными жирными кислотами и тимохиноном, для которого в литературных источниках приводятся данные о липидокорректирующем действии [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из эксперимента следует, что экстракт жирного масла из семян чернушки дамасской, при однократном и курсовом введении влияет на показатели липидного обмена, что отражается в снижении уровня холестерина и триглицеридов в крови и печени у животных в условиях твиновой и «витаминной» гиперлипидемии.

Также было установлено, что на фоне моделированной ХСН при курсовом введении экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской, нормализуется липидный спектр, повышается концентрация липопротеидов высокой плотности относительно группы контроля, и достоверно снижается концентрация липопротеидов низкой плотности (атерогенных). При введении ЭЖМЧД происходит снижение коэффициента атерогенности плазмы крови относительно контрольной группы животных, в условиях экспериментальной ХСН. Исследования активности липопротеидлипазы сыворотки крови при однократном и курсовом приеме экстракта жирного масла из семян чернушки дамасской свидетельствует об активирующем действии на фермент LPL.

Экстракт жирного масла из семян чернушки дамасской оказывает выраженное гиполлипидемическое действие у животных с экспериментальной гиперлипидемией, проявляющееся в снижении содержания ЛПНП, холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, а также холестерина и триглицеридов в печени. Этот эффект не уступает аналогичному действию официального гиполлипидемического препарата «Омакор».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Schedlbauer A., Davies P., Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. – Vol. 3. CD004371. DOI:10.1002/14651858.CD004371.pub3
2. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases, Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, №23. – P. 2855–2864.
3. Cooper A., Nherera L., Calvert N., O'Flynn N., Turnbull N., Robson J., et al. Clinical guidelines and evidence review for lipid modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. – 2008. – 236 p. DOI: 10.1136/bmj.39554.624086.AD
4. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. –

- Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 1. – P. CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. 2007.
 6. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects // Br J Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 78, №3. – P. 454–466. DOI: 10.1111/bcp.12360
 7. Penumetcha M, Song M, Merchant N, Parthasarathy S. Pretreatment with n-6 PUFA protects against subsequent high fat diet induced atherosclerosis--potential role of oxidative stress-induced antioxidant defense // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 220, №1. – P.53–58. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.001
 8. Zehr KR, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review // Prostaglandins Other Lipid Mediat. – 2017. – Vol. 134. – P. 131–140. DOI:10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005
 9. Маширова, С.Ю., Изучение компонентного состава липидов семян чернушки посевной и чернушки дамасской / С.Ю. Маширова, Т.В. Орловская // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – №4 (123). – С. 223–227.
 10. Альтернативы биомедицины .Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии / Н.Н. Каркищенко. – М.: Изд-во ВПК, 2007. – 448 с.
 11. Альтернативы биомедицины .Т. 1. Основы биомедицины и фармако моделирования. / Н.Н. Каркищенко – М.: Изд-во ВПК., 2007. – 320 с.
 12. Полякова, Э.Д. Гиперлипидемия, вызванная введением тритона WR – 1339 / Э.Д. Полякова, М.А. Климова // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 1973. – №1. – С. 74–77.
 13. Витамин С: Химия и биохимия / М. Девис, Дж. Остин, Д. Патридж. М.: Мир, 1999. – 52 с.
 14. Пятницкий, Н.Н., Блинков Ю.А. К вопросу о моделировании недостаточности правого сердца / Н.Н. Пятницкий, Ю.А. Блинков // Кардиология. – 1970. – №1. – С. 143–144.
 15. Федоров, В.Н. Динамическая модель тотальной хронической сердечной недостаточности у крыс / В.Н. Федоров, А. Д. Ноздрачев, Е.В Сальников // Вестн. С.-Пб. ун-та. – 2006. – Сер. 3. – Вып. 2. – С. 103–107.
 16. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева–СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
 17. Lyons C., Kennedy E., Roche H. Metabolic inflammation-differential modulation by dietary constituents // Nutrients. – 2016. – Vol. 8. – P. 247. DOI: 10.3390/nu8050247.
 18. Возможности индивидуализации оценки атерогенности липопротеинового спектра крови / Н.Г. Плехова, В.А. Невзорова, Л.В. Родионова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4.
 19. Kovar J., Fejfarova V., Pelikanova T., Poledne R. Hyperglycemia downregulates total lipoprotein lipase activity in humans. // Physiol. Res. – 2004. – Vol. 53. – P. 61–68.
 20. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
 21. Каменев, В.Ф. Влияние лёгких на липидный профиль в коронарных артериях у больных с хронической сердечной недостаточностью, возникшей на фоне ишемической болезни сердца / В.Ф. Каменев, И.Л. Стрельникова, Н.И. Оболонкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17. – №. 4. – С. 77–80.
 22. Обрезан, А.Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 9. (149). – С. 83–92. DOI. org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
 23. Влияние жирного масла чернушки дамасской на липидный спектр плазмы крови крыс при моделированной хронической сердечной недостаточности / Сергиенко А.В., Ефремова М.П., Савенко И.А. [и др] // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – № 8. – С. 42–43.
 24. Xu J., Zhu L., Liu H., et al. Thymoquinone reduces cardiac damage caused by hypercholesterolemia in apolipoprotein E-deficient mice // Lipids Health Dis. – 2018. – Vol. 17, №1. – P. 173–177. DOI: 10.1186/s12944-018-0829-y.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

АВТОР

Ефремова Марина Павловна – преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического

института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: efreмова.marinka26@gmail.com

УДК 615.22'012



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОЧАСТИЦ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ОСНОВЕ ПОЛИ-DL-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА В СРАВНЕНИИ С ПЕНТОКСИФИЛЛИНОМ

Т.В. Тимченко, В.Е. Погорельый, А.В. Воронков, Л.М. Макарова, Л.И. Щербакова,
В.А. Компанцев, А.И. Медвецкий, А.Ю. Платонова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО
ВолГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия

Поступила в редакцию: 09.02.2019

Принята к печати: 15.04.2019

Цель – сравнительное экспериментальное изучение влияния перорального введения микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA и «стандартного» пентоксифиллина, на процесс АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов крыс.

Материалы и методы. В качестве препарата сравнения использовалась субстанция пентоксифиллина (100 мг/кг), в роли исследуемого объекта – микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA (100 мг/кг) со средним динамическим радиусом 175,4 нм. В эксперименте использовались крысы-самцы линии Wistar ($m = 300\text{--}330$ г), одной возрастной группы (9 месяцев), разделенные на 3 группы по 6 животных. Антиагрегантную активность оценивали путем определения степени и скорости агрегации тромбоцитов через 1, 3, 5, 8 и 24 часа после перорального однократного введения препарата сравнения и исследуемого объекта. Аденозин дифосфат (АДФ) в концентрации 5 мкМ применяли в роли индуктора агрегации. Процесс агрегации регистрировали с применением системы двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «АЛАТ – 2», длина волны 0,785 мкм, методом определения среднего относительного размера агрегатов.

Результаты. В ходе эксперимента было доказано следующее: микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA более эффективно уменьшают способность тромбоцитов к агрегации в течение 24 ч. исследования (больше, чем на 40%) относительно значений контрольной группы, кроме того следует отметить, что по эффективности фармакологического действия во время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов микрочастицы соизмеримы со стандартным образцом – пентоксифиллином. Действие исследуемого объекта микрочастиц продолжается в течение 24 ч., в то время как действие препарата сравнения заканчивается через 3 часа и далее показатели группы сравнения не отличаются от показателей контроля.

Заключение. Микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA при пероральном введении существенным образом пролонгируют фармакологическое действие до 24 ч.

Ключевые слова: пентоксифиллин, поли-DL-лактид-ко-гликолид, микрочастицы пентоксифиллина, реологические свойства крови, антиагреганты

Для цитирования: Т.В. Тимченко, В.Е. Погорельый, А.В. Воронков, Л.М. Макарова, Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев, А.И. Медвецкий, А.Ю. Платонова. Экспериментальное изучение антитромбоцитарной активности микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-dl-лактид-ко-гликолида в сравнении с пентоксифиллином. *Фармация и фармакология*. 2019;7(2): 97-104. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-97-104

© Т.В. Тимченко, В.Е. Погорельый, А.В. Воронков, Л.М. Макарова, Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев, А.И. Медвецкий, А.Ю. Платонова, 2019

For citation: T.V. Timchenko, V.E. Pogorelyi, A.V. Voronkov, L.M. Makarova, L.I. Scherbakova, V.A. Kompantsev, A.I. Medvetskyi, A.Y. Platonova. Experimental study of anti-thrombotic activity of pentoxifyllin microparticles: based on poly-dl-lactide-co-glycolide in comparison with pentoxifyllin. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(2): 97-104. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-97-104

EXPERIMENTAL STUDY OF ANTI-THROMBOTIC ACTIVITY OF PENTOXIFYLLIN MICROPARTICLES: BASED ON POLY-DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE IN COMPARISON WITH PENTOXIFYLLIN

T.V. Timchenko, V.E. Pogorelyi, A.V. Voronkov, L.M. Makarova, L.I. Scherbakova, V.A. Kompantsev, A.I. Medvetskiy, A.Y. Platonova

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

Received: 09.02.2019

Accepted for publication: 15.04.2019

The aim of the work was a comparative experimental study of the effect of oral administration of Pentoxifylline microparticles based on PLGA, and “standard” Pentoxifylline, on the ADP-induced platelet aggregation process in rats.

Materials and methods. Pentoxifylline substance (100 mg/kg) was used as a reference drug, and PLGA-based Pentoxifylline microparticles with an average dynamic radius of 175.4 nm were used as the object in study. In the experiment, male Wistar rats ($m = 300\text{--}330$ g), the same age group (9 months) were used. They were divided into 3 groups, each of 6 animals. The antiplatelet activity was assessed by determining the degree and rate of platelet aggregation in 1, 3, 5, 8 and 24 hours after a single oral administration of the reference drug and the object under study. Adenosine diphosphate (ADP) at the concentration of $5\ \mu\text{M}$ was used as an aggregation inducer. The aggregation process was recorded using a two-channel laser platelet aggregation analyzer ALAT-2, wavelength of $0.785\ \mu\text{m}$. by determining the average conventional size of the aggregates.

Results. The experiment has proved the following: PLGA-based Pentoxifylline microparticles are more effective at reducing the possibility of platelets to aggregate within 24 hours of the investigation (more than 40%) conventional to the control group value. Besides, it should be noted that according to the effectiveness of the pharmacological action during AD-induced platelet aggregation, the microparticles are commensurate with the standard sample - Pentoxifylline. The action of the microparticle object under study lasts for 24 hours, while the effect of the reference drug is over after 3 hours and then the indicators of the reference group do not differ from those of the control one.

Conclusion. When administered per os, PLGA-based Pentoxifylline microparticles prolong the pharmacological effect significantly – up to 24 hours.

Keywords: Pentoxifylline, poly-DL-lactide-co-glycolide, Pentoxifylline microparticles, rheological properties of blood, antiplatelet agents

ВВЕДЕНИЕ

В патологических состояниях, таких как инсульты и инфаркты пусковую роль играют тромбоцитарные тромбы [1]. Задачей фармации является разработка и исследование высокоэффективных лекарственных средств, комплексно воздействующих на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [2–5]. В ряду средств, нацеленных на улучшение реологических свойств крови, наиболее широкое применение получил пентоксифиллин [6, 7]. У пациентов с комплексной кардиоваскулярной патологией пентоксифиллин имеет наиболее убедительную базу для коррекции перфузионных расстройств [8, 9]. При цереброваскулярных заболеваниях и заболеваниях периферических сосудов атеросклеротического генеза пентоксифиллин входит в стандарты лечения [10–13]. Его применение патогенетически и клинически обосновано для лечения больных системным атеросклерозом [14–16].

Известно, что пентоксифиллин играет роль слабого антагониста P2Y- рецепторов, тем самым он конкурирует с АДФ за возможность связываться с этими рецепторами, в результате чего происходит уменьшение проагрегантного действия АДФ на пуриновые ре-

цепторы и процесс сборки интегральных рецепторов. Пентоксифиллин способствует снижению агрегации и адгезии тромбоцитов, а также обладает вазодилатирующим эффектом. Так же он оказывает слабое кардиотоническое действие, оно обусловлено процессом блокировки фосфодиэстеразы III типа в кардиомиоцитах [1]. Гентоксифиллин снижает процесс синтеза фибриногена, а возникновение тканевого активатора плазминогена (I-PA) усиливает, это ведет к усилению активности фибринолитической системы [1, 17–20].

Первичный метаболизм пентоксифиллина происходит в крови, в процессе которого формируются до семи метаболитов, двое из которых характеризуются выраженной антиагрегантной активностью. В печени происходит конечный метаболизм пентоксифиллина [21].

Пентоксифиллин характеризуется хорошей переносимостью, за счет этого можно сочетать его применение со многими другими лекарственными препаратами. Существующие сегодня на фармацевтическом рынке препараты пентоксифиллина требуют трехкратного приема в сутки, что делает процесс лечения довольно комплаентным. Кроме того, в случае если больной не принял препарат вовремя, наблюдается не

только снижение эффективности терапии, но и повышается риск нарушения гемореологических свойств крови. В связи с этим создание пролонгированного лекарственного средства пентоксифиллина является актуальным и перспективным [3, 22, 23].

Согласно литературным данным использование пролонгированных форм на основе PLGA (Соматулин, Сандостатин Лар и др.) позволяет увеличить биодоступность лекарственного средства и его доставку к органу мишени, поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию в крови и уменьшить кратность приема. К достоинствам PLGA следует отнести также и то, что он обладает низкой токсичностью, а при попадании в организм полностью биodeградирует [23].

В Пятигорском медико-фармацевтическом институте проводятся исследования по созданию инновационной пролонгированной лекарственной формы пентоксифиллина на основе PLGA.

Целью исследования явилось изучение влияния перорального введения микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида на АДФ-индуцированный процесс агрегации в сравнении с пентоксифиллином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные

Лабораторные крысы были получены из вивария Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Содержание экспериментальных животных соответствовало действующей нормативной документацией, т. е. «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Животные содержались на стандартной диете, соответствующей действующим нормам. Кормление проводили в фиксированное время. Для питья лабораторных животных использовали поилки. Факторы внешней среды (температура, влажность, освещенность и кратность воздухообмена воздуха, состав подстилок) соответствовали требованиям по содержанию лабораторных животных. Клетки, поилки для питья, подстил менялись не реже одного раза в неделю [24]. Содержание и все проводимые с животными манипуляции соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986 г.).

Дизайн исследования

В качестве препарата сравнения использовалась субстанция пентоксифиллина (100 мг/кг, «ТСИ», USA, Lot. BRDTB-FM, P 2050), в роли исследуемого объекта – микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA (100 мг/кг) со средним динамическим радиусом 175,4 нм, полученные на базе Пятигорского

медико-фармацевтического института. Разработана оптимальная технология получения пролонгированной лекарственной формы пентоксифиллина на основе PLGA, а именно соотношение пентоксифиллина и поли-DL-лактид-ко-гликолида (50:50), mol. wt 40.000–75.000 (Sigma) – 1:3. Точные навески полимера и субстанции пентоксифиллина подвергают растворению в 2 мл растворителя (хлороформ), далее капельно вводят готовый состав к водному раствору поливинилового спирта в концентрации 0,3%, процесс проходит при непрерывной работе гомогенизатора со скоростью 20000 об/мин на протяжении 15 минут. Готовый раствор подвергают центрифугированию со скоростью 6000 об/мин в течение 40 мин, далее надосадочную жидкость декантируют и отправляют на последующий анализ. Извлеченный осадок микрочастиц промывается водой очищенной, после чего вновь центрифугируется (4 раза). Готовые микрочастицы переносятся в колбу объемом на 25 мл, и доводят до метки водой очищенной. Данная лекарственная форма была использована для проведения фармакологических исследований [22, 23].

В ходе эксперимента использовали здоровых половозрелых животных, крыс – самцов линии Wistar (m = 300–330 г), одинаковой возрастной группы (9 месяцев), прошедших карантин 14 дней.

С помощью метода случайной выборки создали три группы по 6 животных:

– 1 группа – это животные, получавшие *per os* 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном количестве (контрольная группа);

– 2 группа – животные, которым однократно *per os* вводили пентоксифиллин в дозе 100 мг/кг (опытная группа);

– 3 группа – животные, которым однократно *per os* вводили пролонгированную форму пентоксифиллин в дозе 100 мг/кг (опытная группа).

Объекты исследования вводили в фиксированное время суток (8-00 – 8-30). Учитывая, тот факт, что пентоксифиллин широко используется в клинической практике перорально [25], то данный путь введения препарата был использован в дальнейшем исследовании. Для этого готовили суспензию на 0,9 % растворе натрия хлорида, которую затем и вводили животным с помощью специального зонда в объеме 10 мл/кг. Влияние объектов исследования на агрегацию тромбоцитов изучали в дозе 100 мг/кг (в пересчете на пентоксифиллин). Исходя из научных данных об эффективных терапевтических дозах пентоксифиллина, а также с учетом коэффициента пересчета дозы с человека на крысу, путем расчета была определена данная доза препарата [26, 27].

Забор крови у животных проводили утром натощак. Для предотвращения процесса свертывания крови использовали 3,8% раствора натрия цитрата, добавляемого в соотношении 1:9. Использовалась силиконовая посуда, исключающая контактную ак-

тивность тромбоцитов. Индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали сразу после взятия крови на анализ.

Получали богатую тромбоцитами плазму (БТП) и вели подсчет числа тромбоцитов с помощью стандартного метода [28, 26]. При помощи метода центрифугирования (в эксперименте использовали центрифугу PC-6) при 400 g и 1800 g соответственно из проб крови взятых для анализа, была получена БТП. В камере Горяева с использованием микроскопического метода при фазовом контрасте проводили подсчет числа тромбоцитов в БТП. В норме в крови у крысы меняется количество тромбоцитов в широких пределах – от 430000 до 1 млн в 1 мм^3 – после проведенного анализа числа тромбоцитов в БТП. Для анализа числа тромбоцитов БТП была проведена стандартизация количества тромбоцитов, для чего БТП развели необходимым количеством БТП до 400 ± 30 тыс. тромбоцитов в 1 мм^3 в пробе.

Определяемые показатели

Антиагрегантную активность пролонгированной формы пентоксифиллина оценивали по степени агрегации тромбоцитов. Регистрацию показателей осуществляли через 1, 3, 5, 8 и 24 часа после однократного введения микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. В роле индуктора агрегации выступил АДФ АДФ (НПО «РЕНАМ», Россия) с итоговой концентрацией 5 мкМ [26].

Регистрация процесса агрегации кровяных пластинок происходила при помощи системы двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «АЛАТ-2» (источником света служит полупроводниковый лазер, длина волны 0.785 мкм, НПФ «БИОЛА», Россия), методом определения среднего относительного размера агрегатов.

Методом лазерной агрегометрии провели обнаружение тромбоцитарных агрегатов и определение их размеров, которые сформированы на оценке степени рассеивания светового пучка и на анализе с флуктуаций оптической плотности, проводимой по кривой светопропускания и размера агрегатов. Данный метод позволяет исследовать процесс агрегации тромбоцитов, размеры и форму агрегантов. При добавлении индуктора степень агрегации имеет максимальное значение среднего размера агрегатов [29, 30]. По полученным агрегатограммам определяли степень агрегации тромбоцитов.

Условия при исследовании тромбоцитов на агрегометре были приближены к физиологическим, а именно: поддерживалась постоянная скорость перемешивания, моделирующая кровообращение, эксперимент проводился при температуре $+ 37^\circ\text{C}$.

Статистическая обработка результатов

Полученные данные обрабатывали пакетом прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США, для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 2010. Определяли среднее значение и его стандартную ошибку ($M \pm m$). Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данных для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента для множественных сравнений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Параметрический t-критерий Стьюдента использовался при нормальном распределении данных [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные амплитуды АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в стандартизованной плазме у контрольной группы животных через 1 ч составили $41,8 \pm 4,8$ усл. ед. (табл. 1).

Таблица 1 – Действие микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида и стандартного образца пентоксифиллина при пероральном введении в дозе 100 мг/кг на процесс АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

Группа животных, усл. ед	Время наблюдения				
	1 ч.	3 ч.	5 ч.	8 ч.	24 ч.
Контроль	$41,8 \pm 4,8$	$47,0 \pm 5,1$	$39,4 \pm 2,9$	$37,8 \pm 2,3$	$42,7 \pm 4,8$
Пентоксифиллин	$23,9 \pm 1,9^*$ x=57,2%	$23,8 \pm 1,9^*$ x=50,6%	$40,8 \pm 6,8$ x=103,6%	$42,5 \pm 2,8$ x=112,4%	$40,4 \pm 3,9$ x=95,7%
Микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA	$24,2 \pm 1,8^*$ x=57,9%	$27,0 \pm 2,2^*$ x=57,4%	$27,9 \pm 2,3\#^*$ x=70,8%	$27,2 \pm 3,2\#^*$ x=72%	$27,2 \pm 1,7\#^*$ x=63,7%

Примечание:

* – статистически значимо (t – критерий Стьюдента) относительно группы контроля;

– статистически значимо (t – критерий Стьюдента) относительно группы пентоксифиллин

После однократного внутривенного введения пентоксифиллина (в дозировке 100 мг/кг), степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в стандартизованной плазме через 1 ч введения составила $23,9 \pm 1,9$ усл. ед., (табл. 1), т.е. на 42,8% ниже показателя

у крыс контрольной группы. Аналогичное влияние на агрегационную активность тромбоцитов через 1 ч после введения наблюдения констатировали и при введении микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA: исследуемый показатель составил $24,2 \pm 4,8$

усл. ед., (табл. 1) т.е. на 42,1% ниже, чем в опытной группе. Высокая эффективность пентоксифиллина, а также микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA как антиагрегантного средства при АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов была также зафиксирована и через 3 ч после введения (табл. 1).

Следует отметить, что антиагрегантное действие в обеих опытных группах в рассматриваемом временном интервале было сопоставимо. Так, в группе с пентоксифиллином исследуемый показатель составил $23,8 \pm 1,9$ усл. ед. (табл. 1), а в группе микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA $27,0 \pm 2,2$ усл. ед., в то время как в контроле – $47,0 \pm 5,1$ усл. ед. (табл. 1). Таким образом, снижение агрегации тромбоцитов составило 49,4% для «стандартного» пентоксифиллина и 42,6% для микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA.

При исследовании в другие временные отрезки (5 ч., 8 ч. и 24 ч.) процесса агрегации тромбоцитов установлены существенные отличия влияния на исследуемого объекта от препарата сравнения.

Так, в группе животных, которые получали перорально пентоксифиллин в дозе 100 мг/кг, статистически значимых отличий от животных контрольной группы не выявлено (табл. 1). В тоже время у животных, которые получали перорально микрочастицы

пентоксифиллина на основе PLGA в аналогичной дозе, существенные отличия зафиксированы на протяжении анализируемого периода наблюдения. Так, спустя 5ч степень агрегации тромбоцитов составила $27,9 \pm 2,3$ усл. ед., через 8 ч. – $27,2 \pm 3,2$ усл. ед. и через 24 ч. – $27,2 \pm 1,7$ усл. ед. (табл. 1). В контроле исследуемый показатель соответственно составил $39,4 \pm 2,9$ усл. ед., $37,8 \pm 2,9$ усл. ед. и $42,7 \pm 4,8$ усл. ед. (табл. 1).

Таким образом, пролонгированная форма пентоксифиллина на основе PLGA в дозе 100 мг/кг внутривенно однократно, в отличие от стандартного пентоксифиллина в аналогичной дозе, обладает выраженной антиагрегантной активностью не только на 1 ч. и 3 ч. эксперимента, но на 5 ч., 8 ч. и 24 ч. наблюдения, соответственно ингибируя процесс агрегации тромбоцитов на 29,2%, 28,04% и 36,3%.

Анализируя влияние объектов исследования на скорость агрегации тромбоцитов установлено, что микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA, в отличие от пентоксифиллина, значимо ингибируют данный процесс в течение всего периода наблюдения. Так экспериментально показано, что в 1-й и 3-й часы наблюдения изучаемый показатель в обеих опытных группах статистически значимо был ниже, чем у животных без фармакологической коррекции (рис. 1).

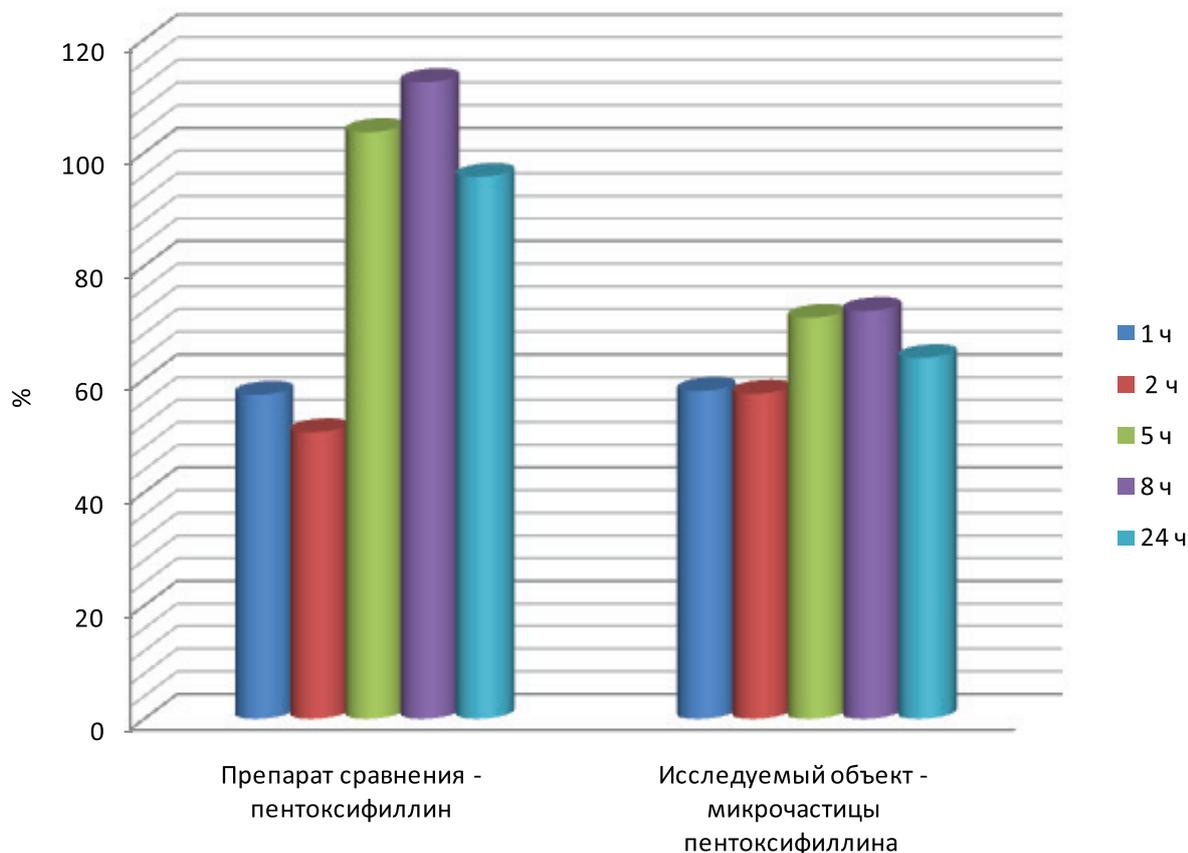


Рисунок 1 – Влияние пентоксифиллина и микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA на скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов:

В контроле скорость агрегации тромбоцитов через 1 ч и 3 ч составила соответственно $52,71 \pm 2,12$ усл. ед. и $57,48 \pm 1,44$ усл. ед., в группе животных, которые получали микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA $30,90 \pm 1,37$ усл. ед. (через 1 ч) и $29,02 \pm 1,63$ усл. ед. (через 3 ч.), а в группе животных, получавших «стандартный» препарат анализируемый показатель составил $32,20 \pm 0,82$ усл. ед. и $33,62 \pm 1,36$ усл. ед. соответственно через 1 ч. и 3 ч. наблюдения.

Дальнейшее изучение скорости агрегации тромбоцитов свидетельствует о существенном различии в действия микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA и препарата сравнения на динамику рассматриваемого процесса. В группе животных, которым был введен «стандартный» пентоксифиллин статистически значимых отличий от контрольных животных по воздействию на скорость агрегации тромбоцитов на 5, 8 и 24 ч. эксперимента не выявлено, т.е. действие препарата заканчивается (рис. 1). В тоже время использование инновационной формы пентоксифиллина существенным образом ограничивает процесс агрегации тромбоцитов в течение всего периода наблюдения (рис. 1). Кроме того, следует особо отметить, что выраженность данного процесса в данной группе животных в течение всего эксперимента сопоставима.

Генерация TXA_2 тромбоцитами и уменьшение

уровня цАМФ связано с тем, что АДФ является слабым агонистом. Зафиксированное влияние микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA на агрегируемость клеток необходимо связывать с изменениями свойств мембраны тромбоцитов.

На мембране тромбоцитов АДФ связывается с 3 пуринорецепторами (P2Y₁₂, P2X₁ и P2Y₁). Ионотропный рецептор – P2X₁ отвечает за вход в клетку экзогенного Ca^{2+} и Na^+ , остальные два P2Y-рецептора связаны с G-протеинами, несущими внутрь клетки сигнал стимуляции. Для того, чтобы развилась полная агрегация при воздействии на тромбоциты АДФ, требуется соединение данного агониста с обоими P2Y-рецепторами [1]. Тот факт, что под влиянием АДФ происходит явная агрегация тромбоцитов, а также в связи с воздействием пентоксифиллина происходит существенное ее подавление, еще раз доказывает весомую роль пуринергических рецепторов в реализации фармакологического ответа на данное лекарственное средство.

Сопоставимость антитромбоцитарного действия «стандартного» пентоксифиллина и его инновационной формы на основе PLGA, которое мы выявили на 1 и 3 ч. после перорального введения объектов исследования, свидетельствуют о сохранении биофазы при реализации антитромбоцитарного действия микрочастиц пентоксифиллина (рис. 2).

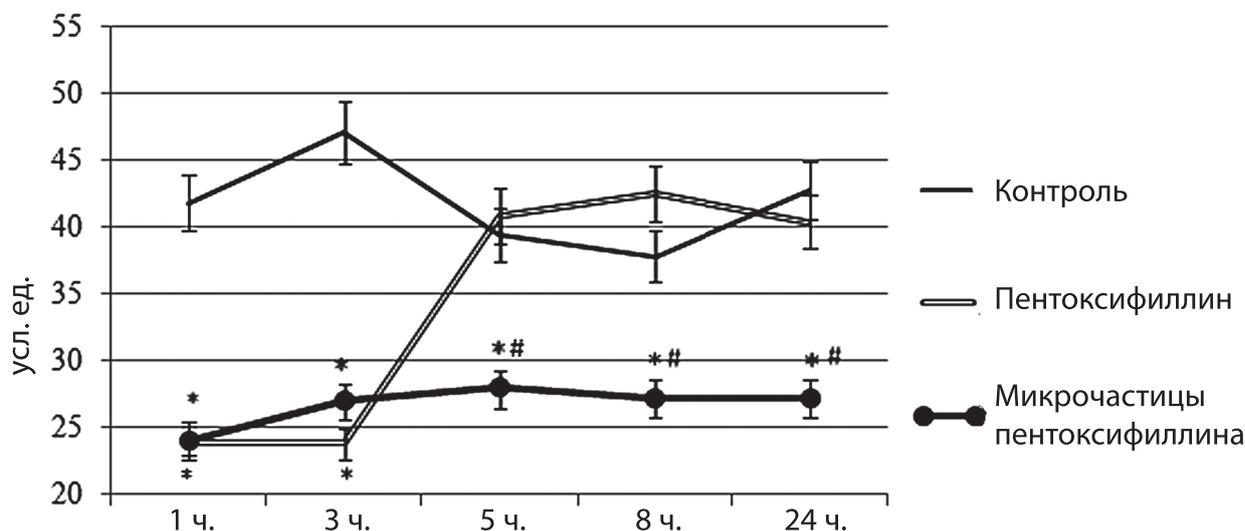


Рисунок 2 – Влияние пентоксифиллина и микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA на процесс АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов:

* – обозначены статистически достоверные ($p < 0,05$) сдвиги параметров по сравнению с контролем;

– обозначены статистически достоверные ($p < 0,05$) сдвиги параметров по сравнению с пентоксифиллином

В тоже время длительность фармакологического ответа (24 ч.), которое мы наблюдали при исследовании микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA и в условиях АДФ-индукции агрегации тромбоцитов, позволяет предположить, что фармакодинамические изменения обусловлены особенностями фармакокинетики объекта исследования. Результаты проведенного иссле-

дования свидетельствуют, что микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA эффективно снижают (более, чем на 40%) агрегационную способность тромбоцитов в первые 3 ч. эксперимента, при этом по эффективности фармакологического действия при АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов сопоставимы со «стандартным» пентоксифиллином (рис. 2).

Согласно полученным данным в ходе эксперимента микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA (в отличие от пентоксифиллина) значительно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и в течение 24 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA существенным образом способствует пролонгации действия пентоксифиллина как антиагрегационного средства на 24 ч.

Результаты проведенных экспериментов показали, что микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA более эффективно уменьшают способность тромбоцитов к агрегации в первые 3 ч. исследова-

ния (больше, чем на 40%). Следует отметить, что по эффективности фармакологического действия во время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов микрочастицы соизмеримы со стандартным образцом. Согласно полученным данным в ходе эксперимента микрочастицы пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида (в отличие от пентоксифиллина) значительно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и в течение 24 ч.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке гранта Всероссийского молодежного научно-инновационного конкурса «УМНИК-2015» №7894ГУ/2015.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дубенко О.Е. Сосудистые и другие клинические эффекты пентоксифиллина (научный обзор) // Международный неврологический журнал. 2016. № 1 (79). С. 107–112.
2. Воронков А.В., Поздняков Д.И. Нарушение антитромботической функции эндотелия и некоторых параметров плазменного гемостаза на фоне фокальной ишемии головного мозга и их коррекция гидроксис-3,5-дитретбутил коричной кислоты // Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. № 2(70). С. 73–78. DOI: 10.25555/THR.2017.2.0788.
3. Кучерявенко А.Ф., Спасов А.А., Петров В.И., Анисимова В.А. Антиагрегантная активность нового производного бензимидазола // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 12. – С. 760–762.
4. Dhiman S., Mishra N., Sharma S. Development of PEGylated solid lipid nanoparticles of pentoxifylline for their beneficial pharmacological potential in pathological cardiac hypertrophy // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. – 2016. – Vol. 44, №8. – P. 1901–1908. DOI:10.3109/21691401.2015.1111234.
5. Jampilek J., Zaruba K., Oravec M., Kunes M., Babula P., Ulbrich P., Brezaniova I., Opatrilova R., Triska J., Suchy P. Preparation of silica nanoparticles loaded with nootropics and their in vivo permeation through blood-brain barrier // Biomed Research Interest. 2015. – Vol. 2015. – 9 p. Article ID 812673. DOI:10.1155/2015/812673.
6. Шавловская О.А., Шварков С.Б. Области применения Трентала (пентоксифиллина) в неврологии // Неврология и Психиатрия. – 2011. – №3. – С. 16–20.
7. Guyatt G.H., Norris S.L., Schulman S. American College of Chest Physicians (2012) Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – №141(2 Suppl). – P. 53S–70S. DOI:10.1378/chest.11-2288.
8. Fernandes J.L., de Oliveira R.T., Mamoni R.L. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196, No1. – P. 434–442. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.032.
9. Jull A, Arroll B, Parag V. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. – No3: CD001733. DOI:10.1002/14651858.CD001733.pub2.
10. Моисеев С. Пентоксифиллин (Трентал) в лечении хронической дисциркуляторной энцефалопатии В // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 159–163.
11. Парфенов В.А. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, №3. – С. 4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9.
12. Танащян М.М., Домашенко М.А. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы) // Нервные болезни. – 2005. – № 4. – С. 21–24.
13. Мохорт Т.В. Хронические осложнения сахарного диабета: фокус на пентоксифиллин // Медицинские новости. – 2015. – №4. – С. 4–9.
14. Кузнецов М.Р., Магнитский Л.А. Возможности амбулаторного лечения хронической ишемии нижних конечностей // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 3–4. – С. 30–35.
15. Heinze H., Rosemann C., Weber C. A single prophylactic dose of Pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery – a prospective randomized and controlled study // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol. 32, No1. – P. 83–89. DOI:10.1016/j.ejcts.2007.04.011.
16. Nisi A., Panfili M., De Rosa G., Boffa G., Gropa F., Gusella M., Padrini R. Pharmacokinetics of pentoxifylline and its main metabolites in patients with different degrees of heart failure following a single dose of a modified-release formulation // J Clin Pharmacol. – 2013. – Vol. 53, No1. – P. 51. DOI:10.1177/0091270011433435.
17. Мироджов Г.К., Азимзода С.М., Пулатова С.Д. Пентоксифиллин в терапии цирроза печени // Здравоохранение Таджикистана. – 2017. – № 3. – С. 45–51.
18. Cernea S., Cahn A., Raz I. Pharmacological man-

- agement of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 10, No5. – P. 535–547. DOI:10.1080/17512433.2017.1300059.
19. Eshraghi A., Naranji-Sani R., Pourzand H., Pourzand H., Vojdanparast M., Morovatfar N., Ramezani J., Khamene-Bagheri R., Nezafati P. Pentoxifylline and prevention of contrast-induced nephropathy: Is it efficient in patients with myocardial infarction undergoing coronary angioplasty // *ARYA Atheroscler.* – 2016. – Vol. 10, No5. – P. 238–242.
 20. Сорокин Э.П., Пономарев С.В., Шилева Е.В., Грицан А.И. Влияние применения пентоксифиллина на показатели свертывающей системы у пациентов с торакоабдоминальными травмами // *Медицинский вестник Юга России.* – 2016. – № 2. – С. 72–74.
 21. Струков М.А., Резников К.М., Василенко И.В., Фирсова Л.И. Фармакокинетика пентоксифиллина и его активного метаболита у больных с черепно-мозговой травмой // *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2015. № 4. С. 15–21.
 22. Тимченко Т.В., Блинов А.В., Серов А.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А., Маркова О.М., Медвецкий А.И., Платонова А.Ю. влияние скорости, времени гомогенизации, вида поверхностно-активного вещества на размер и форму наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида // *Фармация и фармакология.* – 2017. – Т. 5, №2. – С. 177–194. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-2-177-194
 23. Тимченко Т.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А. Поли-DL-лактид-ко-гликозид: методы получения, свойства и использование для разработки лекарственных препаратов со средствами микро – и нанодоставки // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 4.
 24. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
 25. Скворцов А.А., Габбасов З.А., Попов Е.Г., Наумов В.Г., Окур Ф.М., Мухарлямов Н.М. Новые подходы в изучении агрегации тромбоцитов у больных с дилатационной кардиомиопатией // *Терапевтический архив.* – 1989. – № 2. – С. 95–97.
 26. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Т. 3. Частные технологии в клинической лаборатории. – М.: Лабпресс, 2000. – 384 с.
 27. Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
 28. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
 29. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // *Лабораторное дело.* – 1989. – № 10. – С. 15–18.
 30. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. Позин Е.Я., Маркосян Р.А. Новый методический подход к исследованию агрегации тромбоцитов *in vitro* // *БЭБМ.* – 1989. – № 10. – С. 437–439.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Тимченко Татьяна Викторовна – аспирант кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия. E-mail: aktivan@mail.ru

Погорелый Василий Ефимович – доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия.

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия.

Макарова Лариса Михайловна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры патологии Пятигорского медико-фармацевти-

ческого института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия.

Щербакова Лариса Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия.

Компанцев Владислав Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Медвецкий Александр Игоревич – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Платонова Анна Юрьевна – студентка 5 курса Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

УДК 615.1: 614.275



РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА 2013–2018 ГОДЫ

О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 664049 г. Иркутск, м-н Юбилейный 100

Поступила в редакцию: 22.02.2019

Принята к печати: 14.04.2019

Цель. В виду социальной значимости противоопухолевых лекарственных препаратов (ЛП) цель исследования – провести сравнительный анализ ассортимента отечественных и зарубежных противоопухолевых ЛП, входящих в перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) в 2013 и 2018 гг. в аспекте импортозамещения.

Материалы и методы. Исследование проведено сравнением данных о зарегистрированных противоопухолевых препаратах, входящих в перечни ЖНВЛП в 2013 и 2018 гг. в Государственном реестре лекарственных средств. Статистическая обработка полученных данных была проведена методом z-критерия Фишера.

Результаты. Всего в РФ на 2013 год было зарегистрировано 286 торговых наименований противоопухолевых ЛП, из них российского производства 94 препарата, т.е. 33%. Фармацевтических субстанций отечественного производства в анализируемой группе в 2013 году было 19, что составляло 27% от 71 МНН (Международное непатентованное наименование). В 2018 году по 71 МНН зарегистрировано 393 торговых наименования противоопухолевых ЛП, из них российского производства – 162 препарата, т.е. 41%. Выявлена статистически значимая положительная тенденция увеличения количества противоопухолевых препаратов отечественного производства с 2013 года по 2018 – на 8%.

Заключение. В целях увеличения объема импортозамещения при производстве противоопухолевых ЛП необходимо обеспечить государственную поддержку российских производителей, впервые регистрирующих отечественные аналоги. Особое внимание следует уделить производству отечественных фармацевтических субстанций, без которых невозможно обеспечить лекарственную безопасность страны.

Ключевые слова: лекарственные средства, лекарственные препараты, импортозамещение, фармацевтические субстанции, противоопухолевые лекарственные препараты

RESULTS OF IMPORT SUBSTITUTION ANALYSIS OF ANTI-CANCER MEDICATIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION (2013–2018)

O.A. Ryzhova, T.L. Moroz

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Training.
100, Yubileynyiy microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049

Received: 22.02.2019

Accepted for publication: 14.04.2019

The aim. Due to the social importance of anticancer drugs, the aim of the study is to conduct a comparative analysis of the range of domestic and foreign anticancer medications included in the Lists of Vital and Essential Drugs in 2013 and 2018 in the aspect of import substitution.

Для цитирования: О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз. Результаты анализа импортозамещения противоопухолевых лекарственных препаратов в Российской Федерации за 2013–2018 годы. *Фармация и фармакология.* 2019;7(2): 105-111. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-105-111

© А.В. Бондарев, Е.Т. Жиликова, 2019

For citation: O.A. Ryzhova, T.L. Moroz. Results of import substitution analysis of anti-cancer medications in the Russian Federation (2013–2018). *Pharmacy & Pharmacology.* 2019;7(2): 105-111. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-105-111

Materials and methods. The study was conducted by comparing the data on the registered anticancer preparations included in the list of Vital and Essential Drugs in the State Register of Medicines in 2013 and 2018. Statistical processing of the data was carried out on the basis of Fisher Z-test method.

Results. All in all, there were 286 trade names of anticancer drugs registered in the Russian Federation in 2013. 94 of them, i.e. 33%, were Russian-made. In 2013, there were 19 pharmaceutical substances of domestic production in the analyzed group, which accounted for 27% of 71 INN (International nonproprietary name). As for 71 INNs, in 2018 there were 393 registered trade names of anticancer drugs. 162 drugs, i.e. 41%, were Russian-made. From 2013 to 2018, a statistically significant positive trend of the increase in the number of domestic anticancer drugs by 8% was revealed.

Conclusion. In order to increase the volume of import substitution in the production of anticancer drugs, it is necessary to provide state support to Russian manufacturers, who register domestic analogues for the first time. A particular attention should be paid to the production of domestic pharmaceutical substances, without which it is impossible to ensure the drug safety of the country.

Keywords: drugs, medicines, the State Register of Medicines, import substitution, pharmaceutical substances, anticancer drugs

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение здоровья нации определяется национальной политикой государства в области здравоохранения и в т.ч. лекарственного обеспечения населения.

Организация производства отечественных лекарственных препаратов является целью государственной политики по обеспечению населения жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами, производство которых в Российской Федерации к 2025 году планируется довести до 90%. [1–4].

Одной из важных проблем современного здравоохранения считаются онкологические заболевания, которые являются наиболее распространенными патологиями после инсульта и ишемии миокарда. Причем с каждым годом количество онкологических пациентов неуклонно растет.

В 2016 г. в Российской Федерации впервые выявлено 599 тысяч случаев злокачественных новообразований. Смертность от новообразований составила 201,6 на 100 тыс. населения. На конец 2016 года в территориальных онкологических учреждениях на учете состояло более 3 млн. больных [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В виду социальной значимости лечения онкобольных нами был проведен сравнительный анализ ассортимента отечественных и зарубежных противоопухолевых ЛП, входящих в перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препара-

тов (ЖНВЛП) в 2013 и 2018 гг. в аспекте импортозамещения [6, 7].

Перечень ЖНВЛП 2013 года был взят как отправная точка, в связи с тем, что в 2013 году была принята Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации.

По данным DSM Group в 2013 году на противоопухолевые ЛП было из всех источников финансирования, включая физических лиц, потрачено около 90 млрд. рублей и приобретено 95 млн. упаковок [8].

По итогам 2017 года на противоопухолевые ЛП было потрачено около 123 млрд. рублей и закуплено 80 млн. упаковок [9]. Таким образом, наблюдается рост стоимости затрат на противоопухолевые ЛП – за 4 года на 36% и уменьшение натурального объема потребления данной группы на 15%.

Научное исследование было выполнено последовательно и включало три взаимосвязанных этапа.

Задачей первого этапа исследования было сравнение перечней ЖНВЛП 2013 и 2018 гг. В перечнях ЖНВЛП 2013 и 2018 гг. совпадают 71 МНН лекарственных средств. Группа противоопухолевых ЛП, входящих в Перечень ЖНВЛП в 2018 г., на 65 МНН больше, чем в перечне ЖНВЛП 2013 г.

Задачей второго этапа работы был сравнительный анализ ассортимента зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов и субстанций для их производства по 71 МНН, входящих в оба перечня (таблица 1). При анализе использовались данные Государственного реестра лекарственных средств.

Таблица 1. Лекарственные средства для лечения больных онкологическими заболеваниями в перечнях ЖНВЛП в 2013–2018 гг.

№	МНН	Зарегистрировано по торговым наименованиям (ассортиментные позиции)				Зарегистрировано российских субстанций (ассортиментные позиции)	
		Российские производители		Зарубежные производители		2013	2018
		2013	2018	2013	2018		
1	Циклофосфамид	4	4	1	1	1	1
2	Кармустин	–	–	2	2	–	–
3	Ифосфамид	3	3	1	1	1	1
4	Мелфалан	–	–	2	2	–	–

Продолжение таблицы 1.

№	МНН	Зарегистрировано по торговым наименованиям (ассортиментные позиции)				Зарегистрировано российских субстанций (ассортиментные позиции)	
		Российские производители		Зарубежные производители		2013	2018
		2013	2018	2013	2018		
5	Хлорамбуцил	–	–	2	2	–	–
6	Темозоломид	3	9	7	4	–	2
7	Метотрексат	3	5	3	4	–	–
8	Пеметрексед	–	2	1	1	–	1
9	Ралитрексид	–	–	2	2	–	–
10	Неларабин	–	–	2	2	–	–
11	Гемцитабин	6	5	10	10	1	1
12	Флударабин	1	6	3	8	1	1
13	Капецитабин	2	7	4	4	–	3
14	Фторурацил	2	5	4	3	–	–
15	Цитарабин	1	2	3	5	–	–
16	Винбластин	1	2	2	3	–	–
17	Винкристин	1	3	1	2	–	–
18	Винорлебин	4	2	4	6	–	–
19	Этопозид	1	1	5	5	–	–
20	Доцетаксел	4	3	4	6	–	1
21	Паклитаксел	3	3	12	12	–	–
22	Бевацизумаб	–	1	2	1	–	1
23	Трастузумаб	–	1	2	1	–	1
24	Цетуксимаб	–	–	1	1	–	–
25	Гефитиниб	–	2	1	1	–	1
26	Дазатиниб	–	1	1	1	–	1
27	Иматиниб	5	17	4	10	1	5
28	Сорафениб	–	1	1	1	–	1
29	Сунитиниб	–	1	1	1	–	1
30	Аспарагиназа	1	2	1	1	–	–
31	Бортезомиб	1	5	1	1	–	3
32	Иринотекан	3	3	10	10	–	1
33	Медроксипрогестерон	1	1	5	5	–	–
34	Лейпрорелин	–	–	3	3	–	–
35	Трипторелин	–	1	1	2	–	1
36	Тамоксифен	4	4	7	7	–	–
37	Фулвестрант	–	–	1	1	–	–
38	Бикалутамид	7	8	7	6	–	3
39	Флутамид	3	3	4	8	–	–
40	Анастрозол	3	5	7	6	–	1
41	Филграстим	6	7	7	8	–	4
42	Интерферон гамма	1	1	–	–	1	1
43	Азоксимера бромид	1	1	–	–	1	1
44	Вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ	1	1	–	–	1	1
45	Глатирамера ацетат	1	3	1	1	–	1
46	Глутамил-цистеинил- глицидинатрия	1	1	–	–	1	1
47	Меглюминаакридоняцетат	1	1	–	–	1	1
48	Тилорон	4	7	3	3	4	4
49	Абатацепт	–	–	1	1	–	–
50	Микофенолатамофетил	2	2	4	6	–	2
51	Микофеноловая кислота	–	–	1	1	–	–
52	Эверолимус	–	–	1	1	–	–
53	Инфликсимаб	1	1	3	3	–	–

Продолжение таблицы 1.

№	МНН	Зарегистрировано по торговым наименованиям (ассортиментные позиции)				Зарегистрировано российских субстанций (ассортиментные позиции)	
		Российские производители		Зарубежные производители		2013	2018
		2013	2018	2013	2018		
54	Этанерцепт	–	–	1	1	–	–
55	Базиликсимаб	–	–	1	1	–	–
56	Тоцилизумаб	–	–	1	1	–	–
57	Такролимус	–	6	2	12	–	–
58	Циклоспорин	–	–	6	6	–	–
59	Азатиоприн	1	1	1	1	1	1
60	Леналидомид	–	2	1	2	–	2
61	Интерферон альфа-2b	5	5	3	3	4	4
62	Бусульфан	–	–	2	2	–	–
63	Гидроксикарбамид	–	3	3	6	–	1
64	Гозерелин	–	–	1	1	–	–
65	Ибандроновая кислота	–	–	2	2	–	–
66	Интерферон альфа-2a	–	–	1	1	–	–
67	Ломустин	–	–	1	1	–	–
68	Меркаптопурин	–	1	3	3	–	1
69	Нилотиниб	–	–	1	2	–	1
70	Ритуксимаб	1	1	1	1	–	1
71	Третиноин	–	–	3	3	–	–

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в РФ на 2013 год было зарегистрировано 286 торговых наименований противоопухолевых ЛП, из них российского производства 94 препарата, т.е. 33%. Фармацевтических субстанций отечественного производства в анализируемой группе в 2013 году было 19, что составляло 27% от 71 МНН.

В 2018 году по 71 МНН зарегистрировано 393 торговых наименования противоопухолевых ЛП, из них российского производства – 162 препарата, т.е. 41%. Таким образом, мы видим увеличение доли отечественных ЛП в группе противоопухолевых на 8%.

Фармацевтических субстанций отечественного производства в анализируемой группе в 2018 году зарегистрировано 37, что составило 51% от 71 МНН.

По сравнению с 2013 годом в 2018 году дополнительно появились 11 МНН лекарственных средств российского производства.

Для подтверждения достоверности полученных результатов была проведена статистическая обработка методом z-критерия Фишера.

Для целей нашего исследования наиболее приемлемым оказалось использование программы сравнения показателей двух групп по z-критерию. Z-критерий – это один из непараметрических критериев. Данные $Z=4,54$ ($p=0,0001$), показывает статистически значимые различия группы противоопухолевых ЛП, входящих в Перечень ЖНВЛП, произведенных в России в 2013 и 2018 гг.

Что касается 33 МНН, количество отечественных и иностранных производителей ЛП не изменилось.

Фармацевтические субстанции в 2018 году производят 37 отечественных предприятий, что на 51% больше чем в 2013г. Но при этом выявилась определенная тенденции, связанная с тем, что одни и те же ЛП начали изготавливать одновременно несколько производителей. Так, из 162 зарегистрированных ЛП отечественного производства – 43 торговых наименования, т.е. около 26%, приходятся на 5 МНН (иматиниб, темозоломид, такролимус, флударабин и бортезомиб). Возникает вопрос, почему отечественные производители выбрали именно эти МНН и как количество зарегистрированных ЛП связано с реальной потребностью в противоопухолевых препаратах.

Непонятны подходы к регистрации перечисленных выше 5 МНН в списке отечественных и зарубежных ЛП. Казалось бы, увеличение количества зарегистрированных ЛП отечественного производства должно сопровождаться уменьшением количества регистрируемых в РФ импортных противоопухолевых ЛП.

Однако это соотношение наблюдается только по Темозоломиду и Бортезомибу. Количество российских производителей Темозоломида с 2013 по 2018 гг. увеличилось с 3 до 9, а количество зарубежных производителей уменьшилось с 7 до 4. Количество российских производителей Бортезомиба с 2013 по 2018 гг. увеличилось с 1 до 5, но количество зарубежных производителей не изменилось.

В отношении остальных 3-х ЛП наблюдается тенденция параллельного увеличения количества зарегистрированных отечественных и зарубежных ЛП.

В частности, количество российских производи-

телей Иматиниба с 2013 по 2018 гг. увеличилось с 5 до 17, а количество ЛП зарубежных производителей увеличилось с 4 до 10.

Количество российских производителей Флударабина за этот период возросло с 1 до 6, а количество ЛП зарубежных производителей – с 3 до 8.

Похожая ситуация с Такролимусом: в 2018 г.

зарегистрировано 6 российских производителей (в 2013 г. – 0), но при этом количество зарубежных производителей увеличилось на 8 (с 2 до 10).

На третьем этапе были проанализированы 65 МНН, составляющих группу противоопухолевых лекарственных средств, впервые включенных в перечень ЖНВЛП в 2018 году (таблица 2).

Таблица 2. Лекарственные средства для лечения больных онкологическими заболеваниями в перечне ЖНВЛП в 2018

№	МНН	Зарегистрировано по торговым наименованиям (ассортиментные позиции)		Зарегистрировано российских субстанций (ассортиментные позиции)
		Российские производители	Зарубежные производители	
1	Бендамустин	–	1	–
2	Дакарбазин	2	2	–
3	Азацидин	–	1	–
4	Даунорубин	3	–	2
5	Доксорубин	7	4	1
6	Идарубин	3	1	–
7	Митоксантрон	4	2	–
8	Эпирубин	2	2	–
9	Блеомицин	4	2	1
10	Митомицин	1	2	–
11	Карбоплатин	3	6	2
12	Оксалиплатин	4	9	1
13	Цисплатин	4	3	–
14	Прокарбазин	–	1	–
15	Брентуксимабведотин	–	1	–
16	Ниволумаб	–	1	–
17	Обинутузумаб	–	1	–
18	Панитумумаб	–	1	–
19	Пембролизумаб	1	1	–
20	Пертузумаб	–	1	–
21	Трастузумабэмтанзин	–	1	–
22	Афатиниб	–	1	–
23	Вандетаниб	–	2	–
24	Дабрафениб	–	2	–
25	Ибрутиниб	1	1	–
26	Кризотиниб	–	1	–
27	Нинтеданиб	–	1	–
28	Пазопаниб	–	2	–
29	Регорафениб	–	1	–
30	Руксолитиниб	–	1	–
31	Траметиниб	–	2	–
32	Эрлогиниб	–	3	–
33	Афлиберцепт	–	2	–
34	Висмодегиб	–	1	–
35	Карфилзомиб	–	1	–
36	Фактор некроза опухоли альфа-1 (тимозин рекомбинантный)	1	1	1
37	Эрибулин	–	1	–
38	Бусерелин	2	–	2
39	Гозерелин	–	1	–
40	Энзалутамид	–	1	–
41	Абиратерон	3	2	3

Продолжение таблицы 2.

№	МНН	Зарегистрировано по торговым наименованиям (ассортиментные позиции)		Зарегистрировано российских субстанций (ассортиментные позиции)
		Российские производители	Зарубежные производители	
42	Дегареликс	–	1	–
43	Интерферон бета-1a	1	2	1
44	Интерферон бета-1b	2	1	1
45	Пэгинтерферон альфа-2a	–	1	–
46	Пэгинтерферон альфа-2b	2	1	1
47	Пэгинтерферон бета-1a	–	1	–
48	Цепэгинтерферон альфа-2b	1	1	1
49	Алемтузумаб	–	2	–
50	Апремиласт	–	1	–
51	Ведолизумаб	–	1	–
52	Лефлуномид	4	2	–
53	Натализумаб	–	1	–
54	Терифлуномид	1	1	1
55	Тофацитиниб	–	1	–
56	Финголимод	–	1	–
57	Экулизумаб	–	1	–
58	Адалимумаб	–	1	–
59	Голимумаб	–	1	–
60	Цертолизумабапэгол	–	1	–
61	Канакинумаб	–	1	–
62	Секукинумаб	–	1	–
63	Тоцилизумаб	–	1	–
64	Устекинумаб	–	1	–
65	Пирфенидон	–	1	–

В 2018 году по 65 МНН зарегистрировано 153 торговых наименования, входящих в данную группу лекарственных препаратов, из них российского производства – 56 препаратов, т.е. 35%.

Особенно настораживает, что из 65 МНН, включенных в перечень ЖНВЛП в 2018 году, только 13 субстанций (20%) и 22 МНН лекарственных препаратов производятся в России (34%), а 38 зарегистрированных МНН выпускаются только одним зарубежным производителем.

Таким образом, проведенное исследование показало, что из 136 МНН противоопухолевых ЛП, входящих в ПЖНВЛП в 2018 году, зарегистрировано 546 торговых наименований, из них российского производства – 218 препаратов, что составляет 40% от всех зарегистрированных в РФ противоопухолевых ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало статистически значимую положительную, но недостаточно вы-

сокую тенденцию увеличения количества противоопухолевых ЛП отечественного производства с 2013 года по 2018 – на 8%.

В целях оптимизации импортозамещения противоопухолевых ЛП необходимо:

Определить реальную потребность здравоохранения Российской Федерации по всему ассортименту противоопухолевых ЛП.

Учитывая высокую социальную значимость данной группы ЛП, рассмотреть возможность формирования госзаказа на их производство и распределения его по отечественным производителям, обеспечивая им государственную поддержку.

Ограничить количество регистрируемых дженериков противоопухолевых ЛП за счет более тщательной оценки их преимуществ.

Особое внимание следует уделить производству отечественных фармацевтических субстанций, без которых невозможно обеспечить лекарственную безопасность страны.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации. URL:

- http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_179288.
3. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 23.10.2009 №965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». URL:<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4089282/?prime>.
 4. Логинова Л.В., Петрухина И.К. Анализ ассортимента жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, выпускаемых фармацевтической промышленностью Приволжского федерального округа // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17. – №5(3). – С. 954–958.
 5. Широкова И., Прожерина Ю., Бикбова М. Импортзамещение дает надежду онкологическим больным // Ремедиум. – 2017. – №7–8. – С. 25–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2017-7-8-25-27>.
 6. Распоряжение Правительства РФ от 30 июля 2012 г № 1378-р. «Об установлении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2013 год». Режим доступа: <http://base.garant.ru/70105178/>
 7. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Режим доступа: <https://rg.ru/2017/10/25/pravitelstvo-rasp2323-site-dok.html>.
 8. Аналитический отчет. Фармацевтический рынок России. Итоги 2013 г. DSM-групп. – М.: DSM-групп, 2014.
 9. Аналитический отчет. Фармацевтический рынок России. Итоги 2017 г. DSM-групп. – М.: DSM-групп, 2018.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Рыжова Ольга Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: samarar@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6812>.

Мороз Татьяна Львовна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: moroz_tl@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4828-8977>.

УДК 15(091)+547.00



К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА О.К. КОЗЬМИНЫХ

В.О. Козьминых, Е.Н. Козьминых

Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет
614990, Россия, г. Пермь, ул. Сибирская, 24

E-mail: kvoncstu@yahoo.com

Поступила в редакцию: 22.02.2019

Принята к печати: 14.04.2019

В связи с юбилеем – 100-летием со дня рождения – приведены краткие биографические сведения о профессоре Козьминых Олеге Козьмиче, который внёс большой вклад в развитие фармацевтического образования и науки на Урале и более 20 лет возглавлял Пермский фармацевтический институт. На основании документов и личных воспоминаний представлен биографический очерк и перечислены основные даты жизненного пути, научной, педагогической и общественной деятельности О.К. Козьминых.

Ключевые слова: Козьминых, биография, фармацевтическое образование и наука, Пермский фармацевтический институт

TO THE 100TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR O.K. KOZMINYKH

V.O. Kozminykh, E.N. Kozminykh

Perm State Humanitarian Pedagogical University
24, Sibirskaya Str., Perm, Russia, 614990

E-mail: kvoncstu@yahoo.com

Received: 22.02.2019

Accepted for publication: 14.04.2019

In connection with the 100th anniversary of Professor Oleg Kozmich Kozminykh, the brief biographical data are presented herein. O.K. Kozminykh made a great contribution to the development of pharmaceutical education and science in the Urals being the leader of Perm Pharmaceutical Institute for more than 20 years. Based on documents and personal memories, the biographical essay is provided and general data of life as well as scientific, pedagogical and public activities of O.K. Kozminykh are summarized here.

Keywords: Kozminykh, biography, pharmaceutical education and science, Perm Pharmaceutical Institute

В апреле 2019 года исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося учёного и педагога Олега Козьмича Козьминых (рис. 1), фронтовика, кавалера орденов Красной Звезды, Отечественной войны 2-й степени, Трудового Красного Знамени, который посвятил значительную часть своей деятельности развитию и совершенствованию фармацевтического образования, науки на Урале и в течение двух десятилетий работал ректором Пермского государственного фармацевтического института.

О.К. Козьминых родился в городе Перми 16 апре-

ля 1919 года в семье служащего. В 1940 году он с отличием окончил Пермский фармацевтический институт и до предвоенного призыва работал на кафедре фармакологии Пермского медицинского института под руководством профессора А.К. Сангайло [1].

С 13 ноября 1940 года по 26 сентября 1953 года Олег Козьмич Козьминых служил в рядах Красной Армии. Был участником Великой Отечественной войны 1941–1945 годов. Как офицер медицинской службы он служил на должностях начальника аптеки стрелкового полка, начальника медицинского

Для цитирования: В.О. Козьминых, Е.Н. Козьминых. К 100-летию со дня рождения профессора О.К. Козьминых. *Фармация и фармакология*. 2019;7(2): 112-116. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-112-116

© В.О. Козьминых, Е.Н. Козьминых, 2019

For citation: V.O. Kozminykh, E.N. Kozminykh. To the 100th anniversary of professor O.K. Kozminykh. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(2): 112-116. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-112-116

снабжения стрелковой дивизии, начальника отдела армейских и фронтовых медицинских складов 2-го и 3-го Украинских фронтов. О.К. Козьминых проходил службу в частях Дальневосточного военного округа (248-я отдельная курсантская стрелковая бригада, 42-я стрелковая дивизия 87-го стрелкового полка, стрелковый полк 233-й ОКЗ стрелковой дивизии). Воевал в частях Сталинградского, Донского, Степного фронтов (24-я и 65-я армии, 233-я ОКЗ Кременчугско-Знаменская стрелковая дивизия; 284-я отдельная механизированная бригада). Служил в южной группе войск, а также в Прикарпатском и Уральском военных округах. Перед Сталинградским сражением – до февраля 1943 года воевал в составе 233-й Краснознамённой Кременчугско-Знаменской стрелковой дивизии. О.К. Козьминых прошёл боевой путь от Сталинграда до Вены, участник Сталинградской битвы. На фронте в 1943 г. вступил в ряды КПСС. С 1944 по 1950 годы служил в воинских частях в Болгарии и Румынии. В результате тяжёлой фронтовой контузии, а также после заболевания малярией, полученной в Придунайских болотах Румынии, О.К. Козьминых несколько раз проходил лечение в госпиталях Констанцы, Бухареста, Одессы, Киева и Проскурова.

За службу в Вооружённых силах СССР в годы Великой Отечественной войны и послевоенные трудовые заслуги Олег Козьмич Козьминых был награждён орденами Красной Звезды, Отечественной войны 2-й степени и Трудового Красного Знамени, 13 медалями СССР, в том числе: «За боевые заслуги», за оборону Сталинграда, за взятие Будапешта, Вены, освобождение Белграда, «За Победу над Германией в Великой Отечественной Войне 1941–1945 гг.», «20 лет Победы в Великой Отечественной Войне», «30 лет Победы в Великой Отечественной Войне», «40 лет Победы в Великой Отечественной Войне», «30 лет Советской Армии и Флота», «50 лет Вооружённых Сил СССР», «60 лет Вооружённых Сил СССР», «Победа в Сталинградской битве 1943–2003 гг. (60 лет)», а также памятными знаками ветерана Степного и 2-го Украинского фронтов, ветерана 53-й Армии, фронтовика 1941–1945 годов.

Приводим несколько строк из записей личных воспоминаний: «По окончании войны спустя шесть лет после ухода в армию осенью 1946 года я получил свой первый отпуск и приехал на побывку на родину в Пермь. Зайдя на кафедру фармакологии медицинского института – место прежней работы, – я был представлен сотрудникам заведующим кафедрой профессором А.К. Сангайло. Познакомился с молодым ассистентом Лобанцевой Эмилией Михайловной. Мы подружились, посещали театры, кино, вскоре пришло решение соединить свои судьбы. Все сотрудники кафедры гуляли на свадьбе. Через четыре дня мы уехали за рубеж по месту службы. Началась обычная для военнослужащего жизнь: гарнизоны, переезды из страны в страну. В Румынии родилась



Рисунок 1 – О.К. Козьминых (1985 год)

дочь. Наконец в 1953 году добились перевода в Пермь. Вышел в отставку, поступил в аспирантуру. Вся дальнейшая жизнь оказалась связанной с педагогической и научной работой ...».

Научно-педагогическая деятельность О.К. Козьминых началась после войны. Уволившись в запас, с 1954 по 1957 годы он обучался в аспирантуре при кафедре химии Молотовского (Пермского) педагогического института, где в то время преподавал и выполнял научную работу его руководитель – профессор Николай Семёнович Козлов. Н.С. Козлов работал в Перми в 1946–1967 годах, был избран академиком Академии Наук Белорусской ССР в 1966 году и в начале 1967 года уехал в Минск, возглавив Институт физико-органической химии АН БССР [2, 3].

Основной тематикой научных исследований Олега Козьмича стала химия производных хинолина и бензохинолина. В декабре 1957 года по окончании срока аспирантуры О.К. Козьминых защитил диссертацию по специальности «органическая химия» на тему: «Каталитический синтез нитро-, amino- и сульфамидопроизводных 2-фенилхинолина и 2-фенил-5,6-бензохинолина» с присуждением учёной степени кандидата химических наук, научным руководителем его диссертации был утверждён профессор Н.С. Козлов [4].

В период с 1957 по 1958 годы О.К. Козьминых возглавлял исследовательскую группу органических полупродуктов и красителей центральной лаборатории Пермского химического завода им. С. Орджоникидзе, а также работал ассистентом и доцентом в Пермском сельскохозяйственном и педагогическом институтах. В конце 50-х годов О.К. Козьминых изучал отдельные производственные аспекты химии органических анилиновых красителей, полимеров и усовершенствовал технологические методы получения ряда реагентов (нитробензола, анилина).

С октября 1958 года до июля 1959 года Олег Козьмич был преподавателем кафедры химии Пермского государственного сельскохозяйственного института. В период с июля 1959 года по ноябрь 1962 года О.К. Козьминых работал доцентом кафедры химии Пермского государственного педагогического института. Основателем научной школы по органической химии и руководителем научных исследований кафедры химии педагогического института был профессор Н.С. Козлов, который заведовал кафедрой до 1967 года. С конца 50-х годов Н.С. Козлов предложил новое направление – изучение реакций каталитической конденсации азометинов с *CN*-кислотами в синтезе азотистых производных линейных и *N*-гетероциклических соединений. Была начата разработка этой темы с коллективом сотрудников кафедры химии Пермского педагогического института. Н.С. Козловым и его учениками (З.А. Абрамовой, Е.А. Британ, Н.Д. Зуевой, Б.И. Киселёвым, О.К. Козьминых, А.Д. Николаевым, В.Д. Пак, С.Я. Чумаковым, И.А. Шур и др.) было установлено, что в условиях каталитического протонирования происходит нуклеофильное присоединение *CN*-кислот по азометиновой связи оснований Шиффа. В результате были получены разнообразные аминокетоны, производные аминокислот, замещённые хинолины и их аналоги [5, 6].

В ноябре 1962 года О.К. Козьминых был назначен ректором Пермского государственного фармацевтического института и 21 год работал в этой должности. В 1973 году он был утверждён в учёном звании профессора. Много сил и энергии Олег Козьмич отдал развитию и совершенствованию работы Пермского фармацевтического института. Этот небольшой вуз со временем стал одним из самых крупных фармацевтических учебных заведений в стране: штат преподавателей достиг 260 человек, на очном, заочном факультетах и факультете специализации и усовершенствования провизоров обучалось около 3900 студентов и слушателей. Были построены два учебных корпуса и два общежития. Учебно-производственная база пополнилась питомником лекарственных растений, был создан студенческий спортивно-оздоровительный лагерь. Улучшилась подготовка научно-педагогических кадров, возросла научная продукция института [7, 8].

За заслуги в развитии фармацевтического института и подготовке кадров О.К. Козьминых был награждён орденом Трудового Красного Знамени, медалями «За доблестный труд» и «Ветеран труда», памятными знаками «За отличные успехи в работе Высшей школы», «Отличник здравоохранения» и другими наградами. За многолетнюю плодотворную научно-педагогическую деятельность и в связи с 60-летием со дня рождения О.К. Козьминых был награждён почётной грамотой Президиума Верховного Совета РСФСР. Олег Козьмич также был неоднократно награждён грамотами Пермского областного комитета КПСС и областного исполнительного комитета, областного комитета ВЛКСМ, городского комитета КПСС, Центрального и областного комитетов профсоюза медицинских работников, Центрального и областного правления общества «Знание» РСФСР, Российским республиканским советом ДСО «Буревестник». О.К. Козьминых выступал с докладами на научных и методических симпозиумах, участвовал в работе Всесоюзных и республиканских конференций и совещаний. С 1983 по 1987 годы О.К. Козьминых работал профессором кафедры неорганической химии Пермского фармацевтического института.

В период многолетней работы в Пермском фармацевтическом институте Олег Козьмич Козьминых успешно выполнял научно-исследовательскую работу в области каталитического синтеза производных хинолина и бензохинолина, изучал свойства жидкофазных катализаторов на основе оксидов ванадия и молибдена, руководил аспирантами, консультировал соискателей по кандидатским диссертациям, участвовал в подготовке кандидатов наук [5, 9, 10–12]. О.К. Козьминых является автором более 70 научных, учебно-методических и научно-популярных работ, в том числе им получены шесть авторских свидетельств на изобретения СССР. Изобретения, автором которых является О.К. Козьминых, относятся к новым технологически значимым способам получения формальдегида, ацетальдегида, посвящены результатам разработки способов предотвращения наводораживания стали, созданию катализаторов реакций окисления для химико-технологических целей [11, 12].

Подробный отзыв на научные работы Олега Козьмича Козьминых в мае 1972 года дал академик Н.С. Козлов, который к тому времени стал директором научно-исследовательского института физико-органической химии Академии Наук Белорусской ССР. Он, в частности, писал: «...Темой ряда работ О.К. Козьминых является изучение условий и механизма реакции каталитической конденсации ацетилена с основаниями Шиффа, получение продуктов реакции – новых соединений ряда 2-фенилхинолина и 2-фенил-5,6-бензохинолина, исследование их свойств».

По воспоминаниям профессора Владимира Георгиевича Беликова (работал ректором Пятигорского

фармацевтического института, позднее – Пятигорской фармацевтической академии в 1965–1996 годах; его памяти посвящена статья [13]): «...ректором Пермского фармацевтического института многие годы был участник Великой Отечественной войны, окончивший тот же институт, Козьминых Олег Козьмич. Там же он окончил аспирантуру, защитил кандидатскую диссертацию, работал на различных преподавательских должностях, а с 1962 по 1983 гг. – ректором. Несмотря на большую занятость административной деятельностью, он успешно занимался научно-исследовательской работой по изучению физико-химических свойств жидкофазных катализаторов. В 1973 г. ему было присвоено ученое звание профессора. Олег Козьмич активно занимался общественной деятельностью. Он награжден орденами Красной Звезды и Трудового Красного Знамени, пятью медалями, отмечен рядом других наград министерства здравоохранения РСФСР. Я много раз бывал в Перми в качестве проверяющего и на совещаниях, гостил дома у Козьминых. Мы с Олегом Козьмичем были очень дружны. Это истинный пермяк, любящий свою малую родину. Он показал мне очень многие исторические места. Особое впечатление на меня произвела Кунгурская пещера, расположенная приблизительно в 100 км от Перми, с подводными озерами и различными лабиринтами. Много и других интересных мест Перми нам показали, и везде, где бы мы ни были, в том числе дома у преподавателей, нас встречали истинное гостеприимство, приветливость, доброжелательность. Олег Козьмич – очень добрый человек, и ни одна моя просьба к нему (также и его ко мне) не оставались без ответа. Отзывы на статьи и диссертации – всё это в самой доброжелательной форме, не исключая критических замечаний, исполнялось в самые короткие сроки...» [14].

С конца 70-х годов О.К. Козьминых посвятил

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Учёные Пермской государственной фармацевтической академии. Биографический справочник. Пермь: изд-во «Типография «Книга», 1997. 72 с.
2. 40 лет Пермскому государственному педагогическому институту / Под ред. доц. С.Я. Чумакова, доц. В.С. Павлюченкова. Пермь: ППИ, 1961. 110 с.
3. Библиографический указатель научных трудов академика АН БССР Н.С. Козлова (к 80-летию со дня рождения). Составители: В.А. Сержанина, Н.Я. Юрашевич, К.Н. Гусак, Ф.Б. Качеровская. АН Белорусской ССР, Институт физико-органической химии. Минск: изд-во «Наука и техника», 1987. 105 с.
4. Козьминых О.К. Каталитический синтез нитро-, amino- и сульфамидопроизводных 2-фенилхинолина и 2-фенил-5,6-бензохинолина. – Дис. ... канд. хим. наук (органическая химия). Молотов, 1957. 232 с.
5. Козьминых О.К., Чумаков С.Я., Шур И.А. Ка-

талитическая конденсация оснований Шиффа с кетонами жирного ряда // Каталитические превращения органических соединений. Учёные записки. Пермский педагогический ин-т. 1965. Т. 32. С. 44–49. – РЖ Химия. 1966. 24 Ж 366.

значительное время написанию и изданию учебно-методических сборников и пособий по изучению курса неорганической химии для студентов Пермского фармацевтического института. К 1986 году были подготовлены и выпущены 13 методических разработок общим объёмом более 600 страниц.

Олег Козьмич проводил активную общественную работу. Он неоднократно избирался депутатом Пермского городского Совета народных депутатов (1973–1977 годы), двадцать лет был членом Ленинского районного комитета КПСС г. Перми (1963–1983 годы). О.К. Козьминых принимал активное участие в работе областного комитета профессиональных союзов медицинских работников (был членом обкома ПСМР в 1964 году), являлся членом редакционного совета журнала «Фармация», Центрального управления Всесоюзного научного общества фармацевтов СССР, Методической Комиссии по высшему образованию Министерства Здравоохранения СССР.

С 1987 года О.К. Козьминых вышел на пенсию. Сохранились личные воспоминания Олега Козьмича о родословной своей семьи с 1794 года (записи он вёл с довоенных лет), которые собраны нами для отдельного издания. После тяжёлой и продолжительной болезни 29 марта 2003 года в возрасте 83 лет Олег Козьмич ушёл из жизни. Светлая память об Олеге Козьмиче Козьминых сохранилась у многих бывших студентов, преподавателей и сотрудников, военных и гражданских людей, родных, близких и друзей. Ещё при жизни ему были посвящены отдельные разделы в книгах [1, 2] и статьи [15, 16]. В память Олега Козьмича Козьминых опубликован некролог в «Химико-фармацевтическом журнале» [17]. Подробные сведения о нём содержатся также в работах [18, 19]. Полный список публикаций О.К. Козьминых представлен в памятной статье [20].

6. Козлов Н.С. 5,6-Бензохинолины. Минск: изд-во «Наука и техника», 1970. 136 с.
7. Козьминых О.К., Залесов В.С., Софронова И.П. К 50-летию высшего фармацевтического образования на Урале // Фармация. – 1969. – № 5. – С. 5–9.
8. Яковлева Л.Ф., Козьминых О.К. Высшее фармацевтическое образование на Урале // Фармация. – 1979. – № 1. – С.45-48.
9. Козьминых О.К., Макаревич Н.А., Кетов А.Н. Исследование окисления этилового спирта в расплаве $KVO_3 - V_2O_5$ // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 1973. – Т. 16, № 5. – С. 723–725.
10. Макаревич Н.А. Исследование свойств расплава $KVO_3 - V_2O_5$ и окисления в нём алифатических

- спиртов. – Автореф. дис. ... канд. хим. наук (неорганическая химия). Пермский политехнический ин-т. Пермь, 1974. – 22 с.
11. Козьминых О.К., Макаревич Н.А., Кетов А.Н., Костин Л.П., Бурнышев В.С. Способ получения ацетальдегида. Авт. свид. СССР № 352874, заявл. 22.06.1970 г., опубл. 30.10.1972 г. Бюллетень изобретений. – 1972. № 29.
 12. Козьминых О.К., Кошелева М.В., Долбилкина Э.В., Кетов А.Н., Костин Л.П., Макаревич Н.А., Козлов Н.С. Способ получения формальдегида. Авт. свид. СССР № 413139, заявл. 3.04.1972 г., опубл. 1.07.1974 г. Бюллетень изобретений. – 1974. – № 4.
 13. Боровский Б.В., Ларский М.В., Фролова О.О. К 90-летию со дня рождения профессора В.Г. Беликова // Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 3. № 5(12). – С. 73–79. DOI: 10.19163/2307-9266-2015-3-5(12)-73-79
 14. Беликов В.Г. Воспоминания о выдающихся людях, оставивших глубокий след в моей жизни: мемуары. Пятигорск, 2011. – 110 с.
 15. Олег Козьмич Козьминых // Фармация. – 1979. – № 4. – С. 76–77.
 16. Сбоева С.Г., Лоскутова Е.Е., Лагуткина Т.П. Летопись российской фармации. XX век. Всероссийское научное общество фармацевтов. – М.: Химия и бизнес, 2000. – 304 с.
 17. Памяти Олега Козьмича Козьминых (1919–2003) // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. № 7. С. 56.
 18. Биографический словарь. Профессора и преподаватели Пермского государственного педагогического университета (1921–2003) / Под ред. проф. И.С. Капцуговича. – Пермь: Книжный мир, 2003. – 471 с.
 19. Учёные Пермской государственной фармацевтической академии. Биографический справочник. – Пермь: изд-во ПГФА, 2007. – 101 с.
 20. Козьминых В.О. Козьминых Олег Козьмич – педагог и учёный (к 95-летию со дня рождения) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки. – 2014. – № 4(8). – С. 133–155.

АВТОРЫ

Козьминых Владислав Олегович – доктор химических наук, профессор естественнонаучного факультета Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета. E-mail: kvoncstu@yahoo.com, kvoncstu@mail.ru

Козьминых Елена Николаевна – кандидат химических наук, доктор фармацевтических наук, профессор естественнонаучного факультета Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета. E-mail: lena.kozminih@yandex.ru

